

·论著·

载拉帕替尼靶向超声微泡联合高强度聚焦超声对 HER-2 阳性人乳腺癌 SK-BR-3 细胞作用的实验研究

宋昭君, 骆娟, 郑佳状, 汪凡栋, 陈宇, 刘元彬

(遂宁市中心医院骨科中心, 四川 遂宁 629000)

摘要:目的 探讨携 HER-2 抗体载拉帕替尼新型靶向纳米超声微泡联合高强度聚焦超声(HIFU)对人乳腺癌 SK-BR-3 细胞的生物学作用。方法 采用机械振荡法制备携 HER-2 抗体载拉帕替尼新型靶向纳米超声微泡体外培养 HER-2(+)人乳腺癌 SK-BR-3 细胞株,分为4组。HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡为 A 组、单纯载拉帕替尼超声微泡+HER-2 抗体为 B 组、携 HER-2 抗体空白超声微泡为 C 组、空白超声微泡为 D 组。载拉帕替尼靶向纳米超声微泡与细胞联合培养,联合 HIFU 作用,采用流式细胞技术、CCK-8 实验、western blot 实验在不同时间点观察载拉帕替尼靶向纳米超声微泡联合 HIFU 对 SK-BR-3 细胞生物学效应。结果 本实验所制备的携 HER-2 抗体载拉帕替尼新型靶向纳米超声微泡的平均粒径为 $(204.80 \pm 116.30) \text{nm}$, Zeta 电位为 $(-5.42 \pm 4.11) \text{mV}$, 包封率为 $(35.20 \pm 1.58) \%$ 。体外细胞寻靶实验结果显示,携 HER-2 抗体载拉帕替尼新型靶向纳米超声微泡联合 HIFU 作用与 SK-BR-3 细胞的结合能力高于其他三组 ($P < 0.05$);流式细胞结果显示 A 组能有效促进 SK-BR-3 细胞凋亡,CCK-8 实验结果显示 A 组能明显抑制 SK-BR-3 细胞增殖,同时 A 组细胞凋亡相关蛋白 Bcl-2 表达升高,侵袭相关蛋白 MMP-2 表达降低 ($P < 0.05$)。结论 携 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡联合 HIFU 消融作用能有效地将拉帕替尼递送入 SK-BR-3 细胞,并能有效抑制 SK-BR-3 细胞的生长,促进其凋亡。

关键词: 超声微泡;高强度聚焦超声;拉帕替尼;乳腺癌

中图分类号:R9737.9

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.10.015

文章编号:1006-1959(2024)10-0076-07

Experimental Study on the Effect of Lapatinib-loaded Targeted Ultrasound Microbubbles Combined with High-intensity Focused Ultrasound on HER-2 Positive Human Breast Cancer SK-BR-3 Cells

SONG Zhao-jun, LUO Juan, ZHENG Jia-zhuang, WANG Fan-dong, CHEN Yu, LIU Yuan-bin

(Spine Surgery Department of Suining Central Hospital, Suining 629000, Sichuan, China)

Abstract: **Objective** To explore the effect of lapatinib-loaded targeted ultrasound microbubbles combined with high-intensity focused ultrasound (HIFU) on HER-2 positive human breast cancer SK-BR-3 cells. **Methods** The HER-2 (+) human breast cancer SK-BR-3 cell beads were cultured in vitro by using a novel targeted ultrasound microbubbles carrying HER-2 antibody and lapatinib-loaded by mechanical oscillation method, which were divided into 4 groups. HER-2 antibody and lapatinib-loaded targeted ultrasound microbubbles were group A, simple lapatinib-loaded targeted ultrasound microbubbles+HER-2 antibody were group B, HER-2 antibody and blank-loaded ultrasound microbubbles were group C, and blank ultrasound microbubbles were group D. Lapatinib-loaded targeted ultrasound microbubbles were co-cultured with cells and combined with HIFU. Flow cytometry, CCK-8 assay and western blot assay were used to observe the biological effects of Lapatinib-loaded targeted ultrasound microbubbles combined with HIFU on SK-BR-3 cells at different time points. **Results** The mean diameter of the lapatinib-loaded targeted ultrasound microbubbles was $(204.8 \pm 116.3) \text{nm}$, the Zeta potential was $(-5.42 \pm 4.11) \text{mV}$, and the encapsulation efficiency was $(35.20 \pm 1.58) \%$. The results of in vitro cell targeting experiments showed that the binding ability of the lapatinib-loaded targeted ultrasound microbubbles with HER-2 antibody and HIFU to SK-BR-3 cells was higher than that of the other three groups ($P < 0.05$). The results of flow cytometry showed that group A could effectively promote the apoptosis of SK-BR-3 cells. The results of CCK-8 assay showed that group A could significantly inhibit the proliferation of SK-BR-3 cells. At the same time, the expression of apoptosis-related protein Bcl-2 increased and the expression of invasion-related protein MMP-2 decreased in group A ($P < 0.05$). **Conclusion** Lapatinib-loaded targeted ultrasound microbubbles with HER-2 antibody and HIFU can effectively deliver lapatinib to SK-BR-3 cells, effectively inhibit the growth of SK-BR-3 cells, and promote their apoptosis. Lapatinib-loaded targeted ultrasound microbubbles combined with HIFU ablation will provide a new and safe method for the treatment of breast cancer and its metastasis.

Key words: Ultrasonic microbubbles; High-intensity focused ultrasound; Lapatinib; Breast cancer

乳腺癌(breast cancer)是女性最为常见的恶性肿瘤,也是癌症中导致女性死亡的首要病因^[1]。随着

对乳腺癌研究的深入,有学者^[2]在 2011 年就根据乳腺癌的分子病理学特征对其进行了全新的分

基金项目:四川省卫健委卫生健康科研课题普及应用项目(编号:19PJYY0041)

作者简介:宋昭君(1985.12-),男,四川遂宁人,博士,副主任医师,主要从事脊柱脊髓肿瘤及乳腺癌脊柱转移肿瘤的治疗研究

型,其中雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)阴性,人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)阳性的 HER-2 型转移最为常见。HER-2 分子是一种具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白。HER-2 原癌基因通过调节 PI3K-Akt 通路、Ras-Raf-Mek-MAPK 通路等使细胞增殖周期缩短及抗凋亡,从而增加肿瘤恶性程度。HER-2 还能与肿瘤细胞内的环氧合酶 COX-2 基因的启动子结合,上调 COX-2 的表达,从而促进肿瘤的生长与增殖^[3]。此外,HER-2 过表达还可抑制细胞黏附蛋白的合成,从而更有利于肿瘤细胞的迁徙^[4,5]。目前,针对 HER-2 蛋白为靶点的抗肿瘤药物已经应用于临床。其中,拉帕替尼是一种新型 HER-2 受体阻断药,是能够可逆性阻断表皮生长因子和酪氨酸激酶双受体的阻断剂^[6]。同时,拉帕替尼具有可口服、易进入细胞内发挥药理作用,同时拮抗 EGFR 和 HER-2 两种受体的信号通路、易透过血脑屏障治疗乳腺癌脑转移的独特优势。另外,拉帕替尼对曲诺珠单抗治疗失败的进展期资料患者依然有效^[7]。近年来,超声靶向微泡破裂技术在分子生物学领域迅速发展,其原理主要是体外药物与微泡结合,然后通过超声介导在靶细胞或组织中,由微泡靶向传输药物,超声波的空化效应可以导致组织细胞膜通透性增高,而微泡又能降低超声波的空化阈值,从而增强空化效应,使局部毛细血管破裂,邻近组织细胞间隙增宽,从而药物更容易进入组织细胞内而提高局部组织及细胞,达到靶向治疗疾病的目的^[8-11]。目前,超声靶向微泡破裂技术在肺癌、肾癌、前列腺癌及胃癌等^[12-15]实验中均表现出安全和高靶向治疗的优点。近年来,应用微泡造影剂对乳腺癌进行靶向治疗成为超声分子影像学研究的重点领域,在早期肿瘤检测和治疗中具有良好的应用前景^[16]。本实验旨在研究一种高效载拉帕替尼药物递送系统,使其能在 HER-2 型乳腺癌局部富集、释放,从而达到靶向及抑制肿瘤细胞生长的效果。

1 材料与方法

1.1 主要试剂 二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺(DPPE)、全氟丙烷(C₃F₈)、聚乙二醇-4000(PEG)、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-羧基(DSPE-PEG2000-COOH)、绿色荧光生物素化二棕榈酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-羧基(DSPE-

PEG2000-COOH-Biotin)、亲和素、氯仿、甘油;人乳腺癌 SK-BR-3 细胞。

1.2 实验仪器 精密移液器、普通光学显微镜(OlympusCKX41,加拿大)、透射电镜(S3400N,日本)、激光粒径分析系统(Zeta SIZER, Malvern, 美国)、紫外分光光度计(Thermo NanoDrop 2000)、超声基因转染仪(UTG 1025, 中国)、恒温振荡仪、流式细胞仪、细胞培养箱等。

1.3 携带 HER-2 抗体载拉帕替尼新型靶向纳米超声微泡的制备 采用机械振荡法空白超声微泡, DSPC、DPPE、PEG4000、DSPE-PEG2000-COOH 按 15:5:6.3:2.2 的体积比加入氯仿中, 60 ℃磁力搅拌 2 h, 然后真空冻干;加入溶媒液(由 50%葡萄糖、丙二醇、甘油和精蛋白按体积比为 7.3:0.9:0.9:0.9 组成), 室温 120 r/min 搅拌 3 h, 充入 C3F8, 超声处理(100 W, 30 s)即得。制备的空白微泡经钴-60 射线辐照消毒后, 加入不同质量(分别为 5、10、20、50、100 mg)的拉帕替尼, 各组置于摇床在室温下低速震荡, 共孵育 30 min, 获得载拉帕替尼超声微泡。将原料中的 DSPE-PEG2000-COOH 替换成 DSPE-PEG2000-COOH-Biotin, 余操作过程相同, 制得绿色荧光生物素化载拉帕替尼超声微泡。制备的绿色荧光生物素化超声微泡经过量亲和素、生物素化 HER-2 抗体反应处理后制得生物素化携带 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡。

1.4 携带 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡理化性质检测 采用光学显微镜及扫描电镜观察携带 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡表现形态, 采用激光粒径分析系统检测超声微泡的粒径大小及 Zeta 电位。

1.5 携带 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡包封率检测及量效关系 采用高效液相色谱法测定超声微泡的包封率, 绘制标准曲线。

1.6 体外超声辐照下携带 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡药物释放 制备无菌透析袋, 10 cm/个; 10 mg 携带 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡溶于 5 ml 无菌双蒸水, 装入无菌透析袋后封闭(无菌条件下完成); 体外超声辐照处理(1.5 W), 辐照 60 s; 将以上超声处理过的透析袋放入装有 100 ml 无菌双蒸水的烧杯中; 将以上烧杯置入恒温振荡仪(37 ℃)以 125 rpm 进行匀速震荡; 分别于 3、6、9、12、24、36、48、60、72、84、96、108、120 h 等时间点从烧杯中取

1 ml 溶液测定拉帕替尼含量, 计算拉帕替尼含量及累积释放率, 绘制时间-药物累积释放率曲线。

1.7 携带 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡外超声显像 将不同浓度的携带 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡 (100、50、25 mg/ml) 以及空白超声微泡 (100 mg/ml) 分别装入预制的 1% 琼脂糖凝胶孔洞模具, 采用彩超诊断仪进行扫描观察 (MI=0.6), 成像后应用 DFY 超声图像分析仪分析各种微泡回声强度, 比较各组间的平均超声强度 (Mean DB)。

1.8 新型靶向纳米超声微泡联合高强度聚焦超声 (HIFU) 对乳腺癌 SK-BR-3 细胞作用的体外细胞实验

1.8.1 乳腺癌 SK-BR-3 细胞培养 购买的乳腺癌 SK-BR-3 细胞用含 10% 胎牛血清的高糖 DMEM 培养基培养, 当细胞融合率达到 70%~80% 时用 0.125% 消化传代, 置于 37℃、5%CO₂ 细胞培养箱培养。

1.8.2 超声微泡细胞寻靶实验 将 6 孔板以 1×10⁵/孔细胞浓度进行细胞爬片, 过夜后加入 1×10⁷/孔不同类型超声微泡 (A 组: 绿色荧光生物素化携带 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡; B 组: 绿色荧光生物素化单纯载拉帕替尼超声微泡; C 组: 绿色荧光生物素化携 HER-2 抗体空白超声微泡; D 组: 空白超声微泡)。整个过程避光操作, 细胞培养箱孵育 6 h, 用 4% 多聚甲醛固定, 激光共聚焦显微镜观察。

1.8.3 超声微泡联合 HIFU 处理细胞 实验分 4 组, 分别是: A 组: HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡; B 组: 单纯载拉帕替尼超声微泡+HER-2 抗体; C 组: 携 HER-2 抗体空白超声微泡; D 组: 空白超声微泡。取对数生长期的细胞, 以 1×10⁵ 个/孔细胞 6 孔板常规接种, 各组设 3 个复孔; 置于 CO₂ 孵箱培养 24 h 后弃上清, PBS 洗 3 遍; 按实验分组各组加入相应的

超声造影剂 100 μl (25 mg/ml) 后继续培养 2 h; 加入 PBS 洗去各孔中的超声造影剂, 室温摇床洗涤次, 5 min/次; 2~3 组给予 HIFU 辐照 (声强 0.5 W/cm², 辐照时间 5 s); 各组加入新鲜培养基继续培养 24 h 后收集细胞进行检测。

1.8.4 流式细胞仪检测细胞凋亡和周期 收集上述各组处理过的细胞, PBS 洗涤 3 次, 取 1×10⁴ 个细胞重悬, 加入 Annexin V-PE、7-AAD 进行标记后用 FACS Calibur 流式细胞仪上机检测。

1.8.5 CCK-8 检测细胞增殖 将上述各组处理过的细胞按 1×10⁴/孔接种于 96 孔板, 每孔加入 100 μl 培养基, 各组设 3 个复孔; 于 1、6、12、24、48、72 h 各时间点加入 10 μl CCK-8 溶液, 继续孵育 2 h, 酶标仪测定 450 nm 处的吸光度。

1.8.6 Western blot 蛋白检测 主要检测各组经处理后细胞凋亡相关蛋白 Bcl-2 和侵袭相关蛋白 MMP-2 的表达。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示。单因素方差分析多组计量资料差异, 两组计量资料采用独立样本 *t* 检验, 多变量方差分析重复测量数据。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 携带 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡的一般性质 本实验制备的载拉帕替尼靶向超声微泡在普通光学显微镜及扫描电镜下观察, 微泡分散度良好, 呈球形, 形态较均匀, 大小较一致 (图 1、图 2)。经激光粒径分析系统检测, 载拉帕替尼靶向超声微泡的平均粒径为 (204.80±116.30) nm (图 3), Zeta 电位为 (-5.42±4.11) mV (图 4)。在采用不同投放总量拉帕替尼的情况下, 当拉帕替尼投放量为 300 mg 时, 拉帕替尼包封率达到最高, 为 (35.20±1.58)% (图 5)。



图1 光镜下观察载拉帕替尼靶向超声微泡

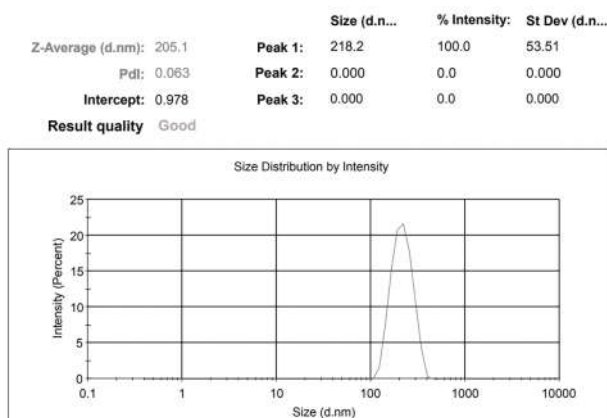


图2 载拉帕替尼靶向超声微泡扫描电镜图

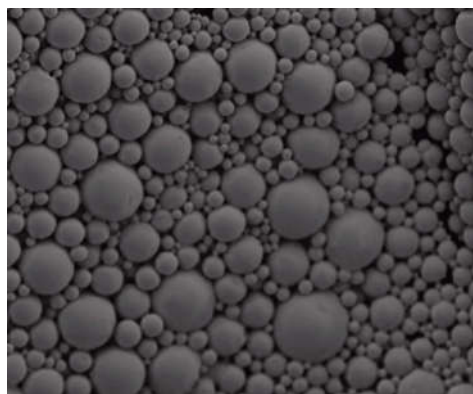


图 3 载拉帕替尼靶向超声微泡粒径分布及分散度

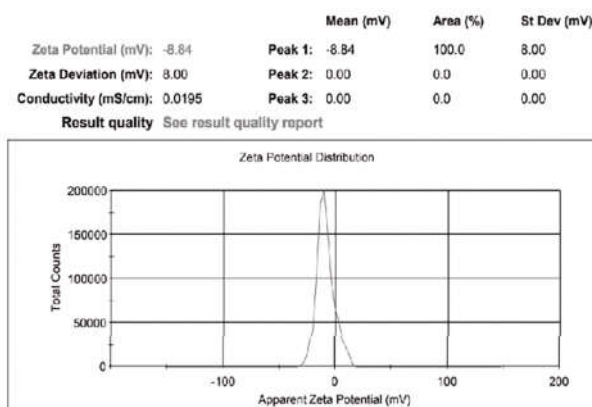


图 4 载拉帕替尼靶向超声微泡 Zeta 电位图

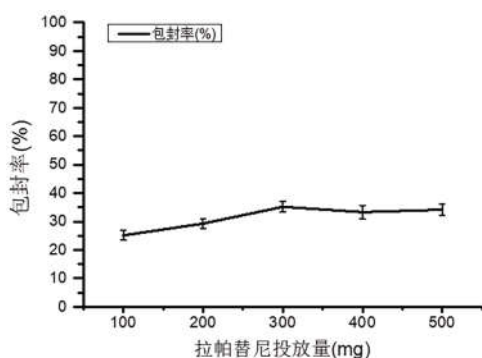


图 5 携带 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡不同包封率情况

2.2 携带 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡体外药物释放实验 从拉帕替尼累计释放曲线可以看出(图 6),经超声辐照后 12 h 载拉帕替尼靶向超声微泡拉帕替尼累计释放率达到 55.7%,辐照 24 h 后拉帕替尼累计释放率达到 62.8%。体外药物释放实验结果说明,本实验制备的载拉帕替尼靶向超声微泡具有良好的药物缓释功能。

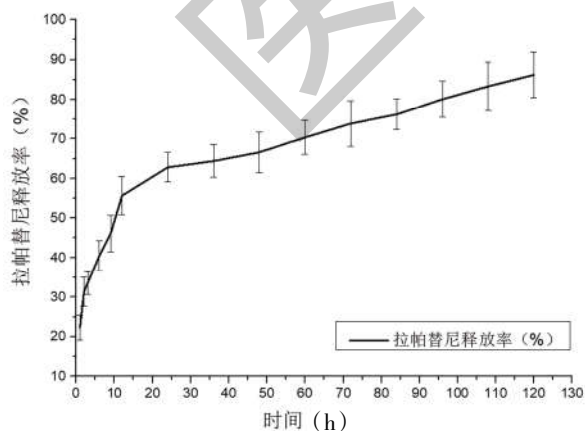


图 6 携带 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡体外释放率

2.3 携带 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡体外超声显像 本部分实验检测了载拉帕替尼靶向超声微泡在不同浓度的超声成像强度。如图 7 所示,载拉

帕替尼靶向超声微泡呈中高回声强度信号;与同浓度的空白超声微泡,载拉帕替尼靶向超声微泡的回声强度并没有明显差异($P>0.05$)。另外,制备的载拉帕替尼靶向超声微泡性质结构稳定,在制备完成后 72 h 内其回声强度没有明显差异($P>0.05$)。

2.4 携带 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡体外细胞寻靶实验 如图 8 所示,A 组可见大量绿色荧光聚集在 SK-BR-3 细胞内及其周围,B 组可见少量绿色荧光聚集在 SK-BR-3 细胞周围,C、D 组无明显绿色荧光聚集。体外细胞寻靶实验结果显示本实验制备的携带 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡具有良好的寻靶能力。

2.5 流式细胞检测经携带 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡联合 HIFU 处理后 SK-BR-3 细胞凋亡 经携带 HER-2 抗体载拉帕替尼靶向超声微泡联合 HIFU 处理后与其他对照组比较,A 组 SK-BR-3 细胞明显减少($P<0.05$),见图 9,流式细胞分析结果表明携 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡联合 HIFU 作用可以有效地促进 SK-BR-3 细胞凋亡。

2.6 CCK-8 检测 SK-BR-3 细胞增殖 经携带 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡联合 HIFU 处理后与其他对照组比较,A 组 SK-BR-3 细胞增殖活力显著降低($P<0.05$),见图 10,结果表明携 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡联合 HIFU 作用可以有效地抑制 SK-BR-3 细胞增殖。

2.7 凋亡相关蛋白检测 采用 Western blot 方法检测各组经处理后细胞凋亡相关蛋白 Bcl-2 和侵袭相关蛋白 MMP-2 的表达。经携带 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡联合 HIFU 处理,A 组 Bcl-2 表达较其他三组升高($P<0.05$),见图 11;同时 MMP-2 表达较其他三组降低($P<0.05$),见图 12。

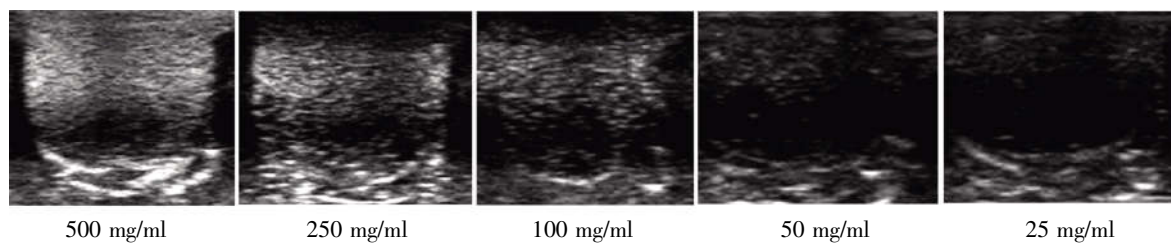


图 7 不同浓度的携带 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡体外超声显像

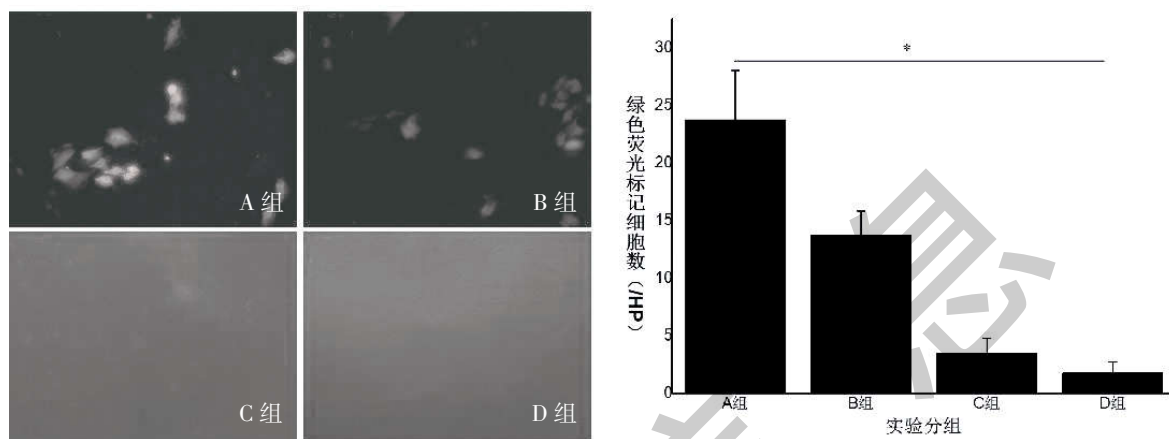
注: * $P < 0.05$ 。

图 8 显微镜观察携带 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡对 SK-BR-3 细胞结合情况

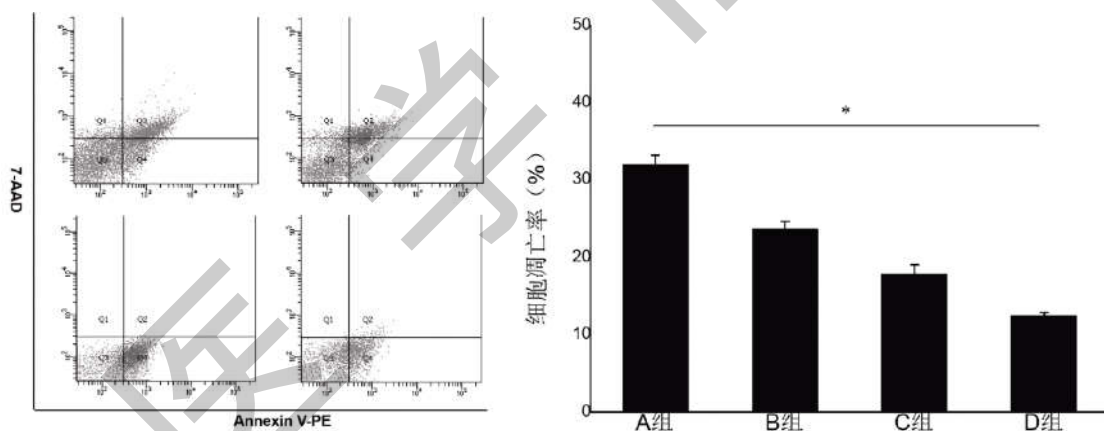
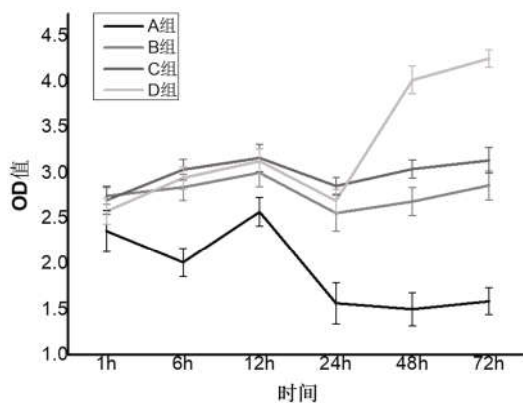
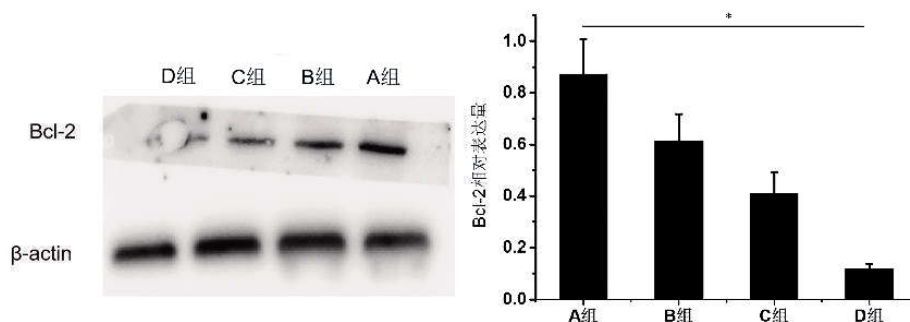
注: * $P < 0.05$ 。

图 9 4 组细胞经不同处理后 SK-BR-3 细胞凋亡及周期检测



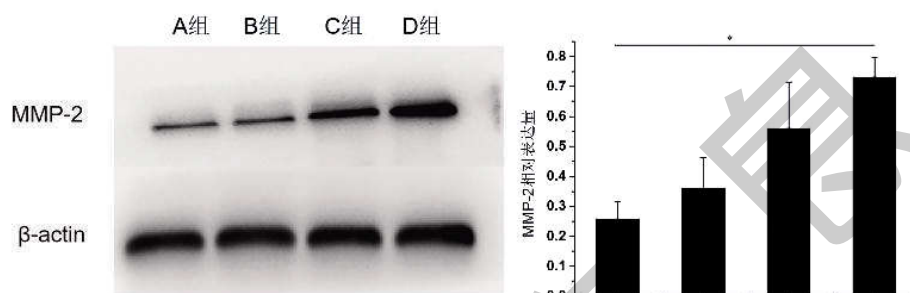
注: A 组与其他组相比, 细胞增殖活力显著降低。

图 10 4 组细胞经不同处理后 CCK-8 检测细胞增殖



注: A 组与其他组相比, Bcl-2 表达升高, $^*P<0.05$ 。

图 11 4 组细胞经不同处理后细胞凋亡相关蛋白 Bcl-2 表达



注: A 组与其他组相比, MMP-2 表达降低, $^*P<0.05$ 。

图 12 4 组细胞经不同处理后侵袭相关蛋白 MMP-2 表达

3 讨论

乳腺癌及其转移肿瘤因发病率高、致残率高,以及由此而产生的高额治疗费用,已成为医学领域一大治疗难题。HER-2 型乳腺癌的基础研究及临床试验均已证明^[17],表达 HER-2 可以促进乳腺癌细胞的转移和侵袭,是骨转移发生率最高的一个亚型。拉帕替尼作为新型乳腺癌抗癌药,有易透过血脑屏障、降低乳腺癌中枢神经系统转移风险等优势^[18]。在曲诺珠单抗一线治疗失败后,加用拉帕替尼能显著延长 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者的中位生存期,且不良反应可控,也是乳腺癌转移患者治疗的选择之一^[19]。目前已有文献报道^[20],HIFU 能增强乳腺癌化疗敏感性。因此,研发一种高效载拉帕替尼药物递送系统,使其能在 HER-2 型乳腺癌及其转移肿瘤局部富集、释放,从而达到靶向及高效的治疗效果,是本研究目的所在。

临床抗肿瘤药物需穿过血管内皮屏障、肿瘤组织间隙和肿瘤细胞膜进入肿瘤细胞才能发挥相应的治疗效果。近年来,随着超声造影剂研制工艺的进展和超声影像技术在医学领域的广泛使用,超声靶向微泡破裂技术在肿瘤治疗学领域发展迅速。它可以通过增加血管及细胞膜通透性,帮助多种药物或基因进入细胞,提高细胞内的药物或基因浓度。超声微泡造影剂是一种新型药物或基因载体,超声靶

向微泡破裂技术可以使其携带的药物或基因定位释放,从而达到靶向及高效的治疗效果。

本实验研究中制备了一种高效靶向载拉帕替尼药物递送系统,同时联合 HIFU 消融作用,探讨其对乳腺癌 SK-BR-3 细胞的生物学作用。通过体外细胞寻靶实验结果证实携 HER-2 抗体载拉帕替尼新型靶向纳米超声微泡联合 HIFU 作用与 SK-BR-3 细胞的结合能力高于其他三组($P<0.05$)。通过流式细胞技术检测结果证实携 HER-2 抗体载拉帕替尼新型靶向超声微泡联合 HIFU 作用能有效促进 SK-BR-3 细胞凋亡。通过 CCK-8 实验结果证实携 HER-2 抗体载拉帕替尼新型靶向超声微泡联合 HIFU 作用能明显抑制 SK-BR-3 细胞增殖。伊万萍等^[20]学者前期报道了 HIFU 能增强乳腺癌化疗敏感性。本试验研究也证实了 HIFU 消融能有效促进 SK-BR-3 细胞凋亡并抑制其增殖。同时,通过 HIFU 的消融作用,能有效将拉帕替尼递送至肿瘤细胞内,充分证实了该载拉帕替尼超声微泡体外的高靶向性,为乳腺癌临床靶向治疗提供了依据。目前已知超声微泡与药物的结合的方式主要是静电吸附在微泡外壳,但其在血液循环中极不稳定,且药物容易脱落,药物递送效率略低^[21]。文献报道^[21,22]通过生物素-亲和素法制备的超声微泡可以提高靶向区域的药物浓度,延缓药物释放、减少给药次数,从而增强治疗

效果。本试验采用生物素-亲和素法制备的 HER-2 抗体制备携 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡,与传统的超声微泡相比,具有较高的载药率和包封率,同时 HER-2 抗体更有利于识别 HER-2 受体,增加拉帕替尼的富集,从而更具有靶向性。

本实验研究还存在以下局限性:①仅采用进行体外细胞实验,但未进行体内相关动物模型实验研究。因此,在后期的实验中,需要进一步建立乳腺癌动物实验模型,研究体内生物学效应。②在本研究中 HIFU 照射时间短且能量有限,需要在今后的实验中进一步研究及优化 HIFU 辐照参数,以提高药物递送效果。

综上所述,携 HER-2 抗体载拉帕替尼超声微泡联合 HIFU 消融作用能有效地将拉帕替尼递送入 SK-BR-3 细胞,并能有效抑制 SK-BR-3 细胞的生长,促进其凋亡。以载拉帕替尼阳离子超声微泡为基础的 HIFU 消融治疗在治疗乳腺癌及其转移方面有广阔的应用前景,是乳腺癌及其转移治疗的一种安全的方法。

参考文献:

- [1]Torre LA,Bray F,Siegel RL,et al.Global cancer statistics, 2012 [J].Ca Cancer J Clin,2011,61(2):69-90.
- [2]Goldhirsch A,Wood WC,Coates AS,et al.Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the Saint Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 [J].Ann Oncol,2011,22(8):1736-1747.
- [3]Flowers M,Thompson PA.t10c12 Conjugated Linoleic Acid Suppresses HER2 Protein and Enhances Apoptosis in SKBr3 Breast Cancer Cells: Possible Role of COX2 [J].PLoS One, 2009,4(4):e5342.
- [4]Fernandez A,Reigosa A,Caleiras E,et al.Cadherins E and P expression in the molecular types of breast cancer[J].Investigation Clinica,2015,56(2):155-168.
- [5]岳萌,吴偲,王心然,等.微浸润及 T1a 期乳腺癌中 HER-2(0)和(1+)的临床意义及预后分析[J].临床与实验病理学杂志, 2023,39(1):42-46,52.
- [6]张慧峰,李茉,许淑娣,等.拉帕替尼治疗 HER2 阳性局部晚期乳腺癌临床疗效研究[J].陕西医学杂志,2023,52(5):596-599.
- [7]Huang Q,Deng J,Wang F,et al.Targeted gene delivery to the mouse brain by MRI-guided focused ultrasound-induced blood-brain barrier disruption[J].Exp Neurol,2012,233(1):350-356.
- [8]Wu J,Sun L,Liu T,et al.Ultrasound-Targeted Microbubble Destruction-Mediated Downregulation of EZH2 Inhibits Stemness and Epithelial-Mesenchymal Transition of Liver Cancer Stem Cells[J].Onco Targets Ther,2021,14:221-237.
- [9]Tian XQ,Ni XW,Xu HL,et al.Prevention of doxorubicin-induced cardiomyopathy using targeted MaFGF mediated by nanoparticles combined with ultrasound-targeted MB destruction[J].Int J Nanomedicine,2017,12:7103-7119.
- [10]袁彦芬,闫国珍,李爱华,等.载紫杉醇靶向超声脂质微泡对于卵巢癌细胞体外存活率的实验研究[J].中国超声医学杂志, 2021,37(9):1065-1067.
- [11]Liao Y,Luo H,He Z,et al.A Combination of UTMD-Mediated HIF-1 α shRNA Transfection and TAE in the Treatment of Hepatic Cancer[J].Biomed Res Int,2019,2019:1937460.
- [12]王金萍,李荣山,严继萍,等.载顺铂靶向纳米微泡对小细胞肺癌增殖抑制作用的实验研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2022,31(1):75-81.
- [13]余志平,胡明,王洛夫,等.G250 纳米抗体靶向的载药纳米微泡抑制肾癌细胞生长的实验研究 [J]. 第三军医大学学报, 2018,40(24):2229-2235.
- [14]包洪靖,李莹,王宇诗,等.携药靶向前列腺癌的聚吡咯超声/荧光微泡的制备及其特性研究 [J]. 医学影像学杂志, 2022,32(3):512-514.
- [15]徐桂兰,宋建生,杨世疆.超声微泡沉默 S100A4 基因对胃癌干细胞干性和上皮间质转化的调控[J].中国组织工程研究, 2021,25:4025-4031.
- [16]Fahira AI,Amalia R,Barliana MI,et al.Polyethyleneimine (PEI) as a Polymer-Based Co-Delivery System for Breast Cancer Therapy[J].Breast Cancer (Dove Med Press),2022,14:71-83.
- [17]Fabi A,Malaguti P,Vari S,et al.First-line therapy in HER2 positive metastatic breast cancer: is the mosaic fully completed or are we missing additional pieces? [J].J Exp Clin Cancer Res, 2016,35:104.
- [18]王素娥,董林,胡晓娜.拉帕替尼与卡培他滨对 HER-2 阳性乳腺癌患者的疗效与安全性分析[J].实用癌症杂志,2021,36(2):293-296,300.
- [19]罗波,张曲,郑红梅,等.SRT 联合拉帕替尼治疗 HER2 阳性乳腺癌脑转移疗效及预后分析[J].实用肿瘤学杂志,2021,35(6):523-528.
- [20]伊万萍,马德寿.高强度聚焦超声通过 TRIF 介导的 ERK 通路增强乳腺癌的顺铂化疗敏感性[J].天津医药,2022,50(7):698-706.
- [21]Shi Q,Liu P,Sun Y,et al.siRNA delivery mediated by copolymer nanoparticles, phospholipid stabilized sulphur hexafluoride microbubbles and ultrasound[J].J Biomed Nanotechnol, 2014,10(3):436-444.
- [22]付丽君,向红,曾倩倩,等.载 CXCL12 抗体靶向超声微泡制备及其体外卵巢癌细胞粘附性实验 [J]. 新疆医科大学学报, 2021,44(8):892-896.

收稿日期:2023-07-23;修回日期:2023-08-10

编辑/肖婷婷