

纳米医学在心血管疾病诊疗中的应用研究进展

李科, 徐仓宝

(西安医学院陕西省缺血性心血管疾病重点实验室, 陕西省西安市 710021)

[专家简介] 通讯作者徐仓宝, 教授(二级), 博士研究生导师, 瑞典隆德大学博士, 美国波士顿大学博士后。1994 年晋升为研究员, 1997 年经卫生部学位办批准为原西安医科大学病理生理学博士研究生导师, 2005 年被聘为瑞典隆德大学博士研究生导师, 2012 年入选陕西省第五批“百人计划”创新人才专家。现任陕西省缺血性心血管疾病重点实验室主任, 西安医学院基础与转化医学研究所所长, 西北大学兼职教授, 西安交通大学光华学者讲座教授, 第四军医大学和厦门大学客座教授, 陕西医药控股集团有限责任公司博士后科研工作站博士后导师, 欧洲心血管研究学会理事, 国家自然科学基金重大项目海外特邀评审专家, 陕西省“百人计划”评审专家, 西安市欧美同学会理事等。从事血管细胞生物学与心血管疾病基础与防治研究近 30 年, 先后承担美国国际基金、瑞典国家基金、国家自然科学基金以及“国家 863 计划”等课题, 发表该研究领域 SCI 论文 80 多篇, 培养硕士研究生、博士研究生、博士后、访问学者 30 多名。作为大会主席, 成功主办了“97 中-瑞动脉粥样硬化研讨会”和“2013 中国-北欧基础与转化医学研讨会”。荣获陕西省高等学校科学技术成果一等奖, 陕西省科学技术进步二等奖, 卫生部优秀青年人才基金奖和国际动脉粥样硬化化学会学者奖励等。E-mail 为 cangbaoxu@yahoo.com。



[关键词] 心血管疾病; 纳米医学; 分子影像; 药物载体

[摘要] 心血管疾病严重威胁人类生命和健康, 占我国居民疾病死亡构成的 40% 以上, 且其发病率呈上升趋势。因此, 研发用于心血管疾病诊断和治疗的新技术和方法意义重大。纳米技术是本世纪发展起来的新学科, 其与现代医学结合发展而产生的纳米医学为心血管疾病的诊断和治疗带来了新思路和新方法, 并在该研究领域中发挥着独到的作用, 取得了可喜的成果。本文主要对近年来纳米医学技术在心血管疾病诊断和治疗中的研究新进展进行综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Advances in the application of nanomedicine for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases

LI Ke, XU Cang-Bao

(Shaanxi Key Laboratory of Ischemic Cardiovascular Disease, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China)

[KEY WORDS] Cardiovascular disease; Nanomedicine; Molecular imaging; Drug delivery

[ABSTRACT] Cardiovascular disease is a serious threat to human life and health with accounting for more than 40% of the disease deaths in China, and its incidence has a tendency to rise. Therefore, it is important to develop new technologies and methods for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases. Nanotechnology is a novel discipline developed in this century, and it has brought new ideas and new methods together with the modern medicine, which established nanomedicine for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases, and with unique methods, it has already achieved a great significance in cardiovascular researches. This review focuses on recent advances in nanomedicine for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases.

[收稿日期] 2017-05-31

[修回日期] 2017-06-06

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81470493); 陕西省教育厅重点科学研究计划项目(自然科学)(16JS097); 陕西省“百人计划”启动基金项目(2015RCYJ05)

[作者简介] 李科, 讲师, 博士毕业于西安交通大学生物医学工程专业, 2014 年留学美国堪萨斯大学, 2016 年回国, 主要从事纳米药物载体方面的研究, 发表研究论文 10 多篇。博士期间研究成果: 以第一作者发表论文在 Biomaterials(中科院分区一区杂志, 影响因子为 8.553)上。E-mail 为 tonyklee08@gmail.com。

心血管疾病是危害人类健康和生命的最主要疾病之一。2015年中国心血管病报告显示,心血管疾病死亡率居疾病死亡构成的首位,且其发病率呈上升趋势^[1]。虽然临床上已有诸多用于心血管疾病的诊疗技术和方法,但仍然不能完全满足临床的需要。例如,在诊断方面,传统的影像学技术虽然已经可以对动脉粥样硬化斑块和血管狭窄等疾病做出诊断。但是,传统小分子造影剂因其特异性差,半衰期短的原因,无法达到足够的分辨率和灵敏度,导致动脉粥样硬化的早期诊断以及后期易损斑块的发现都存在一定缺陷;在药物治疗方面,传统剂型的药物存在血浆半衰期短,清除率高,毒副作用大等问题。

纳米医学是纳米科技和现代医学结合之后产生的交叉学科,发展迅速,为许多疾病的诊断和治疗提供了新方法和新思路^[2-3],也为解决心血管疾病传统诊疗技术和方法的不足和缺陷提供了新的思路和途径。纳米载体技术是纳米医学中的重要组成部分,广泛用于多种疾病的诊疗研究中,临床上已经有多个通过纳米技术改造的药物。纳米载体技术是以天然材料、合成材料等作为包材,将药物、诊断试剂或者活性分子分散、吸附、交联或者包装在纳米级的颗粒中。因纳米药物载体本身所特有的一些性质,以及具有可进一步功能化修饰或组装的能力,使其在药物递送方面具有非常明显的优势:①可显著提高难溶性药物的饱和溶解度;②可

提高所携带药物的体内稳定性,延长药物在体内的循环时间;③可有效帮助药物达到作用靶点,提高药物治疗效果;④可明显增加药物的吸收率,提高生物利用度;⑤可改善药物在体内分布情况,减少药物在正常组织的积累,降低药物的毒副作用^[4-7]。纳米药物载体在肿瘤治疗方面取得了很大的发展,进入临床试验和应用的纳米药物载体不断增多^[8-9]。在心血管疾病的诊断和治疗方面,纳米载体也具有明显的优势和潜力,它可提高造影剂或药物分子在循环中的稳定性,尤其是非水溶性分子;通过对心血管疾病病灶组织和细胞的定向递送,提高病灶部位的造影剂或药物的浓度,减少其他组织的积累,从而提高造影分辨率,提高药物疗效及降低毒副作用;辅以控制释放或刺激响应释放技术,能够使造影剂、诊断试剂或者药物实现精确递送,达到精准诊疗的目的。

1 纳米载体的发展

纳米药物载体发展至今已有40余年的历史,开发出了很多纳米药载系统,如脂质体、聚合物纳米颗粒、聚合物胶束、树状大分子、病毒纳米颗粒、碳纳米管等^[6,10](图1)。根据纳米药物载体的功能特点,大概经历了3个发展阶段:被动靶向纳米药载、主动靶向纳米药载和多功能响应性纳米载体。

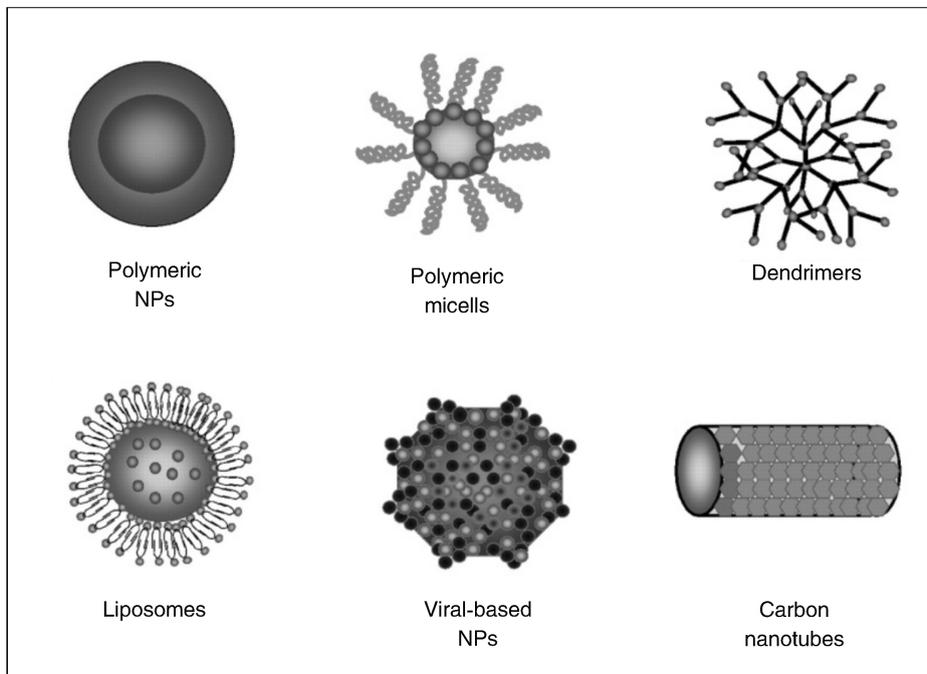


图1. 纳米药物载体类型

Figure 1. Type of nanodrug delivery

首先是被动靶向纳米药物载体阶段。在正常组织中微血管壁内皮结构致密完整,大分子物质、纳米颗粒很难透过。但是肿瘤组织因为细胞生长速度过快,导致血管密度降低,管壁结构完整性差,从而造成毛细血管通透性增加,另外实体瘤内部还缺少淋巴回流。这一系列特性使得大分子物质和纳米颗粒容易直接透过管壁进入肿瘤组织,即具有选择性高通透性和渗透性,这被称为实体瘤的高通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention, EPR)^[11-14]。大量研究表明粒径在 100 nm 以内的药物载体可以通过 EPR 十分有效地定位和靶向至实体瘤组织。与游离药直接给药的方式相比,纳米药物载体可将药物在肿瘤组织部位的积累度提高 10 倍以上,极大地提高生物利用度^[15]。动脉粥样硬化的发生发展是一种慢性炎症过程,病灶部位常存在血管通透性增加的情况,这一特性与实体瘤非常相似,可使纳米颗粒有效进入斑块内部。而进入循环的纳米载体颗粒还会被单核细胞或巨噬细胞等炎症细胞摄取,而这些携带药物的细胞迁移至斑块炎症部位,使得药物通过另一种途径实现靶向递送^[16]。

之后纳米药物载体发展至主动靶向阶段,即向纳米药物载体表面引入与病灶组织或细胞表面具有特异性相互作用的功能基团或者活性物质,以增强纳米药物载体的细胞和组织靶向性^[17-18]。在心血管疾病发生、发展的不同阶段,血管内皮、平滑肌细胞表达某些分子的水平明显升高,这就为纳米载体提供了主动靶向^[19]。例如,内皮损伤时血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 高表达,通过其抗体就可以实现内皮靶向;血管平滑肌细胞由收缩型转向合成型以后,也有合成型细胞主要标记分子平滑肌胚胎性肌球蛋白重链(SMem)、视黄醇结合蛋白 1 (cellular retinol binding protein 1, CRBP-1) 以及原肌球蛋白 4 (tropomyosin-4, TPM-4)^[20-21] 等高表达,其中 TPM-4 随着平滑肌细胞向合成型转化而出现特异性高表达^[22]。已有研究者通过该靶点制备了针对合成型血管平滑肌细胞的 MRI 探针,并进行了成像方面的研究^[23]。

第 3 阶段是多功能响应性纳米药物载体。与正常组织相比,心血管病灶部位常会高表达许多蛋白酶,例如组织蛋白酶(cathepsin)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)等,此外由于管腔变窄导致血流状态发生改变。多功能响应性纳米药物载体是在之前两个阶段的纳米药物载体基础上

发展出来的一种靶向性更好的药物载体。除了之前已有的靶向能力之外,这类载体普遍还由刺激响应性材料组成,可在病灶部位特殊环境的刺激下释放,从而减少在正常组织的释放,增加病灶组织的药物积累度^[24]。同时还可将诊断分子组装或者标记在纳米载体上,实现诊断、治疗和检测一体化的纳米诊疗体系。

2 纳米载体在分子影像方面的应用

分子影像技术在心血管疾病诊断中的应用越来越受到关注^[25-26],其中造影剂是实现高分辨、高灵敏及实时高效诊断的特点,克服了传统造影剂体内清除率高、特异性差等缺点。随着纳米载体技术的发展,其在成像质量和靶向成像方面的优势引起了广泛的关注。诸如高分子胶束、树状大分子、量子点、贵金属纳米颗粒、磁性纳米颗粒等多种纳米载体通过修饰改性后被广泛用于疾病检测及研究中。比较成熟的成像手段包括磁共振成像、光声成像和 CT-PET 成像等^[27-29]。Lanza 等^[30-31]很早之前就利用纳米载体进行血栓成像,他们将液态氟烷纳米颗粒修饰生物素,使血栓影像得到了显著的增强效果。Demos 等^[32]通过向脂质体上连接纤维蛋白素以及细胞间黏附分子的抗体,有效强化了其在血栓和粥样硬化斑块上的成像效果。还有学者将抗肌凝蛋白 Fab 片段交联到超顺磁性氧化铁颗粒后,用于心肌梗死的磁共振成像,表现出了十分优越的特异性^[33]。Liu 等^[34]将 Gd 络合物与 5-羟色胺同时修饰到树状大分子聚酰胺-胺(polyamidoamine, PAMAM)上实现粥样硬化斑块的靶向成像。Nishigori 等^[35]利用 AHP7 分子探针针对斑块处氧化型低密度脂蛋白进行靶向识别,进行了体内外靶向性磁共振成像测试。多模态成像是医学影像学发展的重要方向。纳米载体在此方面也具有非常明显的优势,其可有效地将多种成像探针或者造影剂整合在一起,克服它们在体内使用中的差异,从而达到真正意义上的多模态成像体系^[36-39]。Bruckman 等^[40]以烟草花叶病毒为载体,将核磁造影剂 Gd、近红外荧光分子 Cy5 以及 VCAM-1 多肽同时修饰后获得了一种靶向多模态纳米造影剂,并实现了对斑块处的磁共振/荧光双重成像。

3 纳米载体在药物治疗方面的应用

纳米载体在心血管疾病治疗方面具有以下几

个方面的优势:①增加非水溶性药物的溶解度;②提高药物在血液中的稳定性,增长其循环时间;③通过靶向递送以提高病灶组织的药物浓度,并减少其在正常组织的积累,从而提高疗效降低毒副作用;④减少用药量,降低抗药性的产生;⑤可实现个体的精准治疗。

3.1 纳米载体在动脉粥样硬化治疗中的应用

通过纳米药物载体将药物靶向递送至动脉粥样硬化斑块部位,有效延长药物血浆半衰期,提高病灶富集度并降低毒副作用。包括脂质体、聚合物纳米粒、纳米胶束、脂质体以及无机纳米颗粒等多种形式的载体都被用于抗动脉粥样硬化治疗研究中。所涉及的治疗策略包括脂蛋白水平调节,降低炎症程度,抑制新生血管形成,抗血凝等。通过干预抑制动脉粥样硬化发展,减小斑块面积或稳定易损斑块^[41-48]。Zhao等^[49]合成获得一种类似于高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的肽-脂纳米粒,用于调节动脉粥样硬化模型小鼠血浆胆固醇,取得了良好的效果。Lobatto等^[48]通过静脉注射的方式向动脉粥样硬化家兔模型分别进行游离糖皮质激素(proteolipidprotein, PLP)和脂质体包裹后的糖皮质激素(L-PLP)给药治疗,发现L-PLP给药组具有更加显著的抗炎效果,斑块处的巨噬细胞和新生血管明显少于PLP处理组。Winter等^[50]通过 $\alpha_3\beta_3$ 整合素靶向纳米颗粒负载烟曲霉素,对动脉粥样硬化家兔模型进行注射治疗,取得了显著的抑制新生血管效果。有研究者合成了一种包含抗凝药物比伐卢定和靶向因子融合蛋白(CREKA)的纳米颗粒,通过对纤维蛋白的作用起到了抗凝效果^[42]。他汀类药物也多有纳米制剂方面的报道, Broz等^[51]通过巨噬细胞靶向纳米颗粒递送普伐他汀,结果表明其大幅度降低了药物对肌细胞的毒性。

3.2 纳米载体在高血压治疗中的应用

当前临床上高血压治疗药物种类繁多,包括血管紧张素转换酶抑制剂、钙离子拮抗剂、血管紧张素拮抗剂、中枢交感神经药物、利尿剂、肾上腺素受体阻断剂以及血管舒张药物等。然而这些药物存在明显的缺陷,如生物利用度低、血浆半衰期短及毒副作用等问题。纳米药物载体在此方面具有明显的优势。姜黄素因其具有抗炎、抗氧化的特性,在高血压等心血管疾病的治疗研究中备受关注,然而其几乎不溶于水的缺陷严重阻碍了其进一步应用。采用纳米技术,制备姜黄素纳米乳剂,克服了其水溶性差的缺陷,从而提高生物利用度,有

效提高姜黄素的血管紧张素转换酶抑制效果^[52]。Kumar等^[53]利用固体脂纳米颗粒包载降压药尼群地平,使其生物利用度提高了3~4倍。Gautam等^[54]构建了一种含有坎地沙坦酯的树状大分子载药系统,有效地提高了该药物的水溶性。在口服剂型中,纳米药物载体也具有很好的效果,替米沙坦纳米药物载体系统可将其生物利用度提高10倍以上,不但可以增加其溶解性,还能提高其崩解速度^[55]。有研究团队还将纳米载体用于血管舒张物质一氧化氮(nitric oxide, NO)的输送,其所用载体为壳聚糖和聚乙二醇复合型溶胶,可稳固包载NO和NO前体(亚硝酸盐),并具有显著的缓释作用^[56]。

3.3 纳米载体在心肌梗死治疗中的应用

临床上心肌缺血药物治疗主要依靠生长因子、细胞因子和小分子化合物。这些药物均存在前述传统制剂的弊端。心肌缺血部位也存在血管高通透性,可依靠纳米药物载体的“被动靶向能力”进行定向递送。此外,心肌缺血部位通常还存在单核巨噬细胞富集的情况,可通过吞噬细胞主动靶向向纳米载体实施药物递送。Chang等^[57]采用聚乳酸-聚乙炔亚胺纳米载体负载胰岛素生长因子1,用于心肌梗死小鼠治疗,可使药物长时间维持较高的血药浓度,有效地减少梗死面积。Kim等^[58]用脱氧胆酸修饰的聚乙烯亚胺负载酪氨酸磷酸酶1的siRNA对心肌缺血大鼠模型进行心脏局部给药,可有效下调酪氨酸磷酸酶1,减少心肌梗死面积。通过用负载腺苷的脂质体对大鼠心肌缺血模型进行给药,可明显增加腺苷在心肌梗死区域的积累度,不但可减少梗死面积,还可降低对心率和血压的影响^[59]。Leuschner等^[60]利用脂质体负载siRNA用于沉默炎症细胞中高表达的CCR2,对心肌梗死小鼠静脉给药之后显示心脏部位单核细胞、巨噬细胞的聚集减少,明显减少了心肌梗死面积。向纳米载体上修饰靶向性分子,可使其具有主动靶向能力。有研究通过修饰有P-选择素的脂质体递送血管内皮生长因子,显著增强了大鼠心室壁运动和功能^[61]。

3.4 纳米载体在其他心血管疾病治疗中的应用

纳米药物载体在其他很多心血管疾病的治疗研究中均取得了很大的进展。这其中包括抗血栓、防治缺血性脑卒中和缓解血管痉挛等方面。有研究团队利用磁性纳米颗粒递送组织纤维蛋白溶酶原激活剂至血栓形成区域,通过外加磁场可显著增加病患部位的药物积累量,有效用药剂量不足游离药物的百分之一,这种定位积累方式,可以广泛用

于各种非开放式血管治疗途径^[62-63]。还有研究者将一种凝血酶抑制剂 PPACK 共价交联至纳米颗粒上以克服其体内清除率高的弊端,有效延长了该分子在体内的循环时间,并在动物模型上验证了其抗血栓的效果^[64]。在脑卒中治疗方面,Vani 等^[65]发现富勒烯纳米颗粒可在有效减少大鼠脑损伤面积的同时增加谷胱甘肽和超氧化物歧化酶,以清除缺血状态下增加的自由基,可以起到保护脑细胞的作用。此外,部分纳米药物载体还具有透过血脑屏障的能力,可将神经保护药物胞苷-5'-二磷酸直接递送至脑内,以减少缺血再灌注所带来的脑损伤^[66]。Evans 等^[67]利用复合物纳米载体系统包裹血管活性肽用于病理性血管收缩的缓解,起到了明显的效果。

4 结 语

综上所述,以纳米载体为代表的纳米医学技术在心血管疾病的诊断和治疗上显示出了独到的优势和潜力,能为心血管疾病的临床诊断和治疗提供新思路、新途径和新方法。由于纳米医学在心血管疾病的诊断和治疗研究中尚处于起步阶段,存在着很多亟待解决的关键技术和难题。随着纳米技术的创新,以及心血管疾病分子病理机制研究的深入,二者结合,必将推动纳米医学在心血管疾病诊疗中的应用研究,并研发出用于心血管疾病诊疗的新型纳米技术,为临床诊断和治疗提供新技术和新方法。

[参考文献]

[1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等. 中国心血管病报告 2015 概要[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(6): 521-528.

[2] Cheng Z, Al Zaki A, Hui JZ, et al. Multifunctional nanoparticles: cost versus benefit of adding targeting and imaging capabilities[J]. *Science*, 2012, 338(6109): 903-910.

[3] Kim B, Rutka JT, Chan WC. Nanomedicine[J]. *N Engl J Med*, 2010(363): 2 434-443.

[4] Allen TM, Cullis PR. Drug delivery systems: entering the mainstream[J]. *Science*, 2004, 303(5665): 1 818-822.

[5] Wilczewska AZ, Niemirowicz K, Markiewicz KH, et al. Nanoparticles as drug delivery systems [J]. *Pharmacol Rep*, 2012, 64(5): 1 020-037.

[6] Cho K, Wang X, Nie S, et al. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(5): 1 310-316.

[7] Behera A, Patil S, Sahoo S. Nanosizing of drugs: A promising approach for drug delivery[J]. *Der Pharmacia Sinica*,

2010, 1(1): 20-28.

[8] Schutz CA, Juillerat-Jeanmeret L, Mueller H, et al. Therapeutic nanoparticles in clinics and under clinical evaluation [J]. *Nanomedicine*, 2013, 8(3): 449-467.

[9] Wang AZ, Langer R, Farokhzad OC. Nanoparticle delivery of cancer drugs[J]. *Annu Rev Med*, 2012, 63: 185-198.

[10] Kumari A, Yadav SK, Yadav SC. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2010, 75(1): 1-18.

[11] Dinarvand R, Sepehri N, Manoochehri S, et al. Poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles for controlled delivery of anticancer agents [J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6: 877-895.

[12] Holback H, Yeo Y. Intratumoral drug delivery with nanoparticulate carriers [J]. *Pharm Res*, 2011, 28(8): 1 819-830.

[13] Loomis K, McNeely K, Bellamkonda RV. Nanoparticles with targeting, triggered release, and imaging functionality for cancer applications [J]. *Soft Matter*, 2011, 7(3): 839-856.

[14] Torchilin V. Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63(3): 131-135.

[15] Maeda H, Nakamura H, Fang J. The EPR effect for macromolecular drug delivery to solid tumors: Improvement of tumor uptake, lowering of systemic toxicity, and distinct tumor imaging in vivo[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(1): 71-79.

[16] Fogel U, Ding Z, Hardung H, et al. In vivo monitoring of inflammation after cardiac and cerebral ischemia by fluorine magnetic resonance imaging [J]. *Circulation*, 2008, 118(2): 140-148.

[17] Lee D, Lockey R, Mohapatra S. Folate receptor-mediated cancer cell specific gene delivery using folic acid-conjugated oligochitosans [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2006, 6(9-1): 2 860-866.

[18] Gullotti E, Yeo Y. Extracellularly activated nanocarriers: a new paradigm of tumor targeted drug delivery[J]. *Mol Pharm*, 2009, 6(4): 1 041-051.

[19] Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead [J]. *Cell*, 2001, 104(4): 503-516.

[20] Rensen S, Doevendans P, Van Eys G. Regulation and characteristics of vascular smooth muscle cell phenotypic diversity[J]. *Neth Heart J*, 2007, 15(3): 100-108.

[21] Abouhamed M, Reichenberg S, Robenek H, et al. Tropomyosin 4 expression is enhanced in dedifferentiating smooth muscle cells in vitro and during atherogenesis[J]. *Eur J Cell Biol*, 2003, 82(9): 473-482.

[22] Gallant C, Appel S, Graceffa P, et al. Tropomyosin vari-

- ants describe distinct functional subcellular domains in differentiated vascular smooth muscle cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 300(6): C1 356-365.
- [23] 尚安松, 马占龙, 陈相汛, 等. 原肌球蛋白-4 抗体靶向标记合成型血管平滑肌细胞 MRI 体外成像的实验研究[J]. *中华放射学杂志*, 2013, 47(12): 1 132-138.
- [24] Charoenphol P, Mocherla S, Bouis D, et al. Targeting therapeutics to the vascular wall in atherosclerosis: arrier size matters [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 217(2): 364-370.
- [25] McCarthy JR. Multifunctional agents for concurrent imaging and therapy in cardiovascular disease[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, 62(11): 1 023-030.
- [26] Sinusas AJ, Bengel F, Nahrendorf M, et al. Multimodality cardiovascular molecular imaging, part I[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2008, 1(3): 244-256.
- [27] Elsabahy M, Heo GS, Lim S-M, et al. Polymeric nanostructures for imaging and therapy[J]. *Chem Rev*, 2015, 115(19): 10 967-11 011.
- [28] Lobatto ME, Fuster V, Fayad ZA, et al. Perspectives and opportunities for nanomedicine in the management of atherosclerosis[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(11): 835-852.
- [29] Quillard T, Libby P. Molecular imaging of atherosclerosis for improving diagnostic and therapeutic development[J]. *Circ Res*, 2012, 111(2): 231-244.
- [30] Lanza GM, Wallace KD, Scott MJ, et al. A novel site-targeted ultrasonic contrast agent with broad biomedical application[J]. *Circulation*, 1996, 94(12): 3 334-340.
- [31] Lanza GM, Wallace KD, Fischer SE, et al. High-frequency ultrasonic detection of thrombi with a targeted contrast system[J]. *Ultrasound Med Biol*, 1997, 23(6): 863-870.
- [32] Demos SM, Alkan-Onyuksel H, Kane BJ, et al. In vivo targeting of acoustically reflective liposomes for intravascular and transvascular ultrasonic enhancement [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(3): 867-875.
- [33] Weissleder R, Lee AS, Khaw BA, et al. Antimyosin-labeled monocrySTALLINE iron oxide allows detection of myocardial infarct: MR antibody imaging [J]. *Radiology*, 1992, 182(2): 381-385.
- [34] Liu H, Zhao WO, Huang HL, et al. Synthesis and Characterization of Magnetic Nanoparticles Targeting for MPO [J]. *Acta polymerica sinica*, 2015, (3): 331-337.
- [35] Nishigori K, Temma T, Yoda K, et al. Radioiodinated peptide probe for selective detection of oxidized low density lipoprotein in atherosclerotic plaques [J]. *Nucl Med Biol*, 2013, 40(1): 97-103.
- [36] Kang S, Lee HW, Jeon YH, et al. Combined fluorescence and magnetic resonance imaging of primary macrophage migration to sites of acute inflammation using near-infrared fluorescent magnetic nanoparticles[J]. *Mol Imaging Biol*, 2015, 17(5): 643-651.
- [37] Sosnovik DE, Nahrendorf M, Deliolanis N, et al. Fluorescence tomography and magnetic resonance imaging of myocardial macrophage infiltration in infarcted myocardium in vivo[J]. *Circulation*, 2007, 115(11): 1 384-391.
- [38] Chen N, Shao C, Li S, et al. Cy5.5 conjugated MnO nanoparticles for magnetic resonance/near-infrared fluorescence dual-modal imaging of brain gliomas[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2015, 457: 27-34.
- [39] Shi Y, Pan Y, Zhong J, et al. Facile synthesis of gadolinium (III) chelates functionalized carbon quantum dots for fluorescence and magnetic resonance dual-modal bioimaging [J]. *Carbon*, 2015, 93: 742-750.
- [40] Bruckman MA, Jiang K, Simpson EJ, et al. Dual-modal magnetic resonance and fluorescence imaging of atherosclerotic plaques in vivo using VCAM-1 targeted tobacco mosaic virus[J]. *Nano letters*, 2014, 14(3): 1 551-558.
- [41] McCarthy JR, Korngold E, Weissleder R, et al. A light-activated theranostic nanoagent for targeted macrophage ablation in inflammatory atherosclerosis [J]. *Small*, 2010, 6(18): 2 041-049.
- [42] Peters D, Kastantin M, Kotamraju VR, et al. Targeting atherosclerosis by using modular, multifunctional micelles[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(24): 9 815-819.
- [43] Lanza GM, Yu X, Winter PM, et al. Targeted antiproliferative drug delivery to vascular smooth muscle cells with a magnetic resonance imaging nanoparticle contrast agent [J]. *Circulation*, 2002, 106(22): 2 842-847.
- [44] Chan JM, Zhang L, Tong R, et al. Spatiotemporal controlled delivery of nanoparticles to injured vasculature[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(5): 2 213-218.
- [45] Freitas F, Diamant J. Reduction of atherosclerotic lesions in rabbits treated with etoposide associated with cholesterol-rich nanoemulsions [J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6: 2 297-304.
- [46] Lee GY, Kim JH, Oh GT, et al. Molecular targeting of atherosclerotic plaques by a stabilin-2-specific peptide ligand[J]. *J Control Release*, 2011, 155(2): 211-217.
- [47] Iverson NM, Plourde NM, Sparks SM, et al. Dual use of amphiphilic macromolecules as cholesterol efflux triggers and inhibitors of macrophage athero-inflammation [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(32): 8 319-327.
- [48] Lobatto ME, Fayad ZA, Silvera S, et al. Multimodal clinical imaging to longitudinally assess a nanomedical anti-inflammatory treatment in experimental atherosclerosis [J]. *Mol Pharm*, 2010, 7(6): 2 020-029.

- [49] Zhao Y, Imura T, Leman LJ, et al. Mimicry of high-density lipoprotein: functional peptide-lipid nanoparticles based on multivalent peptide constructs[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(36): 13 414-424.
- [50] Winter PM, Neubauer AM, Caruthers SD, et al. Endothelial $\alpha v\beta 3$ integrin-targeted fumagillin nanoparticles inhibit angiogenesis in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(9): 2 103-109.
- [51] Broz P, Ben-Haim N, Grzelakowski M, et al. Inhibition of macrophage phagocytotic activity by a receptor-targeted polymer vesicle-based drug delivery formulation of pravastatin [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 51 (3): 246-252.
- [52] Rachmawati H, Soraya IS, Kurniati NF, et al. In vitro study on antihypertensive and antihypercholesterolemic effects of a curcumin nanoemulsion [J]. *Sci Pharm*, 2016, 84(1): 131-140.
- [53] Kumar VV, Chandrasekar D, Ramakrishna S, et al. Development and evaluation of nitrendipine loaded solid lipid nanoparticles: influence of wax and glyceride lipids on plasma pharmacokinetics [J]. *Int J Pharm*, 2007, 335 (1): 167-175.
- [54] Gautam SP, Verma A. PAMAM dendrimers: novel polymeric nanoarchitectures for solubility enhancement of candesartan cilexetil[J]. *Research Gate: Pharmaceutical Sciences*, 2012, 1: 1-4.
- [55] Bajaj A, Rao MR, Pardeshi A, et al. Nanocrystallization by evaporative antisolvent technique for solubility and bioavailability enhancement of telmisartan[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2012, 13(4): 1 331-340.
- [56] Cabrales P, Han G, Roche C, et al. Sustained release nitric oxide from long-lived circulating nanoparticles [J]. *Free Rad Biol Med*, 2010, 49(4): 530-538.
- [57] Chang MY, Yang YJ, Chang CH, et al. Functionalized nanoparticles provide early cardioprotection after acute myocardial infarction [J]. *J Control Release*, 2013, 170 (2): 287-294.
- [58] Kim D, Hong J, Moon HH, et al. Anti-apoptotic cardio-protective effects of SHP-1 gene silencing against ischemia-reperfusion injury: use of deoxycholic acid-modified low molecular weight polyethyleneimine as a cardiac siRNA-carrier [J]. *J Control release*, 2013, 168 (2): 125-134.
- [59] Takahama H, Minamino T, Asanuma H, et al. Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(8): 709-717.
- [60] Leuschner F, Dutta P, Gorbатов R, et al. Therapeutic siRNA silencing in inflammatory monocytes in mice [J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(11): 1 005-010.
- [61] Scott RC, Rosano JM, Ivanov Z, et al. Targeting VEGF-encapsulated immunoliposomes to MI heart improves vascularity and cardiac function [J]. *FASEB J*, 2009, 23 (10): 3 361-367.
- [62] Torchilin VP. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(11): 813-827.
- [63] Cicha I. Thrombosis: Novel nanomedical concepts of diagnosis and treatment [J]. *World J Cardiol*, 2015, 7 (8): 434.
- [64] Myerson J, He L, Lanza G, et al. Thrombin-inhibiting perfluorocarbon nanoparticles provide a novel strategy for the treatment and magnetic resonance imaging of acute thrombosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(7): 1 292-300.
- [65] Vani JR, Mohammadi MT, Foroshani MS, et al. Polyhydroxylated fullerene nanoparticles attenuate brain infarction and oxidative stress in rat model of ischemic stroke [J]. *EXCLI J*, 2016, 15: 378.
- [66] Panagiotou S, Saha S. Therapeutic benefits of nanoparticles in stroke [J]. *Front Neurosci*, 2015, 9: 182.
- [67] Evans BC, Hocking KM, Kilchrist KV, et al. Endosomal lytic nano-polyplex platform technology for cytosolic peptide delivery to inhibit pathological vasoconstriction [J]. *ACS Nano*, 2015, 9(6): 5 893-907.

(此文编辑 文玉珊)