

· 专家述评 ·



丁红，主任医师，教授，复旦大学博士研究生导师，复旦大学附属华山医院超声科主任。中国生物医学工程学会医学超声工程分会副主任委员，中华医学会超声医学分会浅表器官和血管学组委员，中国医师协会超声医师分会委员，中国老年医学学会超声医学分会副会长。从事超声医学相关的临床和基础研究30余年，擅长超声造影、弹性成像技术的临床应用，是制定国际超声造影剂使用指南和国际超声弹性成像应用指南的专家组成员。作为项目负责人主持5项国家自然科学基金面上项目；以第一作者或通信作者发表论文100余篇，包括*Radiology*、*Hepatology*、*eBioMedicine*等权威期刊。

超声医学在脑胶质瘤诊治方面的研究进展

张显迪^{1, 2}, 邱路萍^{1, 2}, 丁红^{1, 2}

1. 复旦大学附属华山医院超声医学科，上海 200040；
2. 国家老年疾病临床医学研究中心，上海 200040

[摘要] 脑胶质瘤恶性程度高，患者预后差，胶质瘤的标准化治疗是最大限度地手术切除及放化疗。由于开颅术中“脑漂移”的存在和保护脑功能区的需求，术中超声多种新技术可发挥实时导航定位、协助判断肿瘤边界和识别残留病灶的作用；此外，超声造影和人工智能技术的引入为快速分子病理学诊断展现出广阔的应用前景。同时，超声响应性纳米体系具有临时打开血脑屏障和精确控制药物释放的双重效应，并呈现出优异的生物相容性和针对胶质瘤的高度特异性。本文对上述临床和基础两个方面的研究进展进行述评，旨在为脑胶质瘤的诊疗提供新的参考。

[关键词] 脑胶质瘤；超声；术中超声；纳米医学

中图分类号：R739.41；R445.1 文献标志码：A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2024.02.003

Advances of ultrasound in the diagnosis and treatment of gliomas ZHANG Xiandi^{1, 2}, QIU Luping^{1, 2}, DING Hong^{1, 2} (1. Department of Ultrasound, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. National Clinical Research Center for Aging and Medicine, Shanghai 200040, China)

Correspondence to: DING Hong E-mail: ding_hong@fudan.edu.cn

[Abstract] Gliomas are highly malignant tumors of the brain with poor prognosis. The standard treatment for gliomas is maximal surgical resection with adjuvant radiotherapy and chemotherapy. Due to the existence of “brain drift” in craniotomy and the need to protect the functional brain area, intraoperative ultrasound plays the role of real-time navigation and localization, assisting in determining the boundary of the tumor and identifying residual foci. The introduction of contrasted-enhanced ultrasound and artificial intelligence technology has demonstrated a promising application prospect for rapid molecular pathology diagnosis. Meanwhile, ultrasound-responsive nanosystems have the dual effects of temporarily opening the blood-brain barrier and precisely controlling drug release, and have demonstrated excellent biocompatibility and high specificity for gliomas. This article reviewed the research progress in both clinical and basic aspects mentioned above, providing new references for the diagnosis and treatment of glioma.

[Key Words] Glioma; Ultrasound; Intraoperative ultrasound; Nanomedicine

胶质瘤是中枢神经系统发病率最高的原发性肿瘤，其中胶质母细胞瘤恶性程度最高，占原

发恶性肿瘤的50.1%^[1]。目前胶质瘤的标准化治疗是最大限度地手术切除，同时辅助放化疗。尽

基金项目：国家自然科学基金（82272017）

通信作者：丁红 E-mail: ding_hong@fudan.edu.cn

管一线治疗方案已不断优化, 但胶质母细胞瘤患者术后中位生存期仍不足21个月, 术后复发率近100.0%^[2], 且治疗费用高, 给患者及社会造成极大的经济压力和医疗负担。

胶质瘤的手术切除方式及病灶切除范围与疗效及患者预后直接相关。因成人颅骨是超声的天然屏障, 常规超声在颅内疾病的诊治方面的研究报道较少。胶质瘤的术前定位和导航多基于术前磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和体表骨性结构, 而在开颅和骨瓣移除后, “脑漂移”常造成病灶与颅骨的相对位置发生较大偏移^[2], 因此术中超声技术可发挥实时成像和术中导航的作用。另一方面, 超声技术与纳米医学的结合, 基于各类超声响应性纳米平台的研发, 已使胶质瘤的多种治疗策略得到了持续的优化和发展。本文将对超声医学在胶质瘤临床诊断和基础研究方面的进展进行述评。

1 术中超声技术

1.1 灰阶超声及彩色多普勒超声

在脑胶质瘤切除手术中, 超声检查多采用微凸和线阵探头, 于硬脑膜外或肿瘤残腔进行扫查。实时、高分辨率的灰阶超声可辅助外科医师定位肿瘤, 彩色多普勒超声可展示肿瘤血管及其与周围脑血管的关系^[2]。由于传统超声成像通常为非标准切面, 采用三维成像技术可显著提升图像可读性和解释性, 使术者能更准确地理解肿瘤立体结构与周围组织及结构的关系, 从而在术中作出更精确的判断, 优化手术方案^[3]。

1.2 超声造影

超声造影可动态显示组织微循环血流灌注的状况, 在脑胶质瘤手术中较彩色多普勒超声能更灵敏地显示肿瘤血供, 实时提供更准确的血流动力学信息^[4]。术中超声造影(intraoperative contrast-enhanced ultrasound, IOCEUS)有助于颅脑肿瘤的立体定位、勾勒肿瘤的轮廓、反映病灶的血供情况、通过灌注辅助胶质瘤分级、评估肿瘤切除程度和指导术中活检取材等^[4]; 此外, 结合三维成像技术可显著增强图像的可读性和解释性。

1.3 超声弹性成像

超声弹性成像集生物力学、影像学信息于一体, 通过对组织激励后产生的应变或剪切波速度改变而获得组织的弹性模量信息。在胶质瘤手术中, 应变式弹性成像由于需要对脑组织加压而应用有限^[5]。相反, 剪切波弹性成像(shear-wave elastography, SWE)以无创测量剪切波传播速度来定量评估组织弹性的优势, 为术中评估肿瘤及周围脑组织弹性硬度提供了一种安全、有效的无创检测方法^[6]。

1.4 融合成像

超声与MRI或其他成像技术的融合成像, 是根据超声和MRI两种不同成像方式的特点, 对两种影像进行空间配准与结合, 融合后的影像具备了两种成像技术的优势, 弥补了单一成像的局限性。在脑胶质瘤手术中, 术中超声通过磁定位系统配准两种影像数据, 为外科医师提供关于肿瘤位置、大小及其邻近重要结构的综合视图^[7]。这一方法可增强手术中的导航精度, 有助于精准切除肿瘤并评估切除程度。

2 术中超声在胶质瘤手术中的临床应用

2.1 术中导航

颅脑手术中常用的神经导航是将患者颅骨体表标志与术前MRI进行配准, 由于开颅和脑脊液流失或重新分布等原因, 颅内肿瘤易产生“脑漂移”的问题。超声成像具有实时、切面灵活等特点, 能准确定位病灶; 同时, 术中超声有助于选择最佳的手术入路, 辅助病灶切除^[8]。一项92例胶质瘤患者的研究^[9]比较了使用术中神经超声导航与不使用超声导航在高级别胶质瘤(high grade glioma, HGG)切除手术中的效果, 发现术中超声可提高胶质瘤定位的准确度; 使用三维IOCEUS技术可提高胶质瘤患者术中定位图像的可读性^[10]。在另一项对22例患者胶质瘤位于功能区的研究^[11]中, 在三维超声导航下行清醒颅骨切开术, 结果显示该方法可行且有效, 大多数手术达到了预期的彻底切除目标, 无需额外手术流程修改, 也未增加患者不适。由此可见, 开颅手术中超声技术的引入, 在很大程度上拓展了外科医师的视野。

2.2 术中肿瘤边界判断

在胶质瘤手术切除后，术中超声可用于残留病灶的探查。在一项涉及13例低级别胶质瘤（low grade glioma, LGG）患者的研究中，比较了术中超声和术中MRI在肿瘤残留检测中的灵敏度，结果发现术中超声接近术中MRI，且凸显了实时超声操作简便、快速省时的优势^[12]；在一项针对HGG患者的研究中联合使用荧光钠和术中超声进行导航辅助的实时荧光引导手术，实现了对肿瘤残留区的精准定位和彻底移除。然而，在1例使用术中超声引导的小儿小脑毛细胞星形细胞瘤中，残留肿瘤组织被超声错误地评估为彻底切除，反映出超声检查的局限性和伪影处理的重要性^[13]。

超声弹性成像显示不同类型肿瘤及非肿瘤区弹性硬度差异的特性，为术中识别肿瘤边界提供了更多信息。Cepeda等^[14]分析37个颅内肿瘤的术中弹性成像，发现不同类型的肿瘤及其周边区域在弹性图像上呈现显著差异。

术中超声造影可更敏感地显示肿瘤与周围脑组织的血流灌注差异，借此判断是否存在肿瘤残留。Hu等^[15]采用术中超声-MRI融合导航与超声造影联合的方法，对术后残留病灶进行评估，可显著提高病灶的完整切除率；通过IOCEUS和支持向量机，使用13例胶质母细胞瘤患者的数据训练模型，分类器在区分肿瘤和非肿瘤组织方面达到了最小平均分类误差17.4%。

2.3 术中快速诊断

在术中快速诊断方面，超声早期即应用于LGG与HGG的鉴别^[7]。Wang等^[16]通过对49例脑胶质瘤患者进行IOCEUS，发现血流动力学参数与微血管密度显著相关，显示了不同等级胶质瘤的血供特征。Cai等^[6]对49例胶质瘤患者使用SWE，有效区分了HGG和LGG，具有较高的灵敏度和特异度。

随着国际指南将分子病理学检查纳入脑胶质瘤诊断系统，分子诊断对胶质瘤切除范围的选择日益重要，探索不同分子生物学特征胶质瘤的超声特征是该领域的新方向。Zhang等^[17]研究了重要分子异柠檬酸脱氢酶1（isocitrate dehydrogenase 1, *IDH1*）野生型和*IDH1*突变型

胶质瘤血流动力学定量参数的差异。Xie等^[18]则基于二维超声射频信号，开发了一种术中快速诊断3种分子特征*IDH1*、*TERT*和1p/19q共缺失的智能分析系统。术中快速可行的分子病理学诊断将有助于对胶质瘤患者制订个体化的手术方案。

2.4 手术管理

研究^[19]表明，无论对LGG还是HGG，最大程度的肿瘤切除均有益于延长患者的总体生存期和无进展生存期。但最大限度地提高肿瘤切除程度往往受到肿瘤位置、大小以及患者的耐受程度等因素的限制；且不同分子亚型脑胶质瘤患者对手术切除的获益程度存在差异。

术中超声可辅助神经外科医师控制胶质瘤的切除范围（特别是HGG），以达到全切除或超全切除^[20]。Giussani等^[20]使用术中超声辅助，在85%的HGG患者中实现了全切除，平均无进展生存期为13.4个月，表明超声在确保安全范围的情况下，可以有效地提高肿瘤切除率。Sweeney等^[21]使用术中超声进行手术指导，结果表明超声与术后MRI结果高度一致，在尝试全切除的患者中实现了81%的成功率，但假阴性率达19%。在一项针对47例LGG患者的研究中，术中三维超声实现了93.4%的中位切除率，其中30%的患者达到了全切除，且大多数患者术后保持或改善了健康相关生活质量；一项230例胶质母细胞瘤的研究^[22]中，结合使用了5-氨基酮戊酸和术中超声造影，结果显示这种组合方式在提高切除率方面最为有效，显著延长了无进展生存期和总生存期。

3 超声纳米医学在胶质瘤治疗中的研究进展

超声技术作为一种成熟的生物医学技术，由于其无创性、便携性和理想的组织穿透深度而拓展至生物治疗领域，特别是与纳米医学的结合，为提高脑肿瘤疗效和改善患者预后提供了新的可能性。目前，基于各类超声响应性纳米平台的研发已使脑胶质瘤的多种治疗策略，包括声动力治疗（sonodynamic therapy, SDT）、化学治疗、基因治疗、免疫治疗等，得到了持续的优化和发展。

3.1 SDT

SDT是一种新兴的癌症治疗方式，依赖于超声刺激声敏剂产生活性氧，从而引发肿瘤细胞的

死亡^[23]。为了增强SDT的疗效, 装载声敏剂的多功能纳米颗粒 (nanoparticle, NP) 不仅能针对肿瘤微环境进行调控, 还能实现生物成像, 并与其他疗法协同作用, 提升脑胶质瘤的治疗效果。

在肿瘤微环境的缺氧条件下, 研究人员致力于开发能够调节这一微环境并提升SDT疗效的纳米平台。例如CSI@Ex-A纳米颗粒的设计, 将声敏剂嵌入含过氧化氢酶的二氧化硅中, 并进一步包裹上修饰有AS1411配体的巨噬细胞外泌体, 赋予纳米平台产氧和脑胶质瘤靶向的特性^[24]。氧化锰 (manganese oxide, MnO_x) 作为一种无机纳米酶, 可以在弱酸性的肿瘤微环境下催化过量的过氧化氢生成氧气。因此, 研究人员设计了超声响应性肿瘤杀伤平台Ang-IR780- MnO_2 -PLGA^[25]。此外, 协同脑胶质瘤诊断和治疗的多功能纳米平台也获得了广泛的关注, 如结合了近红外和MRI的超声响应性纳米平台 $YVO_4:Nd^{3+}$ -HMME@ MnO_2 -LF的开发, 以及MRI和SDT结合的 MnO_2 @Tf-PpIX的智能纳米平台, 不仅能够实时监测肿瘤的生长情况, 还能显著增强SDT的治疗效果^[26]。最终, 设计多功能的纳米平台将SDT与其他治疗方法相结合, 通过不同的作用机制联合提升抗癌效果, 如声敏化疗平台DOX@MSN-HA、DOX-PP-LIPO和IR780/PTL-NPs等^[27], 与化学动力疗法结合的二维Pd/H-TiO₂纳米颗粒^[28], 以及与线粒体自噬抑制相结合的ACHL纳米平台。

3.2 化学治疗

超声辐照有助于血脑屏障的打开, 进而增强化疗药物在大脑中的输送^[29]。超声照射作为一种外部刺激, 能够诱导血液中的微泡振荡, 从而局部增强声空化效应。此外, 超声辐照的热效应有助于含有全氟化物的纳米平台发生相变, 增加药物靶向脑部的同时, 提升药物释放的可控性。

大量研究^[30]表明, 通过聚焦超声介导的血脑屏障开放已被证实可增强多种临床化疗药物在脑胶质瘤中的渗透, 包括紫杉醇、替莫唑胺 (temozolomide, TMZ)、阿霉素 (doxorubicin, DOX) 等。负载化疗药物的纳米平台在脑部的富集也显著增多, 包括负载顺铂的

脑穿透纳米粒子、负载顺铂的金纳米粒子等; 在超声辐射下, 气泡振荡并暂时打开血脑屏障, 该纳米平台靶向脑胶质瘤并释放出化疗药物TMZ和DOX来增强其抗肿瘤的化疗作用。此外, 基于全氟辛基溴化物 (perfluorooctyl bromide, PFOB) 增强超声的空化效应, 研究人员设计ANP-D/P纳米平台, 同时负载DOX和PFOB, 在打开血脑屏障的同时释放化疗药物入脑。另一种pH/超声响应型的诊疗纳米探针PFP/PFB/DOX-PPEHD通过将液态的全氟戊烷、全氟化碳和DOX封装于聚氨基酸的聚合体中而合成^[31]。当暴露于聚焦超声照射时, 该纳米平台通过相变增强超声成像对比度的同时控制化疗药物的释放, 从而显著提升脑胶质瘤的治疗效果。

3.3 基因治疗

相比于传统治疗手段, 基因治疗通过精准地编辑基因或专门针对病变细胞进行攻击, 显示出其在有效消除肿瘤的同时, 能够显著降低全身性不良反应。超声技术和纳米医学结合, 开发非侵入性且具有局部精准靶向特性的基因传递平台, 以提升脑胶质瘤基因治疗的效果。研究人员成功开发了一种新型的聚焦超声激活型微泡, 包含了天冬酰胺-甘氨酸-精氨酸段作为靶向配体, 并携带针对*Birc5*基因的短发夹RNA质粒, 用以特异性地降低*Birc5*基因的转录, 从而促进胶质瘤细胞的凋亡。一项研究^[32]成功地将纳米泡与亲和素-生物素的小干扰RNA结合, 形成NBs-siRNA复合物, 在超声辐照下显著抑制胶质瘤的生长。同时, 经过精心设计的超声响应的MBs-LPHN_{spCas9}/MGMT-cRGD, 通过下调TMZ耐药基因甲基转移酶的表达, 有效增强了胶质瘤细胞对TMZ的灵敏度^[33]。另外, 一种合成血管内皮生长因子受体2修饰的阳离子微泡, 并载入自杀基因单纯疱疹病毒胸苷激酶, 在超声辐照下可有效地抑制胶质瘤的生长。

3.4 免疫疗法

脑胶质瘤的免疫治疗主要包括细胞治疗、免疫检查点阻断和免疫调节3个方面。由于血脑屏障的存在和脑肿瘤微环境本身的“冷”特性, 即免疫细胞不足, 免疫治疗的效果受到了限制。超

声作为一种外源性刺激，在改善肿瘤的免疫抑制微环境方面显示出极大的潜力；当结合外源性免疫效应物质的输送时，这种方法在提高免疫治疗效果方面优势凸显。

近期的研究^[34]设计了一种载有全氟化碳的二氧化硅微壳，并将其与机械高强度聚焦超声相结合，旨在激发胶质瘤的免疫原性，增强PD-1抑制剂的治疗效果；通过机械消融引发的组织损伤和细胞裂解导致肿瘤抗原的释放，将原本免疫“冷”的肿瘤微环境转变为“热”的状态。此外，超声刺激微泡产生的热效应被用来增强胶质瘤源性细胞外囊泡的释放，提升白细胞介素12p70 (IL-12p70) 的释放量，通过促进树突状细胞的成熟和细胞毒性T淋巴细胞的生成，来提高胶质瘤的免疫治疗效果^[35]。聚焦超声和微泡的联合应用还可辅助开放血脑屏障，以便于递送外源性免疫物质，该策略与多种免疫疗法结合使用时，包括PD-1抑制剂治疗、嵌合抗原受体T细胞疗法以及分泌CXCL10的抗原呈递细胞治疗，能够改善胶质瘤小鼠模型的免疫治疗效果并提高存活率^[36]。

3.5 其他治疗方式

慢性压电刺激作为一种抗肿瘤策略显示出了极大的潜力，通过干预细胞内Ca²⁺和K⁺的稳态来影响信号转导过程，从而有效地抑制肿瘤细胞的增殖并降低其耐药性^[37]。利用超声激发的压电纳米材料能以非侵入性和远程控制的方式将电信号传输到特定的细胞和组织中。近期的研究^[38]显示，一种负载Nutlin-3a，并用载脂蛋白E修饰的聚偏氟乙烯-三氟乙烯共聚物纳米平台被设计用于释放化疗药物并借助电刺激来抑制胶质瘤的生长。同样，经过转铁蛋白受体的抗体修饰的钛酸钡纳米颗粒被用来增强脑胶质瘤对TMZ治疗的灵敏度^[37]。

4 总结和展望

在脑胶质瘤外科手术中，术中超声、超声造影、三维超声、弹性成像和融合成像等技术的综合应用，可发挥术中导航定位、协助判断肿瘤边界和识别肿瘤残留的作用；超声造影血流动力学和人工智能影像分析展示了快速分子病理学诊断

和个体化手术方案的临床应用前景。超声响应性纳米体系具有临时打开血脑屏障和精确控制药物释放的双重效应，并展现了优异的生物相容性和针对胶质瘤的高度特异性，为脑胶质瘤患者的治疗开辟了一种充满应用前景的新途径。

[参 考 文 献]

- [1] 陈雯琳, 王月坤, 刘千舒, 等. 2022年度中国脑胶质瘤领域研究进展 [J]. 协和医学杂志, 2023, 14(5): 983-990.
- [2] GERARD I J, KERSTEN-OERTEL M, PETRECCA K, et al. Brain shift in neuronavigation of brain tumors: a review [J]. Med Image Anal, 2017, 35: 403-420.
- [3] KUMAR M, MOIYADI A, RANGARAJ N, et al. Implications of use of different intraoperative ultrasound modalities during glioma surgery – a comparative study of factors affecting outcomes [J]. Int J Med Inform, 2023, 177: 105154.
- [4] DELLA PEPA G M, MENNA G, IUS T, et al. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) applications in neurosurgical and neurological settings – New scenarios for brain and spinal cord ultrasonography. A systematic review [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2020, 198: 106105.
- [5] CEPEDA S, GARCÍA-GARCÍA S, ARRESE I, et al. Advantages and limitations of intraoperative ultrasound strain elastography applied in brain tumor surgery: a single-center experience [J]. Oper Neurosurg, 2022, 22(5): 305-314.
- [6] CAI S M, XING H, WANG Y K, et al. Intraoperative shear-wave elastography and superb microvascular imaging contribute to the glioma grading [J]. J Clin Neurosci, 2023, 110: 92-99.
- [7] PRADA F, VITALE V, DEL BENE M, et al. Contrast-enhanced MR imaging versus contrast-enhanced US: a comparison in glioblastoma surgery by using intraoperative fusion imaging [J]. Radiology, 2017, 285(1): 242-249.
- [8] IVERSEN D H, WEIN W, LINDSETH F, et al. Automatic intraoperative correction of brain shift for accurate neuronavigation [J]. World Neurosurg, 2018, 120: e1071-e1078.
- [9] RENOVANZ M, HICKMANN A K, HENKEL C, et al. Navigated versus non-navigated intraoperative ultrasound: is there any impact on the extent of resection of high-grade gliomas? A retrospective clinical analysis [J]. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2014, 75(3): 224-230.
- [10] ARLT F, CHALOPIN C, MÜNS A, et al. Intraoperative 3D contrast-enhanced ultrasound (CEUS): a prospective study of 50 patients with brain tumours [J]. Acta Neurochir, 2016, 158(4): 685-694.
- [11] MOIYADI A, SHETTY P. Early experience with combining awake craniotomy and intraoperative navigable ultrasound for resection of eloquent region gliomas [J]. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2017, 78(2): 105-112.
- [12] COBURGER J, SCHEUERLE A, THAL D R, et al. Linear

- array ultrasound in low-grade glioma surgery: histology-based assessment of accuracy in comparison to conventional intraoperative ultrasound and intraoperative MRI [J]. *Acta Neurochir*, 2015, 157(2): 195–206.
- [13] ŠTEŇO A, BUVALA J, ŠTEŇO J. Large residual pilocytic astrocytoma after failed ultrasound-guided resection: intraoperative ultrasound limitations require special attention [J]. *World Neurosurg*, 2021, 150: 140–143.
- [14] CEPEDA S, BARRENA C, ARRESE I, et al. Intraoperative ultrasonographic elastography: a semi-quantitative analysis of brain tumor elasticity patterns and peritumoral region [J]. *World Neurosurg*, 2020, 135: e258–e270.
- [15] HU X, XU R, DING H, et al. The total resection rate of glioma can be improved by the application of US-MRI fusion combined with contrast-enhanced ultrasound [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 208: 106892.
- [16] WANG J, YANG Y L, LIU X, et al. Intraoperative contrast-enhanced ultrasound for cerebral glioma resection and the relationship between microvascular perfusion and microvessel density [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2019, 186: 105512.
- [17] ZHANG X D, SHI Z F, XIE Y X, et al. Quantitative analysis using intraoperative contrast-enhanced ultrasound in adult-type diffuse gliomas with isocitrate dehydrogenase mutations: association between hemodynamics and molecular features [J]. *Ultrasonography*, 2023, 42(4): 561–571.
- [18] XIE X, SHEN C, ZHANG X D, et al. Rapid intraoperative multi-molecular diagnosis of glioma with ultrasound radio frequency signals and deep learning [J]. *EBioMedicine*, 2023, 98: 104899.
- [19] 罗 宸, 吴 帅, 吴劲松. 分子病理指导下的脑胶质瘤手术的研究进展 [J]. *中华神经外科杂志*, 2021, 37(9): 952–956.
- [20] GIUSSANI C, CARRABBA G, RUI C B, et al. Perilesional resection technique of glioblastoma: intraoperative ultrasound and histological findings of the resection borders in a single center experience [J]. *J Neurooncol*, 2023, 161(3): 625–632.
- [21] SWEENEY J F, SMITH H, TAPLIN A, et al. Efficacy of intraoperative ultrasonography in neurosurgical tumor resection [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2018, 21(5): 504–510.
- [22] DELLA PEPA G M, IUS T, ROCCA G L, et al. 5-aminolevulinic acid and contrast-enhanced ultrasound: the combination of the two techniques to optimize the extent of resection in glioblastoma surgery [J]. *Neurosurgery*, 2020, 86(6): E529–E540.
- [23] QIU L P, ZHU Z N, LIANG J, et al. Micro/nanoparticle-enabled ultrasound therapy of brain diseases [J]. *Coord Chem Rev*, 2024, 500: 215531.
- [24] WU T T, LIU Y, CAO Y, et al. Engineering macrophage exosome disguised biodegradable nanopatform for enhanced sonodynamic therapy of glioblastoma [J]. *Adv Mater*, 2022, 34(15): e2110364.
- [25] LIU S L, ZHANG W, CHEN Q Q, et al. Multifunctional nanozyme for multimodal imaging-guided enhanced sonodynamic therapy by regulating the tumor microenvironment [J]. *Nanoscale*, 2021, 13(33): 14049–14066.
- [26] LIANG K C, LI Z C, LUO Y, et al. Intelligent nanocomposites with intrinsic blood-brain-barrier crossing ability designed for highly specific MR imaging and sonodynamic therapy of glioblastoma [J]. *Small*, 2020, 16(8): e1906985.
- [27] WU P Y, DONG W, GUO X Y, et al. ROS-responsive blended nanoparticles: cascade-amplifying synergistic effects of sonochemotherapy with on-demand boosted drug release during SDT process [J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(2): e2203109.
- [28] QIAO X H, XUE L Y, HUANG H, et al. Engineering defected 2D Pd/H-TiO₂ nanosensitizers for hypoxia alleviation and enhanced sono-chemodynamic cancer nanotherapy [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 186.
- [29] SCHOEN S Jr, KILINC M S, LEE H, et al. Towards controlled drug delivery in brain tumors with microbubble-enhanced focused ultrasound [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 180: 114043.
- [30] ZHANG D Y, DMELLO C, CHEN L, et al. Ultrasound-mediated delivery of paclitaxel for glioma: a comparative study of distribution, toxicity, and efficacy of albumin-bound versus cremophor formulations [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(2): 477–486.
- [31] ZHANG L, YIN T H, LI B, et al. Size-modulable nanoprobe for high-performance ultrasound imaging and drug delivery against cancer [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(4): 3449–3460.
- [32] CAI W B, LV W, FENG Y, et al. The therapeutic effect in gliomas of nanobubbles carrying siRNA combined with ultrasound-targeted destruction [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 6791–6807.
- [33] YANG Q, ZHOU Y H, CHEN J, et al. Gene therapy for drug-resistant glioblastoma via lipid-polymer hybrid nanoparticles combined with focused ultrasound [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 185–199.
- [34] WANG J, HUANG C H, ECHEAGARAY O H, et al. Microshell enhanced acoustic adjuvants for immunotherapy in glioblastoma [J]. *Advanced Therapeutics*, 2019, 2(10).
- [35] SHEYBANI N D, BATTIS A J, MATHEW A S, et al. Focused ultrasound hyperthermia augments release of glioma-derived extracellular vesicles with differential immunomodulatory capacity [J]. *Theranostics*, 2020, 10(16): 7436–7447.
- [36] SABBAGH A, BECCARIA K, LING X Y, et al. Opening of the blood-brain barrier using low-intensity pulsed ultrasound enhances responses to immunotherapy in preclinical glioma models [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(15): 4325–4337.
- [37] MARINO A, ALMICI E, MIGLIORIN S, et al. Piezoelectric barium titanate nanostimulators for the treatment of glioblastoma multiforme [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2019, 538: 449–461.
- [38] PUCCI C, MARINO A, ŞEN Ö, et al. Ultrasound-responsive nutlin-loaded nanoparticles for combined chemotherapy and piezoelectric treatment of glioblastoma cells [J]. *Acta Biomater*, 2022, 139: 218–236.