

多功能纳米粒在动脉粥样硬化性疾病诊治中的研究进展

史张, 刘崎, 陆建平

(海军军医大学第一附属医院, 上海市 200433)

[关键词] 纳米粒; 动脉粥样硬化; 诊断; 治疗

[摘要] 心脑血管疾病在全球范围内具有很高的死亡率,其发病多数由于动脉粥样硬化斑块形成。纳米材料可以用于治疗动脉粥样硬化性疾病。通过纳米颗粒的合理设计,基于纳米的输送系统可以克服生物障碍,并提高药物的治疗指数,将药物更有效地输送到病变部位。此外,影像技术的进步使纳米粒的使用得到了拓展,实现可同时进行成像和治疗。本文对多功能纳米粒在动脉粥样硬化性疾病中的诊断及治疗研究进行综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Study advances in multi-functional nanoparticles targeting diagnosis and treatment of atherosclerotic disease

SHI Zhang, LIU Qi, LU Jianping

(The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[KEY WORDS] nanoparticles; atherosclerosis; diagnosis; treatment

[ABSTRACT] Atherosclerosis, leading to formation of plaque on the artery vessel wall, underpins many cerebral and cardiovascular diseases with high mortality rates globally. Nanoparticles promise to advance strategies to treat atherosclerotic disease. Through the rational design of nanoparticles, nano-based delivery systems enable more efficient delivery of a drug to its therapeutic target or even directly to the diseased site, overcoming biological barriers and enhancing a drug's therapeutic index. In addition, advances in imaging techniques have led to the development of theranostic nanoparticles that may simultaneously act as carriers of both imaging and therapeutic payloads. The following is a summary of nanoparticle diagnosis for atherosclerosis and an overview of recent major advances in the targeted treatment of atherosclerotic disease.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是由于脂蛋白、免疫细胞、促炎因子以及细胞外基质成分降解坏死,其产物在动脉壁下沉积而导致的一种动脉壁慢性炎症反应,是导致心脑血管疾病发生的主要原因,其标志性特征是As斑块的形成^[1]。As斑块破裂可造成动脉阻塞或局部血栓形成,从而导致缺血性心脏病、脑卒中、外周动脉闭塞和As性肾脏疾病等。由于As发生和发展的过程较长,且早期患者多无临床症状,因此能够无创且准确地分类和预测高危斑块尤为重要。

As疾病的诊断方法主要分为有创和无创检查,其中以无创的超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和正电子发射断层扫描(positron emission

computed tomography, PET)为临床最常用的诊断技术。

尽管生物纳米材料诊断和治疗As还未进入临床应用阶段^[2],但纳米粒能够对As斑块同时兼具成像和治疗作用,并通过载药及靶向技术可避免传统抗炎药的不良反应并提高药物利用率。多功能纳米材料有望成为治疗As的新策略。

1 纳米材料的特征

生物纳米材料可以通过特异性递送方式来促进As斑块的分子成像或分子治疗。它是指部分或全部由生物分子组成的材料,如脂质、糖、核酸和蛋白质,尺寸在1~100 nm之间。近年来,制造生物纳米材料的技术日趋成熟,研究人员可精确控制生物

[收稿日期] 2021-01-20

[修回日期] 2021-06-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81670396);234学科攀峰计划项目(2019YPT001)

[作者简介] 史张,博士研究生,研究方向为心脑血管动脉粥样硬化疾病的影像诊断,E-mail为shizhang2080007@126.com。通信作者刘崎,教授,博士研究生导师,研究方向为全身无创血管成像,E-mail为liuqimd@126.com。

分子的类型、数量及其在 3D 空间中的位置,从而为生物纳米材料成为临床诊断和疾病治疗的载体奠定基础。生物纳米材料可用于诊治 As 的原因有三:首先,生物纳米材料因具有独特的物理化学特性可以进行体内成像。Wei 等^[3]构建了一种组织因子靶向磁纳米探针,通过体内磁共振成像对斑块进行特异性检测,提高了 As 斑块的诊断技术,为 As 的治疗提供分子水平的指导;其次,生物纳米材料可以在紧凑的纳米结构中包被高剂量的治疗药物,并促进其向斑块内递送,达到靶向治疗。Meneghini 等^[4]将多烯紫杉醇装入脂质纳米粒中,通过静脉注射入患有 As 的家兔体内,药物包裹的纳米粒可靶向到 As 斑块,从而减少斑块体积。最后,生物纳米材料可以链接各种类型的生物分子,以特异性地靶向到斑块中的不同类型组织或细胞。Wang 等^[5]将抗体与氧化铁纳米粒相连接,并注射到 ApoE^{-/-}小鼠中,以靶向平滑肌细胞表达的受体蛋白,从而对斑块进行精准成像。

2 纳米材料的类型和作用

2.1 类型

目前,纳米材料在 As 的诊断和治疗的双模态应

用上都表现出较好的前景,其中较常见的材料有磁性纳米粒、碳基纳米材料、二氧化硅纳米材料、金属纳米粒和聚合物纳米粒。近来发光性和光反应的纳米材料,以其低成本和高效率的诊治一体化特点而得到广泛关注(表 1),如具有高等离子体共振(high plasmon resonance, HPR)的金属纳米材料、有机和聚合类纳米材料等^[6]。

碳基纳米材料具有独特的结构尺寸和物理化学特性,易于功能化,生物相容性较高,并且具有较广阈值的单光子特性。碳纳米管(carbon nanotubes, CNT)以及氧化石墨(graphene oxide, GO)等碳纳米材料,作为诊断和治疗的双栖材料被广泛应用^[7]。

除了碳基纳米材料外,聚合纳米材料及其与不同纳米材料相结合的新型多功能纳米材料对 As 诊断和治疗提供了一个新的维度。聚合纳米材料化学性质稳定,空间分辨率高,可用于近红外成像、双光子成像和光声成像中。此外,这些聚合纳米材料还可用于光热疗法(photothermal therapy, PTT)和光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)等治疗模式,这些方法有助于心血管疾病诊断和治疗^[8]。

表 1. 常用于 As 诊断和治疗的纳米材料类型

Table 1. The type of nano materials used in atherosclerotic diagnosis and treatment

纳米材料	目标	成像模式	治疗方式
交联右旋糖酐涂层的铁氧化物磁荧光纳米粒	As 中的巨噬细胞消融	荧光成像/磁共振成像	中四(间羟基苯基)氯
蛋白酶介导的诊治一体化纳米材料	选择性消除巨噬细胞的鱼蛋白酶 B 活性	近红外荧光成像	草蛋白酶 B 激活型诊治
金纳米材料	炎症巨噬细胞的消融	计算机断层扫描成像	光热活性近红外辐照
硅涂层等离子体的金纳米材料	As 斑块治疗	血管内超声和血管内光声联合成像	连续激光波
单壁碳纳米管	吞噬细胞凋亡	近红外荧光成像	光热活性近红外辐照
¹⁸ F-氟脱氧葡萄糖标记脂质体糖皮质激素	As 病变	正电子发射断层扫描/磁共振成像	糖皮质激素
高密度脂蛋白样磁性纳米结构	逆向胆固醇转运	磁共振成像	高密度脂蛋白
混合脂乳胶纳米颗粒	As 中靶向巨噬细胞	磁共振成像	罗格利酮
固体脂质纳米颗粒	血小板聚集	磁共振成像	α -生育酚或前列腺素

2.2 诊治作用

纳米材料可被作为一种有效的分子成像对比剂用于疾病的早期检测和诊断,如光学成像、超声成像、CT、MRI 和 PET 等。同时,纳米材料也可用于 As 疾病的治疗,如全氟碳纳米材料、金纳米粒、顺磁

性纳米粒和脂质体等^[6]。

首先,全氟碳是一种磷脂双分子层的抗血管生成纳米材料,可靶向 $\alpha v \beta 3$ 整合素,从而作为诊断和治疗的多模态纳米复合材料^[9]。其次,金纳米颗粒(gold nanoparticle, AuNP)因其高表面粒子共振、强

吸收能力和生物相容性等特征成为诊断和治疗双模态的纳米材料,在 As 病变中通过将光能转化为热能,促进巨噬细胞消耗^[10]。同时,空间设计的多功能 AuNP 可作为新型对比剂,在 CT 下显示深层组织结构,进行 As 的生物成像,有助于早期诊断^[10]。再者,顺磁性纳米粒在 As 的诊断和治疗方面非常有效。抗血管生成因子可被连接在磁性活性纳米材料上,进而有效抑制与血管生成相关的 As 斑块,同时,其光学特性有利于进行生物成像。其中典型代表为氧化铁纳米颗粒,由于其具有超顺磁性且易于合成和修饰,可作为常规 MRI 的对比剂及诊治一体化纳米材料^[11]。最后,脂质体亦可用于 As 的诊断和治疗,由于其同时包含亲水和疏水药物分子,将不同特异性的药物部分和抗生素封装到脂质体载体中,便可用于 As 的诊断和治疗^[12]。

3 纳米材料的常见生物学靶点

3.1 内皮细胞

动脉血管的某些区域(如弯曲处和分支点),因为血流对血管内膜的冲击力,容易造成该部位的损伤,进而形成 As 斑块。这些部位的内皮细胞受到刺激后可表达出更多促炎性趋化因子和黏附分子^[13]。血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)是生物纳米材料最常见的生物靶标^[14-15]。当前报道的靶向 VCAM-1 的配体是通过噬菌体展示文库筛选,可在流动条件下被表达 VCAM-1 的内皮细胞内化的肽。

3.2 炎性细胞

由于斑块中富含巨噬细胞,并且易于吸收纳米颗粒,因此成为生物纳米材料最常见的生物学靶点。巨噬细胞最常见的生物标记是清道夫受体,主要有 A 型清道夫受体和 B 型清道夫受体^[16]。硫酸葡聚糖是 A 型清道夫受体的配体,被广泛用作纳米颗粒的斑块靶向涂层材料。由于巨噬细胞主动摄取被修饰的 LDL,因此 LDL 的模拟肽如载脂蛋白 A1 也是靶向标记巨噬细胞的常见配体。

3.3 非细胞成分

生物纳米材料也可以靶向标记 As 斑块的细胞外成分,其中最常见的是胶原蛋白。作为细胞外基质的关键部分,胶原蛋白调节细胞反应,并有助于纤维帽的强度和完整性。有研究报道,在血管基底膜上可发现大量通过噬菌体展示技术筛选出的 IV 型胶原有效肽,这可能与血管损伤时通透性增加有

关^[17]。构建出含肽聚合物、金和脂蛋白的纳米粒,亦可靶向 As 斑块内的胶原^[18]。有学者利用氧化铁纳米粒连接抗整合素 α IIb β 3 抗体的 scFv 片段,注入 ApoE^{-/-}小鼠后,通过近红外荧光和离体 MRI 发现了该纳米粒高度选择性结合 As 斑块^[19]。

4 治疗类别

4.1 抗炎治疗

炎症反应是 As 的重要病理特征。靶向载药纳米颗粒具有局部递送抗炎药物至 As 斑块的能力,可解决全身抗炎带来的不良反应。目前利用纳米递送抗炎药物的方式可分为被动靶向给药和主动靶向给药。

4.1.1 被动靶向抗炎治疗 被动靶向给药主要是利用疾病部位的高通透性和滞留效应来实现载药纳米颗粒在病变处的聚集。在 As 发展过程中,病变部位的内皮细胞被激活成炎性内皮细胞,导致病变处内皮通透性增强,从而允许纳米粒渗透到斑块中,并聚集于斑块中。有研究表明,利用脂质体纳米粒包裹泼尼松龙,并被递送至 As 斑块处,改善了泼尼松龙的药代动力学,延长了药物循环半衰期,并且因为靶向释放而减少了全身毒性^[20]。单剂量给药后,通过 MRI 观察到斑块中的炎症特征快速且持续减少^[21]。斑块炎症的减少可归因于载药纳米粒使糖皮质激素类抗炎药在局部发挥了更强的作用,从而降低了单核细胞趋化因子和巨噬细胞含量。

4.1.2 主动靶向抗炎治疗 主动靶向指通过表面修饰纳米药物递送系统,使其能与病变部位组织或细胞特异性结合,以实现纳米药物可靶向结合病变部位的功能。巨噬细胞在 As 中起关键作用,形成泡沫细胞,并可在血管内膜下聚集,加强炎症反应、促进斑块形成,因此是主动靶向给药的重要目标。另外,单核细胞和巨噬细胞可优先吞噬纳米粒,超过 75% 的氧化铁纳米颗粒会被巨噬细胞摄取,而被嗜中性粒细胞和其他炎性细胞吸收的程度较小^[22]。靶向巨噬细胞的纳米治疗主要有减少斑块内单核细胞聚集、抑制巨噬细胞增殖、调控胆固醇代谢和使 M1 型巨噬细胞极化到更稳定的 M2 型。一种能直接抑制和下调清道夫受体(scavenger receptor, SR)的纳米粒,可阻止巨噬细胞对 LDL 吸收,研究结果表明这种纳米粒使 ApoE^{-/-}小鼠主动脉中的脂质负荷和斑块总面积明显减少^[23]。而另一项研究开展了靶向纳米免疫疗法,以阻断单核细胞和巨噬细胞中 CD40 诱导的肿瘤坏死受体相关因子 6(tumor

necrosis receptor-associated factor 6, TRAF6), 从而抑制单核细胞在动脉壁内膜下的聚集^[24]。

4.2 预防斑块新生血管形成

当 As 进入晚期时, 动脉内膜和外膜均可见新生血管形成。相较于无症状患者, 急性冠状动脉综合征和有症状的颈动脉狭窄患者的动脉斑块中可观察到明显增多的新生血管, 且更易发生斑块内出血。这表明斑块内新生血管可能与斑块内出血密切相关^[25]。血管生成由多种细胞因子协调, 包括血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和血小板源性生长因子。有研究表明高剂量抗血管生成药物可抑制 ApoE^{-/-} 小鼠斑块的形成。基于这个结论, 研究人员开发了一种可用于连续监测新生血管形成的靶向治疗性纳米粒, 利用血管生成过程中 $\alpha v\beta 3$ -整合素配体的上调, 通过 MRI 扫描发现高血脂兔模型的主动脉管壁上与 $\alpha v\beta 3$ 相关 T1 加权信号减弱, 而这与主动脉壁的 As 新生血管形成程度有关^[26]。另外, 靶向 $\alpha v\beta 3$ 并包裹阿托伐他汀纳米粒治疗高血脂兔, 兔主动脉斑块的 MRI 信号及斑块中的新生血管计数均持续减少, 这表明他汀类药物抑制内皮细胞增殖和 VEGF 的生成, 对预防斑块新生血管形成起到了作用^[27]。

4.3 调节脂质代谢

血脂代谢异常是导致 As 的重要危险因素之一, 而纳米粒递送系统可通过 RNA 干扰来靶向胆固醇代谢。研究表明, 载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 的小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 脂质体制剂可导致肝细胞中 ApoB 特异性沉默, 并减少啮齿动物和猴子体内的 ApoB、LDL 和总胆固醇的水平^[28]。由此可见, 通过靶向干扰 ApoB 基因可以降低 LDL, 对临床降脂治疗是有益处的。另外, 从病理生理学角度来看, ox-LDL 可在 As 斑块中大量沉积, 胆固醇前体角鲨烯可用作仿生载体, 可用于与 LDL 进行特定相互作用。当其与特定的荧光纳米材料共轭相连时, 便可用于 As 的成像和靶向治疗^[29]。

4.4 阻止血栓形成

血栓形成是 As 后期导致血管腔狭窄或斑块破裂后局部血液滞留所致。血栓形成的过程包括血小板激活、凝血级联反应和新鲜血栓形成, 而靶向治疗药物均可靶向递送这三个独立因素。血栓靶向纳米粒可用于递送血栓溶解剂和抗凝血剂, 其中包括组织型纤溶酶原激活物 (tissue-type plasminogen activator, tPA)、尿激酶和直接凝血酶抑制剂。有研究发现, 通过将 von Willebrand 因子结合蛋白包裹在

纳米粒中可有效地将 tPA 靶向猪冠状动脉内的血栓, 达到高效的溶栓作用^[30]。在另一项研究中, 研究人员发现抗凝血酶的治疗性纳米粒可直接减弱 ApoE^{-/-} 小鼠受损动脉斑块的凝血活性^[31]。此外, 局部抑制斑块周围的凝血酶可降低斑块内炎症分子的表达, 并恢复被破坏的血管内皮, 表明抗凝血酶纳米粒促进了斑块的稳定性。综上所述, 这些研究提示纳米粒在抗凝治疗方面具有巨大的潜力。

5 局限与不足

靶向治疗性纳米粒为 As 的诊治提供了一种新的方案。但是心血管纳米医学仍存在一定的局限性。首先, 纳米粒的成分具有异质性, 即使在保证良好的药物生产规范 (如无菌性、稳定性和纯度), 想进行大规模生产仍具有挑战性。其次, 纳米粒在体内循环和体外储存期间的稳定性欠佳, 是纳米技术普遍的劣势。尽管有质控手段尝试解决这个问题, 但是每个纳米粒都需要对理化性质和药物释放速率进行专门测量。在生理和储存条件下建立药物释放曲线, 避免药物在循环中或储存期间缓慢释放。再次, 一些纳米颗粒对某些细胞类型如斑块内的巨噬细胞具有高亲和力, 人们对这种纳米粒被细胞吸收的独特机制仍不甚了解, 这是未来研究的可探索领域。最后, 在评估纳米粒体内代谢的长期安全方面存在争议。尽管目前已经开发出可负载药物的纳米制剂不良反应较小, 但一些正在进行临床前研发的纳米粒, 仍然具有细胞毒性或免疫原性, 这些问题也限制了纳米材料在临床的应用。

[参考文献]

- [1] MAHMOUDI M, YU M, SERPOOSHAN V, et al. Multiscale technologies for treatment of ischemic cardiomyopathy [J]. *Nat Nanotechnol*, 2017, 12(9): 845-855.
- [2] MULDER W J. Combination nanotherapy penetrates atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 109(2): 191-192.
- [3] WEI Q, 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.
- [4] MENEHINI B C, TAVARES E, GUIDO M C, et al. Lipid core nanoparticles as vehicle for docetaxel reduces atherosclerotic lesion, inflammation, cell death and proliferation in an atherosclerosis rabbit model [J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 115: 46-54.
- [5] WANG Y, ZHANG Y, WANG Z, et al. Optical/MRI dual-modality imaging of M1 macrophage polarization in atherosclerotic plaque with MARCO-targeted upconversion luminescence probe [J]. *Biomaterials*, 2019, 219: 119378.

- [6] PALA R, PATTNAIK S, BUSI S, et al. Nanomaterials as novel cardiovascular theranostics[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(3): 348.
- [7] KARIMI M, ZANGABAD P S, MEHDIZADEH F, et al. Nanocaged platforms: modification, drug delivery and nanotoxicity. Opening synthetic cages to release the tiger[J]. *Nanoscale*, 2017, 9(4): 1356-1392.
- [8] OU L C, ZHONG S, OU J S, et al. Application of targeted therapy strategies with nanomedicine delivery for atherosclerosis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(1): 10-17.
- [9] SIAFAKA P I, OKUR N, KARANTAS I D, et al. Current update on nanoplatforms as therapeutic and diagnostic tools; A review for the materials used as nanotheranostics and imaging modalities[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2021, 16(1): 24-46.
- [10] DAI T, HE W, YAO C, et al. Applications of inorganic nanoparticles in the diagnosis and therapy of atherosclerosis[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(14): 3784-3799.
- [11] JAHANGIRIAN H, KALANTARI K, IZADIYAN Z, et al. A review of small molecules and drug delivery applications using gold and iron nanoparticles [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 1633-1657.
- [12] WU H, WANG M D, LIANG L, et al. Nanotechnology for hepatocellular carcinoma: from surveillance, diagnosis to management [J]. *Small*, 2021, 17(6): e2005236.
- [13] KUZNETSOVA T, PRANGE K, GLASS C K, et al. Transcriptional and epigenetic regulation of macrophages in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(4): 216-228.
- [14] ESPARZA K, JAYAWARDENA D, ONYUKSEL H. Phospholipid micelles for peptide drug delivery[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 2000: 43-57.
- [15] BARRETT T J. Macrophages in atherosclerosis regression[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(1): 20-33.
- [16] XU S, KAMATO D, LITTLE P J, et al. Targeting epigenetics and non-coding RNAs in atherosclerosis; from mechanisms to therapeutics[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 196: 15-43.
- [17] CHEN Y, ZENG Y, ZHU X, et al. Significant difference between sirolimus and paclitaxel nanoparticles in anti-proliferation effect in normoxia and hypoxia: the basis of better selection of atherosclerosis treatment[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(3): 880-889.
- [18] KIM M, SAHU A, HWANG Y, et al. Targeted delivery of anti-inflammatory cytokine by nanocarrier reduces atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice[J]. *Biomaterials*, 2020, 226: 119550.
- [19] LARIVIÈRE M, LORENZATO C S, ADUMEAU L, et al. Multimodal molecular imaging of atherosclerosis; nanoparticles functionalized with scFv fragments of an anti- α IIb β 3 antibody[J]. *Nanomedicine*, 2019, 22: 102082.
- [20] BINDERUP T, DUIVENVOORDEN R, FAY F, et al. Imaging-assisted nanoimmunotherapy for atherosclerosis in multiple species [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(56): eaaw7736.
- [21] CHOWDHURY M M, TARKIN J M, ALBAGHDADI M S, et al. Vascular positron emission tomography and restenosis in symptomatic peripheral arterial disease; a prospective clinical study[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(4): 1008-1017.
- [22] JEONG H J, YOO R J, KIM J K, et al. Macrophage cell tracking PET imaging using mesoporous silica nanoparticles via in vivo bioorthogonal F-18 labeling[J]. *Biomaterials*, 2019, 199: 32-39.
- [23] JINNOUCHI H, GUO L, SAKAMOTO A, et al. Diversity of macrophage phenotypes and responses in atherosclerosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(10): 1919-1932.
- [24] SEJKENS T P, VAN TIEL C M, KUSTERS P H, et al. Targeting CD40-induced TRAF6 signaling in macrophages reduces atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*;10.1016/j.jacc, 2017, 71(5): 527-542.
- [25] HU B, BOAKYE-YIADOM K O, YU W, et al. Nanomedicine approaches for advanced diagnosis and treatment of atherosclerosis and related ischemic diseases[J]. *Adv Health Mater*, 2020, 9(16): e2000336.
- [26] FLORES A M, YE J, JARR K U, et al. Nanoparticle therapy for vascular diseases [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(4): 635-646.
- [27] SAEED B, LIM V, YUSOF N, et al. Antiangiogenic properties of nanoparticles: a systematic review[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 5135-5146.
- [28] FU Z, ZHANG X, ZHOU X, et al. In vivo self-assembled small RNAs as a new generation of RNAi therapeutics [J]. *Cell Res*, 2021, 31(6): 631-648.
- [29] BRUSINI R, DORMONT F, CAILLEAU C, et al. Squalene-based nanoparticles for the targeting of atherosclerotic lesions[J]. *Int J Pharm*, 2020, 581: 119282.
- [30] WAN M, WANG Q, WANG R, et al. Platelet-derived porous nanomotor for thrombus therapy[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(22): eaaz9014.
- [31] JABERI N, SOLEIMANI A, PASHIRZAD M, et al. Role of thrombin in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 4757-4765.

(此文编辑 秦旭平)