

纳米技术用于动脉粥样硬化诊疗的研究进展

高林宇, 贺晴晴, 朱玲, 张慧娟* (郑州大学药学院, 郑州 450001)

摘要: 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种慢性炎症性疾病,其特征是脂质、免疫细胞和纤维成分在动脉壁中积聚。目前临床诊断技术缺乏准确性和特异性,药物很难直接靶向斑块实现有效治疗。因此,如何对AS易损斑块进行准确诊断和有效干预、实现治疗药物的精准递送,成为目前临床迫切需要解决的问题。近年来,随着纳米科技和纳米材料的快速发展,纳米技术在监测易损斑块形成、提高斑块内药物浓度等方面表现出了独特优势,本文按照纳米材料类型分别对其进行综述,以期纳米技术在AS疾病精准诊疗领域的研究和应用提供有益借鉴。

关键词: 动脉粥样硬化; 诊断; 治疗; 纳米技术; 纳米材料

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)18-2421-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.18.020

引用本文: 高林宇, 贺晴晴, 朱玲, 等. 纳米技术用于动脉粥样硬化诊疗的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(18): 2421-2428.

Research Progress of Nanotechnology in Diagnosis and Treatment of Atherosclerosis

GAO Linyu, HE Qingqing, ZHU Ling, ZHANG Huijuan* (School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

ABSTRACT: Atherosclerosis(AS) is a chronic inflammatory disease characterized by the accumulation of lipids, immune cells and fiber components in the arterial wall. The current clinical diagnosis technology lacks accuracy and specificity, and it is difficult for drugs to directly target plaque to achieve effective treatment. Therefore, how to accurately diagnose and effectively intervene in vulnerable plaques, and achieve the precise delivery of therapeutic drugs have become an urgent clinical problem to be solved. In recent years, with the rapid development of nanotechnology and nanomaterials, nanotechnology has shown unique advantages in monitoring the formation of vulnerable plaques and increasing the concentration of drugs in plaques, this article reviews the above progress based on the types of nanomaterials, in order to provide a useful reference for the research and application of nanotechnology in the field of accurate diagnosis and treatment of AS diseases.

KEYWORDS: atherosclerosis; diagnosis; treatment; nanotechnology; nanomaterials

目前,全球因急性心脑血管疾病而死亡的人数已超过肿瘤,心脑血管疾病已成为危害人类健康的“第一杀手”,其中动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)被认为是诱发该病的最主要原因^[1]。AS是一种由脂质驱动影响血管壁细胞的慢性炎症性疾病^[2],病变是从动脉内膜开始,先后有脂质积聚、纤维组织增生和钙质沉着,形成状如粥样物质的黄色斑块。成熟的AS斑块包括稳定斑块和不稳定斑块(易损斑块),易损斑块的纤维帽很薄,在血流或血压的动态变化下极易发生破裂而导致血栓的形成^[3]。

目前AS的检测技术主要包括血管造影术、动脉超声检测^[4-5],均为侵入性方法,仅能检测血管腔狭窄和内膜中层增厚,无法有效区分稳定斑块和易损斑块,进而评估斑块破裂形成血栓的风险^[6],因而目前亟需开发灵敏性高的非侵入性AS成像新技术,从而实现临床上对AS易损斑块的精确诊

断。另外,传统的AS治疗药物,如抗血小板药、他汀类药物、血管扩张药物和抗凝溶栓类药物等主要是基于全身水平的降低血脂,具有明显的不良反应,如他汀类药物具有肝脏毒性,可引起横纹肌溶解和心肌梗死等;抗血小板药物和溶栓药有不可控出血风险等。因此提高该类药物的递送效率,实现AS高效低毒治疗,亦是AS临床治疗中面临的重要问题。

近年来,随着纳米医学的不断发展,纳米技术为AS的精准诊疗提供了新契机。纳米技术以纳米材料为依托,纳米材料因其具有小尺寸效应、量子尺寸效应、表面与界面效应等特征,弥补了传统诊断技术和药物递送的缺陷。纳米颗粒表面经生物或理化修饰后可提高靶向能力,有望利用其对AS病灶部位进行精准的靶向成像及治疗^[7]。其次,通过合理的设计,纳米药物可改善传统药

作者简介: 高林宇,女,硕士 E-mail: gaoly0814@163.com

*通信作者: 张慧娟,女,博士,副教授 E-mail: zhanghuijuan4@163.com

物的生物利用度，减少对正常细胞和组织的不良反应。基于上述优势，纳米技术已受到众多研究者关注，并广泛应用于 AS 的精准诊疗中。本文基于纳米材料的种类对其进行综述，以期为该领域的深入研究提供有益借鉴。

1 金属纳米材料

1.1 超顺磁氧化铁纳米粒(superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPIONs)

为了更好地描述 AS 斑块，除斑块形态外，造影剂还可以监测到分子特征^[8-9]。SPIONs 是一种常用的造影剂，优缺点见表 1。为了提高 SPIONs 的性能并提供分子组成和/或斑块状态的信息，各种靶向配体被修饰在 SPIONs 上^[10-11]，用于 AS 的体内磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)检测。

表 1 金属纳米材料的优缺点
Tab. 1 Advantages and disadvantages of metallic nanomaterials

金属纳米材料	优点	缺点
超顺磁氧化铁纳米粒	磁靶向性	强烈的聚集倾向
	磁共振显影特性	体内不易被代谢
金纳米粒	表面等离子体共振	不良反应受粒径、电位、形态等因素影响
	粒径和形态可控	体内不易被代谢
	易于表面修饰	
	可用于 CT 成像	
氧化铈纳米粒	抗氧化性	聚集倾向
	H ₂ O ₂ 响应性控释	不易生物降解
	清除活性氧	

刘晔^[12]将富含羧基的两亲型聚合物 PIA-g-PEG-g-DDA 作为载体，通过酯化反应接枝 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)，并包覆在 SPIONs 表面，再通过静电作用吸附碳荧光量子点，制成具有 T₂ 造影功能的双模态成像纳米探针，见图 1。该探针以 5-HT 为靶分子，通过识别 AS 斑块中巨噬细胞分泌的髓过氧化物酶，以实现 AS 的 MRI 和荧光成像检测。与非纳米制剂组相比，该探针既保留了超顺磁性，又增加了对巨噬细胞的靶向性。

巨噬细胞清道夫受体 A 型(scavenger receptor A, SR-A)在正常血管壁上不表达，而在 AS 斑块中巨噬细胞表面高度表达，硫酸葡聚糖则是 SR-A 的配体。Tu 等^[13]合成了包覆有硫酸葡聚糖的氧化铁纳米粒(sulfated dextran-coated iron oxide nanoparticles, SDIO)，通过主动靶向 SR-A 被巨噬细胞识别并特异性摄取。体内 MRI 结果显示，与非靶向 DIO 组相比，SDIO 组纳米粒优先分布于

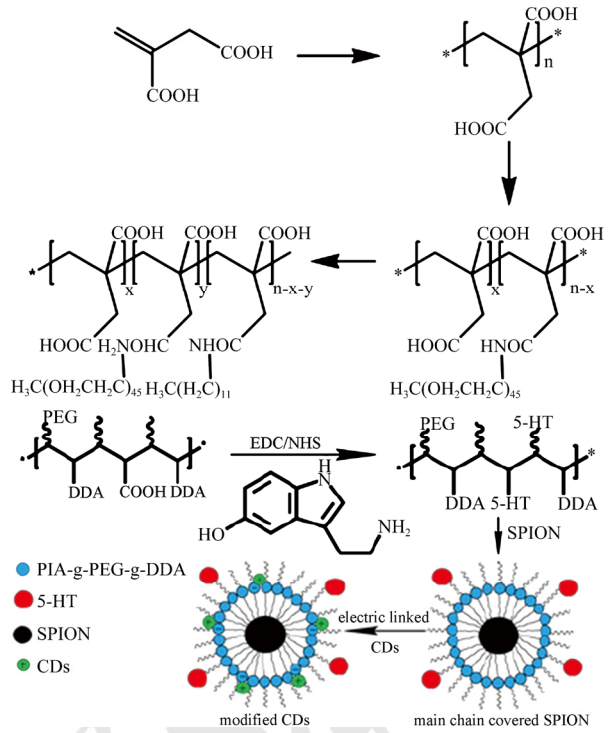


图 1 CDs@5-HT-g-PIA-g-PEG-g-DDA@SPION 的合成^[12]
Fig. 1 Synthesis of CDs@5-HT-g-PIA-g-PEG-g-DDA@SPION^[12]

AS 斑块部位，将 MRI 成像对比度提高了 4 倍，可实现易损斑块的高效诊断。

Hossaini Nasr 等^[14]首次合成了透明质酸(hyaluronic acid, HA)修饰的超顺磁氧化铁纳米蠕虫(nimda worm, NWs)(HA-NWs)，相比于球形 HA-SPIONs，HA-NWS 具有细长的形态，可以更好地模拟高分子量 HA，有效减少纳米探针氧化铁核心引起的炎症活动(注射 HA-SPIONs 的小鼠的 TNF-α 水平比注射 HA-NWS 的小鼠高 10 倍)。此外，HA-NWs 与 CD44 的强结合特点和高磁弛豫度使得斑块检测和成像可以在探针注射后立即进行。

1.2 金纳米粒(gold nanoparticles, AuNPs)

AuNPs 因其表面等离子体的共振效应产生较强光吸收，故可实现与传统影像学[X 射线计算机断层成像(CT 成像)、MRI 等]的有机结合(表 1)，提高 AS 斑块的影像可视化程度^[15]。其次，AuNPs 表面易修饰，功能化基团通过共价键或非共价键与之结合达到优化目的，表现出良好的生物相容性、高靶向性等特点。

AS 斑块中巨噬细胞的浸润面积和浸润深度的高分辨率成像对预测 AS 斑块的严重程度具有重要价值。Qin 等^[16]制备了钆(Gd)(III)-金纳米棒(gold nanorods, GNRs)双模态探针，见图 2。Gd^{III} 与 GNRs

形成的整合结构显示了 MRI 和血管内光声成像 (intravascular photoacoustic imaging, IVPAI) 结合的优势, MRI 可快速确定吞噬探针的巨噬细胞位置, IVPAI 可提供精确的形态学来量化巨噬细胞在动脉壁的浸润面积和浸润深度, 这种新的双模态纳米探针可以提高 AS 斑块诊断的准确性, 有望成为巨噬细胞分布的定量检测方法。

研究发现, 靶向 AS 单核细胞上的趋化因子受体可降低整体斑块进展^[17-18]。Chhour 等^[19]用 AuNPs 标记单核细胞, 在 AS 小鼠模型中静脉注射标记的单核细胞, 并使用 CT 成像监测斑块的招募情况。与对照组相比, AuNPs 存在于斑块的单核细胞内, 证实了 AuNPs 作为有效细胞标记造影剂的可行性, 从而利用 CT 对斑块内单核细胞聚集进行无创成像。

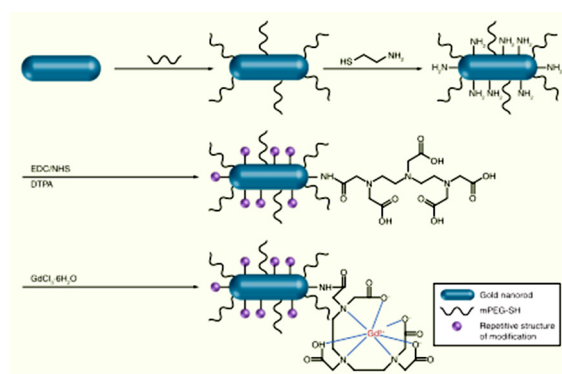


图2 钆^{III}-金纳米棒的制备方法^[16]

Fig. 2 Fabrication procedure of Gd^{III}-gold nanorods^[16]

Meyers 等^[20]等利用金-硫键合成了多肽-荧光团-聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)功能化的 AuNPs。该纳米粒能够特异性靶向血管损伤部位, 结合时间长达 96 h, 静脉给药后可扩大治疗窗口, 在 AS 病变区域既不影响内皮细胞的活力, 也不诱导损伤部位的细胞凋亡。

1.3 氧化铈(cerium oxide, CeO₂)纳米粒

由于 Ce³⁺ 与 Ce⁴⁺ 共存, CeO₂ 纳米粒可通过氧化还原反应清除组织及细胞内的活性氧(表 1)。AS 易损斑块内活性氧含量高, 基于该微环境特征, CeO₂ 纳米粒可被用于设计过氧化氢(H₂O₂)响应型纳米递送系统, 有望为 AS 精准诊疗提供有力工具。

Gao 等^[21]设计了一种基于 CeO₂ 纳米线的干扰 RNA(RNA interference, RNAi)反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO)纳米递送系统 stabilin-2 特异性多肽配体(stabilin-2 specific

peptide ligand, S2P)-CeO₂-ASOs。该纳米粒由 3 部分组成: ① S2P 用于改善斑块的靶向性(血管平滑肌细胞对 S2P-CeO₂-ASOs 的摄取量约为 CeO₂-ASOs 的 4 倍); ② PEG 糖基化用于延长体内循环时间, S2P-CeO₂-ASOs 的血半衰期约为 9.33 h, 远长于游离 ASOs($t_{1/2} < 20$ min); ③ 高纵横比的 CeO₂ 核心用于促进体内逃逸, 由于 Ce⁴⁺ 与过氧根之间的配位能力更高, 使 ASOs 从 CeO₂ 表面释放出来, 在 ApoE^{-/-} 小鼠体内通过高效沉默 mTOR 的表达, 提高受损细胞的自噬功能, 减少泡沫细胞形成, 从而有效抑制 AS 斑块的形成。

赵玉洁^[3]设计了一种基于 H₂O₂ 配位竞争的双靶向 CeO₂ 纳米探针(FA/CD36-CeO₂-DNA), 见图 3, 用于动态监测易损斑块内炎症反应。CeO₂ 纳米线(CeO₂ nanowires, CeO₂NWs)中 Ce⁴⁺ 与修饰了羧基荧光素(carboxyl fluorescein, FAM)的 DNA 的磷酸根相互作用后使 FAM 荧光淬灭, 当其进入易损斑块的巨噬细胞后, H₂O₂ 将 CeO₂NWs 表面的 DNA 竞争下来, 实现 FAM 荧光恢复, 通过观察易损斑块与正常组织中的荧光变化实现对 AS 斑块破裂风险的精准评估。

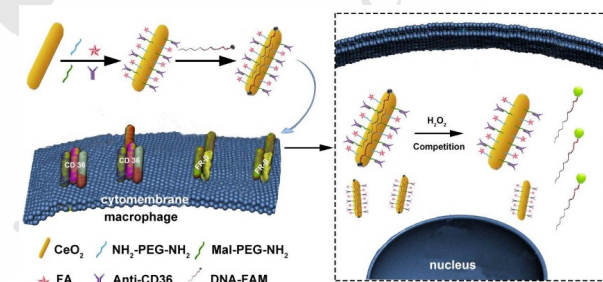


图3 FA/CD36-CeO₂-DNA 的合成及检测^[3]

Fig. 3 Synthesis and detection of FA/CD36-CeO₂-DNA^[3]

Chen 等^[22]探讨了 CeO₂ 纳米粒对血管内皮细胞氧化损伤的保护作用及机制。实验结果表明, CeO₂ 纳米粒能够通过胞腔和网格蛋白介导的内吞作用被内皮细胞摄取, 内化的纳米粒通过氧化还原反应有效抑制活性氧, 阻止 Ca²⁺ 内流, 从而保护内皮细胞免受氧化应激诱导的凋亡。

2 有机纳米材料

2.1 脂质纳米粒

脂质体是由磷脂形成具有双分子层结构的封闭囊泡, 可有效载荷药物, 使其免受代谢过程的影响^[23]。脂质体经表面修饰后可增加药物的靶向性, 通过增强滞留作用提高药物在病灶部位的浓

度, 结合其缓释特点可减少药物对细胞的毒性^[24]。近年来脂质体作为纳米载体在 AS 的诊疗中越来越受到重视。

miR-712 是一种促 AS 的 miRNA。Kheirrolomoom 等^[25]为了选择性递送抗 miR-712, 构建了一种阳离子脂质体(VHPK-CCL-anti-miR-712), 见图 4。体内外研究表明, 该纳米粒以 VHPK 多肽为靶头, 通过识别血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1), 将抗 miR-712 特异性递送至 ApoE^{-/-}小鼠主动脉受损内皮细胞, 有效下调 miR-712 的表达, 并抑制金属蛋白酶的活性。此外, VHPK-CCL-anti-miR-712 用于预防小鼠 AS 斑块形成的剂量比游离抗 miR-712 的剂量低 80%, 同时可显著降低游离抗 miR-712 潜在的非靶组织效应。

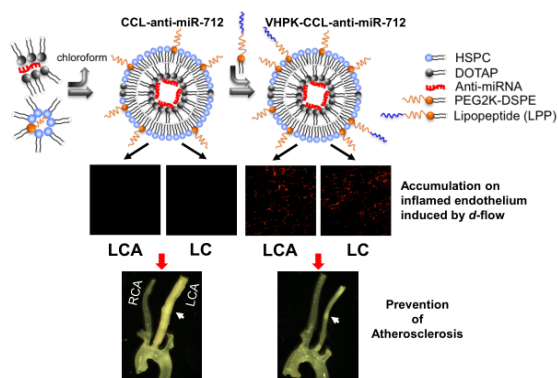


图 4 VHPK-CCL-anti-miR-712 的制备及其抗动脉粥样硬化的机制^[25]

Fig. 4 Preparation of VHPK-CCL-anti-miR-712 and its anti-atherosclerosis mechanism^[25]

Calin 等^[26]合成了 PEG 化靶向敏感脂质体 (target-sensitive liposomes, TSL), 包封趋化因子受体 2 (CC chemokine receptor 2, CCR2) 拮抗剂, 偶联识别 VCAM-1 的特异性多肽。纳米粒通过识别 VCAM-1 被受损内皮细胞摄取(摄取量约为正常内皮细胞的 4 倍), 释放 CCR2 拮抗剂, 从而减少单核/巨噬细胞的黏附和浸润。该研究首次证明, 干扰趋化因子/趋化因子受体相互作用的化合物可有效结合到脂质体中, 用于抑制 AS 中依赖于趋化因子的炎症反应。

Nie 等^[27]以大豆磷脂酰胆碱为原料合成脂质纳米微囊, 表面修饰靶向 CD36 的配体 KDiA-PC, 用于检测 AS 早期病变。结果显示, 在 LDLR^{-/-}和 C57BL/6J 小鼠体内, 脂质纳米囊泡与 AS 病变部位的巨噬细胞的共定位, 而在非损伤区域并未发

现纳米囊泡信号。因此, KDiA-PC 纳米微囊通过与 CD36 受体结合并靶向动脉内膜巨噬细胞, 不仅可以检测 AS 病变的大小、表面积和位置, 还可以显示病变中巨噬细胞浸润和分布的程度。

2.2 树枝状大分子

树枝状大分子是一种高度支化、单分散、人工合成的有机分子^[28], 具有典型的对称核、内壳和外壳。外壳有多个末端功能基团^[29], 可为靶向分子和治疗剂提供广泛的空间和结合位点^[30]。其次, 树枝状大分子能够克服传统小分子显像剂半衰期短、特异性差和高肾毒性等缺点^[31-32], 因而可作为分子成像和造影剂的优良载体, 用于 AS 疾病的诊断和治疗。

LYP-1 是一种能够与巨噬细胞表面的 p32 受体特异性结合的环状九肽, Seo 等^[33]合成了 (LYP-1)₄-树状分子, 并用 Cu⁶⁴ 标记。小鼠尾静脉注射后正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 图像显示该纳米粒在主动脉弓和降主动脉中的蓄积量远高于单体肽 (约为单体肽的 5 倍), 有望用于 AS 斑块的活体 PET 成像。

Ye 等^[34]利用 PEG 修饰的 G₅-聚酰胺 (PAMAM) 树枝状大分子载 AuNPs (Au-DENPs), 以增强 AS 小鼠血液池的 CT 成像。结果表明, Au-DENPs 具有良好的生物相容性, 经静脉注射后被 AS 斑块内的巨噬细胞高效摄取并分布于溶酶体中, Au-DENPs 的 X 射线衰减率明显高于临床使用的碘化造影剂 (金和碘浓度相同), 可作为 CT 造影剂用于 AS 精准诊断。

Poh 等^[35]构建了一种 PEG 包被、乙酸酐封端、叶酸靶向的 PAMAM 树枝状大分子 Fol-Dend, 见图 5。

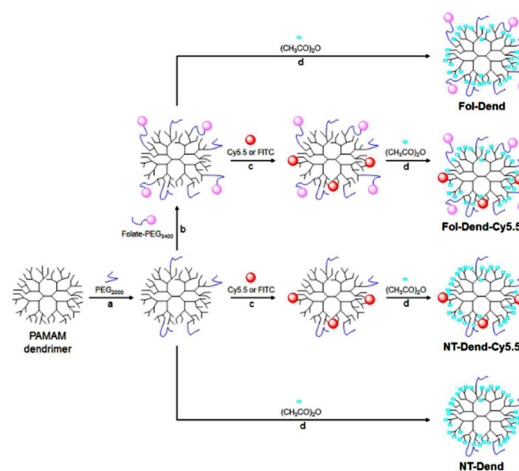


图 5 PAMAM 树枝状大分子的修饰^[35]

Fig. 5 Decoration of PAMAM dendrimers^[35]

通过与叶酸受体阳性的巨噬细胞系特异性结合,可实现在 AS 模型中的炎症区域选择性积聚,同时能够高效荷载药物,为 AS 治疗药物的靶向递送提供了新思路。

2.3 聚合物胶束

聚合物胶束是指两亲性聚合物在溶液中自组装形成的具有特定结构和功能的纳米粒^[36]。胶束具有优异的生物相容性,可有效负载亲/疏水性药物^[37-38],因而被广泛作为药物载体,用于 AS 的靶向诊疗。

Mlinar 等^[39]设计了一种靶向早中期 AS 斑块的肽两亲性胶束,并采用近红外染料 Cy7 标记用于体内外验证。结果表明,在早中期 AS 模型中,均观察到 VCAM-1 靶向胶束在血管内皮细胞的特异性蓄积。Image J 定量显示,VCAM-1 靶向胶束在血管内皮细胞中的 Cy7 信号是 PEG 胶束的 2 倍,是单独使用 Cy7 单体孵育细胞的 6 倍。因此,VCAM-1 胶束有望将药物选择性输送到 AS 早期斑块内,从而在疾病早期阶段进行有效干预。

雷公藤红素是一种潜在的 NF- κ B 抑制剂^[40-41]。Allen 等^[42]将雷公藤红素负载到 PEG-b-聚丙硫醚胶束中制成胶束(celastrol micelle, Cel-MC),见图 6。研究发现 Cel-MC 可高效负载药物,显著抑制 NF- κ B(抑制效果扩大近五万倍),通过调节 AS 斑块内免疫细胞群体的比例,有效抑制 AS 进展。

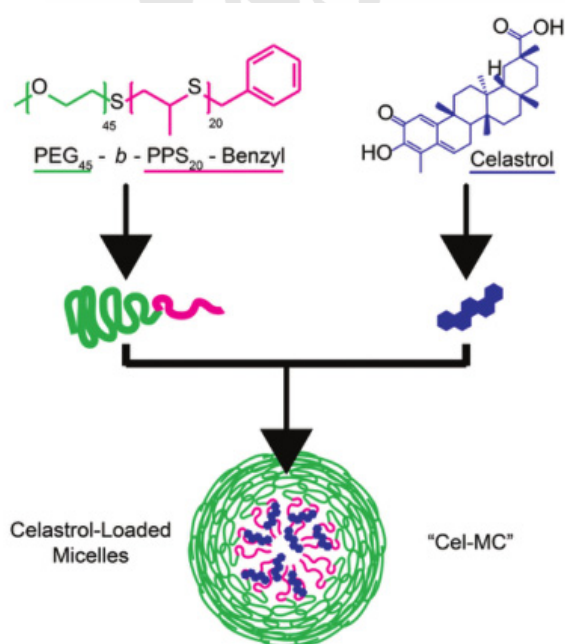


图 6 Cel-MC 胶束的合成^[42]

Fig. 6 Synthesis of Cel-MC micelle^[42]

3 生物纳米材料

3.1 仿生纳米粒

仿生纳米粒主要包括天然细胞膜包裹的合成纳米粒,模仿或提取来自生物体内的天然颗粒。既具有纳米载体本身的理化性质,又具有天然细胞的生物学特质。目前仿生技术在 AS 诊疗中的应用主要包括血小板膜或红细胞膜仿生纳米粒和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)仿生纳米粒。

Wang 等^[43]制备了一种红细胞膜包裹雷帕霉素(rapamycin, RAP)的仿生复合纳米粒[RBC/RAP@聚乳酸-羟基乙酸(poly(lactic acid glycolic acid, PLGA)],与 RAP@PLGA 相比, RBC/RAP@PLGA 具有更强的逃避巨噬细胞吞噬和全身清除的能力,从而延长血液循环时间。主动脉根部切片免疫荧光组织学显示, RBC/DID@PLGA 在 AS 斑块中的聚集显著高于 DID@PLGA,结果表明,红细胞膜的修饰增强了 AS 斑块的体内靶向性。当 RBC/RAP@PLGA 在病变中积累, RAP 持续释放,从而增加局部药物浓度,抑制巨噬细胞和血管平滑肌细胞增殖,抑制炎症反应,从而显著延缓 AS 斑块的发展。

Wei 等^[44]将血小板膜包覆在负载远红外荧光染料的 PLGA 核上制备纳米粒 PNP,见图 7。结果表明, PNP 不仅能够结合到有显著 AS 斑块的区域,也可以结合到容易形成斑块的 AS 前区域。通过在 PNP 中加入 MRI 成像剂,可以产生足够的对比度来识别 AS 斑块的存在。

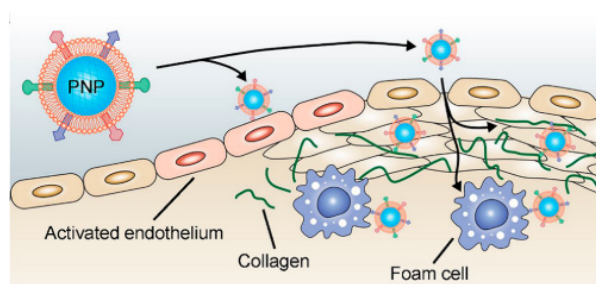


图 7 PNP 靶向动脉粥样硬化斑块的不同成分^[44]

Fig. 7 PNP targets different components of atherosclerosis plaques^[44]

HDL 是一种天然纳米颗粒,对 AS 斑块巨噬细胞表现出内在亲和力^[45]。Sanchez-gaytan 等^[46]设计了一种 PLGA-HDL 纳米粒,其能够与 AS 斑块巨噬细胞共存,具有良好的胆固醇流出能力和缓释特性。

3.2 病毒颗粒

病毒纳米颗粒是一种基于蛋白质的纳米材料,具有较高的原子分辨率,良好的生物相容性和生物降解性^[47],经药物、造影剂、靶向分子等修饰后对宿主的靶向性更强^[48]。为了克服 AS 传统诊断技术和药物递送的缺陷,更多学者将研究方向逐渐转向从植物病毒中提取的纳米颗粒。

Bruckman 等^[49]在烟草花叶病毒(tobacco mosaic virus, TMV)管腔区域修饰钆离子和荧光染料 Cy5.5,表面修饰 VCAM-1 多肽靶向配体,合成管状纳米粒 VCAM-TMV。与球形颗粒相比,管状纳米粒可极大增强对血管壁的靶向性,减少吞噬作用。此外,VCAM-TMV 中 Gd 的剂量比临床 MRI 中的剂量低 400 倍,大大提高安全性。

Ganguly 等^[50]以豇豆花叶病毒(cowpea mosaic virus, CPMV)为载体,负载氯化铬(CrCl_3),制备

了 CPMV-Cr。结果表明,CPMV-Cr 易被血管平滑肌细胞摄取并抑制其增殖,同时伴随着高糖诱导的磷酸化 p38-MAPK 和苏氨酸激酶表达的减弱,这为 CPMV-Cr 用于治疗与糖尿病相关的 AS 并发症奠定了基础。

4 总结与展望

纳米技术在 AS 的分子成像领域取得了巨大进展,纳米粒从单一结构转变为双模态成像纳米探针,进一步提高靶向性和分辨率,同时这种无创成像方法能够检测到 AS 的早期病变,实现疾病的早期干预。其次,AS 斑块的病理微环境为纳米药物靶向递送提供了有利的条件,如血管高通透性和长滞留效应使纳米粒被动靶向聚集在斑块部位从而增加药物浓度,提高药物利用率;小分子肽通过主动识别斑块部位高表达受体,实现药物靶向递送,见表 2。

表 2 纳米材料汇总表

Tab. 2 Summary table of nanomaterials

纳米材料	靶点	优点	缺点	参考文献
超顺磁氧化铁纳米粒	CDs@5-HT-g-PIA 5-HT-g-PEG-g-DDA @SPION	双模态成像,生物相容性好	需要外部磁场和磁性材料 需表面修饰来改善其分散性	[12]
	SDIO	SR-A	巨噬细胞特异性摄取,精准诊断 AS 易损斑块	[13]
	HA-NWs	CD44	显著降低氧化铁诱导的炎症反应,细胞高摄取	[14]
金纳米粒	Gd ^{III} -GNRs	巨噬细胞	MRI 和 PAI 结合成像,定量检测巨噬细胞浸润	[16]
	AuNPs	单核细胞趋化因子受体	CT 成像检测单核细胞,用于 AS 斑块的早期检测	[19]
	T-AuNP(胶原靶向 iv 型胶原向金纳米粒)	延长作用时间,扩大治疗窗口	体外诱导内皮细胞凋亡	[20]
氧化铈纳米粒	S2P-CeO ₂ -ASOs	stabilin-2	延长体内循环时间, H ₂ O ₂ 响应性释药	[21]
	FA/CD36-CeO ₂ -DNA	FR-β CD36	精准靶向巨噬细胞, H ₂ O ₂ 响应性释药通过荧光变化评估易损斑块破裂的风险	[3]
	CeO ₂ NPs	内皮细胞	减轻内皮细胞氧化损伤	[22]
脂质纳米粒	VHPK-CCL-anti-miR-712	VCAM-1	特异性靶向斑块上调受体,减小药物剂量利用细胞黏附分子介导的内吞作用来实现内化	[25]
	Vp-TSL	VCAM-1	提高内皮细胞摄取率,干扰趋化因子/趋化因子受体相互作用抑制 AS 的炎症反应	[26]
	KOdiA-PC 脂质纳米粒	CD36	准确识别巨噬细胞,检测病变位置和面积	[27]
树枝状大分子	LYP-1-树枝状大分子-Cu ⁶⁴	p32	血管通透性强	[33]
	Au-DENPs	-	良好的生物相容性,显著提高安全性	[34]
	Fol-Dend	FR-β	高效载荷药物	[35]
胶束	VCAM-1 胶束	VCAM-1	特异性靶向斑块上调受体,实现 AS 早期干预	[39]
	Cel-MC	-	包封率高调节斑块内免疫细胞群体比例	[42]
仿生纳米粒	RBC/RAP@PLGA	-	减少巨噬细胞吞噬作用,延长血液循环时间尺寸可控	[43]
	PNPs	巨噬细胞、内皮细胞、IV 胶原	血小板在 AS 斑块中大量聚集	[44]
	PLGA-HD	巨噬细胞	促进胆固醇外排	[46]
病毒颗粒	VACM-TMV	VCAM-1	管状纳米粒增加靶向性,减少吞噬作用,细胞摄取率高,显著降低 Gd 剂量,提高安全性	[49]
	CPMV-Cr	波形蛋白	生物相容性,生物降解性,非共价载药	[50]

虽然纳米技术在医学中的广泛应用为 AS 的精准诊疗提供了更好的策略,但仍存在不足之处导致其未进入临床试验阶段,如血液流变学和血流动力学对纳米粒的影响,患者对静脉注射给药方式的依从性,纳米粒在斑块部位的分布、代谢和清除等还需进一步研究。因此纳米技术在 AS 疾病中的研究依然任重道远,开发简单、安全、高效的 AS 纳米诊疗平台,促进基础研究向临床的有效转化仍是关键。

REFERENCES

- [1] GAO B Y, XU J S, ZHOU J, et al. Multifunctional pathology-mapping theranostic nanoplatforms for US/MR imaging and ultrasound therapy of atherosclerosis[J]. *Nanoscale*, 2021, 13(18): 8623-8638.
- [2] HASSANPOUR M, RAHBARGHAZI R, NOURI M, et al. Role of autophagy in atherosclerosis: Foe or friend?[J]. *J Inflamm(Lond)*, 2019, 16: 8. Doi: 10.1186/s12950-019-0212-4.
- [3] ZHAO Y J. Cerium oxide-based multi-functional nanoprobe for accurate diagnosis and treatment of atherosclerosis[D]. Jinan: Shandong Normal University, 2018.
- [4] CHOW A L S, ALHASSANI S D, CREAN A M, et al. Coronary CT angiography guided medical therapy in subclinical atherosclerosis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4): 625. Doi: 10.3390/jcm10040625.
- [5] NAKANISHI R, MOTOYAMA S, LEIPSIC J, et al. How accurate is atherosclerosis imaging by coronary computed tomography angiography?[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2019, 13(5): 254-260.
- [6] VIRMANI R, BURKE A P, FARB A, et al. Pathology of the vulnerable plaque[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(Suppl 8): C13-C18.
- [7] RUAN W J, ZHONG M T, HUANG M. Application and achievements of magnetic nanoparticles in cancer diagnosis and therapeutics[J]. *J Dalian Med Univ(大连医科大学学报)*, 2016, 38(2): 189-193.
- [8] GAO Z Y, MA T C, ZHAO E Y, et al. Small is smarter: Nano MRI contrast agents - advantages and recent achievements[J]. *Small*, 2016, 12(5): 556-576.
- [9] HYAFIL F, FELDMAN L, FAYAD Z A, et al. Imaging atherosclerotic plaques with MRI: Role of contrast agents[J]. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*, 2013, 6(1): 76-88.
- [10] TONG W, HUI H, SHANG W T, et al. Highly sensitive magnetic particle imaging of vulnerable atherosclerotic plaque with active myeloperoxidase-targeted nanoparticles[J]. *Theranostics*, 2021, 11(2): 506-521.
- [11] WEI Q Z, WANG J, SHI W, et al. Improved *in vivo* detection of atherosclerotic plaques with a tissue factor-targeting magnetic nanoprobe[J]. *Acta Biomater*, 2019(90): 324-336.
- [12] LIU Y. Study on the diagnosis and drug release behavior of multifunctional composite nanoparticles with atherosclerosis[D]. Changchun: Jilin University, 2018.
- [13] TU C Q, NG T S C, SOHI H K, et al. Receptor-targeted iron oxide nanoparticles for molecular MR imaging of inflamed atherosclerotic plaques[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(29): 7209-7216.
- [14] HOSSAINI NASR S, TONSON A, EL-DAKDOUKI M H, et al. Effects of nanoprobe morphology on cellular binding and inflammatory responses: Hyaluronan-conjugated magnetic nanoworms for magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaques[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(14): 11495-11507.
- [15] FAN M, HAN Y, GAO S T, et al. Ultrasmall gold nanoparticles in cancer diagnosis and therapy[J]. *Theranostics*, 2020, 10(11): 4944-4957.
- [16] QIN H, ZHOU T, YANG S H, et al. Gadolinium(III)-gold nanorods for MRI and photoacoustic imaging dual-modality detection of macrophages in atherosclerotic inflammation[J]. *Nanomedicine*, 2013, 8(10): 1611-1624.
- [17] BORING L, GOSLING J, CLEARY M, et al. Decreased lesion formation in CCR2-/- mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis[J]. *Nature*, 1998, 394(6696): 894-897.
- [18] COMBADIÈRE C, POTTEAUX S, RODERO M, et al. Combined inhibition of CCL2, CX3CR1, and CCR5 abrogates Ly6C(hi) and Ly6C(lo) monocytosis and almost abolishes atherosclerosis in hypercholesterolemic mice[J]. *Circulation*, 2008, 117(13): 1649-1657.
- [19] CHHOUR P, NAHA P C, O'NEILL S M, et al. Labeling monocytes with gold nanoparticles to track their recruitment in atherosclerosis with computed tomography[J]. *Biomaterials*, 2016(87): 93-103.
- [20] MEYERS M W, RINK J S, JIANG Q, et al. Systemically administered collagen-targeted gold nanoparticles bind to arterial injury following vascular interventions[J]. *Physiol Rep*, 2017, 5(4): e13128. Doi:10.14814/phy2.13128.
- [21] GAO W, ZHAO Y J, LI X, et al. H₂O₂-responsive and plaque-penetrating nanoplatform for mTOR gene silencing with robust anti-atherosclerosis efficacy[J]. *Chem Sci*, 2017, 9(2): 439-445.
- [22] CHEN S Z, HOU Y J, CHENG G, et al. Cerium oxide nanoparticles protect endothelial cells from apoptosis induced by oxidative stress[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2013, 154(1): 156-166.
- [23] CHEN B H, YANG S L, WU S X. Progress in new carriers for topical medication of dermatology[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2018, 35(4): 615-621.
- [24] HADINOTO K, SUNDARESAN A, CHEOW W S. Lipid-polymer hybrid nanoparticles as a new generation therapeutic delivery platform: A review[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 85(3 Pt A): 427-443.
- [25] KHEIROLOMOOM A, KIM C W, SEO J W, et al. Multifunctional nanoparticles facilitate molecular targeting and miRNA delivery to inhibit atherosclerosis in ApoE(-/-) mice[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(9): 8885-8897.
- [26] CALIN M, STAN D, SCHLESINGER M, et al. VCAM-1 directed target-sensitive liposomes carrying CCR2 antagonists bind to activated endothelium and reduce adhesion and transmigration of monocytes[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015(89): 18-29.

- [27] NIE S F, ZHANG J, MARTINEZ-ZAGUILAN R, et al. Detection of atherosclerotic lesions and intimal macrophages using CD36-targeted nanovesicles[J]. *J Control Release*, 2015, 220(Pt A): 61-70.
- [28] YANG J M, XU D H, LI F Z. Advance in the design and development of nanocarrier-mediated co-delivery for overcoming multidrug-resistant cancer[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2020, 37(6): 750-754.
- [29] LI X M, TANG Z, WANG Q. Research progress on ophthalmic drug delivery systems[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2021, 38(18): 2296-2304.
- [30] HAN Y X, ZHOU X X, QIAN Y, et al. Hypoxia-targeting dendritic MRI contrast agent based on internally hydroxy dendrimer for tumor imaging[J]. *Biomaterials*, 2019(213): 119195. Doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.05.006.
- [31] ZHANG S B, LLOVERAS V, PULIDO D, et al. Radical dendrimers based on biocompatible oligoethylene glycol dendrimers as contrast agents for MRI[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(8): 772. Doi: 10.3390/PHARMACEUTICS12080772.
- [32] CAO Y, ZU G Y, KUANG Y, et al. Biodegradable nanoglobular magnetic resonance imaging contrast agent constructed with host-guest self-assembly for tumor-targeted imaging[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(32): 26906-26916.
- [33] SEO J W, BAEK H, MAHAKIAN L M, et al. ^{64}Cu -labeled LyP-1-dendrimer for PET-CT imaging of atherosclerotic plaque[J]. *Bioconjugate Chem*, 2014, 25(2): 231-239.
- [34] YE K C, QIN J B, PENG Z Y, et al. Polyethylene glycol-modified dendrimer-entrapped gold nanoparticles enhance CT imaging of blood pool in atherosclerotic mice[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2014, 9(1): 529.
- [35] POH S, PUTT K S, LOW P S. Folate-targeted dendrimers selectively accumulate at sites of inflammation in mouse models of ulcerative colitis and atherosclerosis[J]. *Biomacromolecules*, 2017, 18(10): 3082-3088.
- [36] RONG L, ZHANG Y T, HU Q H. Progress in the research of natural polymer micelle[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2010, 27(S1): 1182-1187.
- [37] LUKYANOV A N, TORCHILIN V P. Micelles from lipid derivatives of water-soluble polymers as delivery systems for poorly soluble drugs[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(9): 1273-1289.
- [38] HAN L F, OUYANG H Z, QIU L Z, et al. Preparation and cytotoxicity evaluation of doxorubicin-loaded Rhein conjugate micelles[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2020(16): 1921-1925.
- [39] MLINAR L B, CHUNG E J, WONDER E A, et al. Active targeting of early and mid-stage atherosclerotic plaques using self-assembled peptide amphiphile micelles[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(30): 8678-8686.
- [40] LEE J H, KOO T H, YOON H, et al. Inhibition of NF-kappa B activation through targeting I kappa B kinase by celastrol, a quinone methide triterpenoid[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(10): 1311-1321.
- [41] SALMINEN A, LEHTONEN M, PAIMELA T, et al. Celastrol: molecular targets of thunder God vine[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394(3): 439-442.
- [42] ALLEN S D, LIU Y G, KIM T, et al. Celastrol-loaded PEG-b-PPS nanocarriers as an anti-inflammatory treatment for atherosclerosis[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(2): 657-668.
- [43] WANG Y, ZHANG K, QIN X, et al. Biomimetic nanotherapies: Red blood cell based core-shell structured nano complexes for atherosclerosis management[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(12): 1900172. Doi: 10.1002/advs.201900172.
- [44] WEI X L, YING M, DEHAINI D, et al. Nanoparticle functionalization with platelet membrane enables multifactorial biological targeting and detection of atherosclerosis[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(1): 109-116.
- [45] JIANG C P, QI Z T, TANG Y Q, et al. Rational design of lovastatin-loaded spherical reconstituted high density lipoprotein for efficient and safe anti-atherosclerotic therapy[J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(7): 3284-3291.
- [46] SANCHEZ-GAYTAN B L, FAY F, LOBATO M E, et al. HDL-mimetic PLGA nanoparticle to target atherosclerosis plaque macrophages[J]. *Bioconjug Chem*, 2015, 26(3): 443-451.
- [47] BRUCKMAN M A, RANDOLPH L N, VANMETER A, et al. Biodistribution, pharmacokinetics, and blood compatibility of native and PEGylated tobacco mosaic virus nano-rods and-spheres in mice[J]. *Virology*, 2014(449): 163-173.
- [48] ZHANG N, CHEN J, SONG Y N, et al. Research progress of nanoparticle targeting strategy in diagnosis and treatment of atherosclerosis[J]. *Chin J Clin Med(中国临床医学)*, 2019, 26(1): 107-110.
- [49] BRUCKMAN M A, JIANG K, SIMPSON E J, et al. Dual-modal magnetic resonance and fluorescence imaging of atherosclerotic plaques *in vivo* using VCAM-1 targeted tobacco mosaic virus[J]. *Nano Lett*, 2014, 14(3): 1551-1558.
- [50] GANGULY R, WEN A M, MYER A B, et al. Anti-atherogenic effect of trivalent chromium-loaded CPMV nanoparticles in human aortic smooth muscle cells under hyperglycemic conditions *in vitro*[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(12): 6542-6554.

收稿日期: 2021-09-01
(本文责编: 曹粤锋)