

纳米载药在心肌梗死及其并发症防治中的应用

朴明慧¹, 曲文博¹, 刘冰^{2,4}, 田进伟^{1,3}

(1. 哈尔滨医科大学附属第二医院心血管内科, 黑龙江省哈尔滨市 150001; 2. 哈尔滨医科大学药学院, 黑龙江省哈尔滨市 150081; 3. 哈尔滨市心肌梗死教育部重点实验室, 黑龙江省哈尔滨市 150001; 4. 黑龙江省医学科学院北方转化医学研究合作中心, 黑龙江省哈尔滨市 150081)

[关键词] 动脉粥样硬化; 心肌梗死; 纳米载药

[摘要] 心肌梗死及其并发的恶性心律失常和病理性心室重塑严重危害人类健康。药物治疗是目前稳定斑块及减少心肌缺血再灌注损伤的主要手段。近来研究显示, 纳米载药在靶向治疗、增强药物安全性以及有效性等方面具有巨大潜力。本文综述了纳米载药的发展现状, 并对其在治疗心肌梗死及相关并发症中的应用前景进行展望。

[中图分类号] R542.2

[文献标识码] A

Application of nano-drug delivery for treatment of myocardial infarction and its complications

PIAO Minghui¹, QU Wenbo¹, LIU Bing^{2,4}, TIAN Jinwei^{1,3}

(1. Department of Cardiovascular Medicine, the 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China; 2. College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150081, China; 3. The Key Laboratory of Myocardial Ischemia, Chinese Ministry of Education, Harbin, Heilongjiang 150001, China; 4. Translational Medicine Research and Cooperation Center of Northern China, Heilongjiang Academy of Medical Sciences, Harbin, Heilongjiang 150081, China)

[KEY WORDS] atherosclerosis; myocardial infarction; nano-drug delivery

[ABSTRACT] Myocardial infarction (MI) and its concomitant malignant arrhythmia, pathological ventricular remodeling and other complications are seriously harmful to human health. At present, drug therapy is the main strategy to stabilize plaque and reduce myocardial ischemia-reperfusion injury. Recent studies have shown that nano-drug delivery has great potential to benefit targeted therapy and enhance the safety and efficacy of drug treatment. This paper summarizes the present development of nano-drug delivery, and reviews the prospects of the treatment of myocardial infarction and its complications.

心肌梗死及其并发症如心功能衰竭、恶性心律失常等, 常可危及患者生命。如何减少心肌梗死的发病率以及改善梗死后心脏功能成为当下研究热点。纳米技术的出现为医学发展提供了多样化的平台, 纳米载药作为纳米医学的一项分支, 最初多应用于肿瘤研究领域, 近年来在心血管领域也发展迅速。本文从心肌梗死的发病机制入手, 介绍了纳米载药在心肌梗死及其并发症防治中的应用和未来发展前景。

1 心肌梗死

1.1 心肌梗死的发病机制

心肌梗死大多是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)长期发展的结果, 其病理生理机制主要与内皮功能障碍相关, 内皮细胞受损导致黏附分子过表达, 进而募集循环免疫细胞, 特别是单核细胞并黏附在内皮上, 进而渗入内皮下分化为巨噬细胞^[1]。巨噬细胞吞噬内皮下的氧化型低密度脂蛋白

[收稿日期] 2020-05-19

[修回日期] 2020-06-20

[基金项目] 国家重点研发计划(2016YFC1301304); 霍英东青年教师基金(171032)

[作者简介] 朴明慧, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail 为 piaomh315@163.com。通信作者田进伟, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail 为 tianjinweidr2009@163.com。

(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL), 随后转化为泡沫细胞, 最终形成坏死核心。坏死核心的扩大以及新生血管生成等都可导致不稳定性斑块破裂出血并引发血管内血栓, 一系列反应引发持续性的动脉痉挛, 最终使管腔闭塞^[2]。心肌梗死后由于冠状动脉血供严重受损使大量心肌细胞死亡, 即使恢复血液再灌注, 心肌组织内仍可能发生能量代谢障碍, 同时伴随缺血缺氧引发的氧自由基大量堆积, 心肌细胞内 Ca^{2+} 超载和炎症级联反应, 导致线粒体功能障碍以及心肌损伤进一步加重, 甚至并发恶性心律失常、心肌纤维化和心力衰竭等^[3]。

1.2 心肌梗死的治疗

目前针对心肌梗死的治疗主要是保护心脏功能, 尽可能使缺血性心肌的面积减小, 避免梗死范围的进一步增加, 及时处置心肌纤维化、严重心律失常、心力衰竭以及各种并发症, 防止患者猝死。

对于急性期的患者, 通常会进行手术治疗。常见的手术方法包括经皮冠状动脉介入治疗及冠状动脉搭桥术等。药物治疗则通常包括硝酸酯类、抗凝抗血小板类、他汀类等, 有助于控制狭窄引起的局部缺血。心肌梗死康复后应用血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI), 有助于控制心室的不良重塑, 避免发生心力衰竭^[4]。然而基于传统药物递送系统的治疗策略具有一定的局限性, 包括血浆半衰期短、药物清除过快以及非病变器官的分布等, 通常需提高给药剂量来维持病变处有效药物浓度, 肝毒性、肾毒性等不良反应也随之增加。因此寻找能有效控制心肌梗死及梗死后并发症的新型药物递送策略是心肌梗死治疗的一个重要目标。

2 纳米载药

2.1 纳米材料

纳米粒子通常由多种有机材料 (包括脂质体、胶束、聚合物、透明质酸等)、无机材料 (包括量子点、氧化铁、介孔硅、石墨烯以及碳纳米管等^[5])、金属或这些材料组合而成。近年来受到广泛关注的金属-有机框架 (metal-organic framework, MOF) 纳米载体, 是由金属离子和有机配体组成的高度网络结构聚合物, 将聚乙二醇 (poly ethylene glycol, PEG) 包裹在 MOF 纳米材料表面, 不仅孔径大且孔径可调, 载药量大, 还减轻了先天免疫系统对纳米载体的清除作用^[6]。细胞载体与纳米载药技术的结合也是近年来的研究热点, 利用循环细胞的天然功能克服

纳米制剂的免疫原性^[7], 同时提高其生物相容性, 比如利用血小板膜及红细胞膜包裹纳米颗粒 (nanoparticles, NP) 装载雷帕霉素, 已经证实可以在体外避免被巨噬细胞吞噬, 且体内实验中治疗效果也优于传统纳米载药方式^[8-9]。当前在心肌梗死防治方面应用最广泛的纳米材料主要包括脂质体、胶束、树枝状聚合物、金属 NP 和聚合物 NP (图 1)。

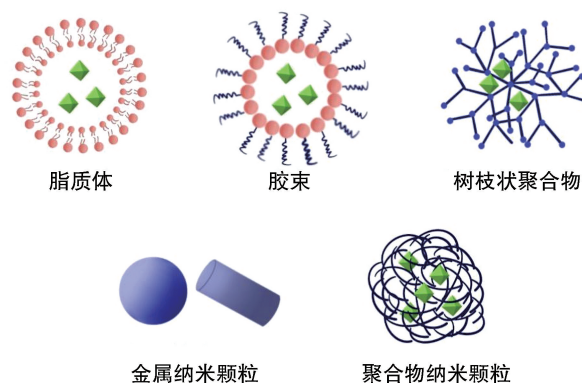


图 1. 纳米药物载体类型

Figure 1. Type of nano-drug delivery

2.1.1 脂质体 脂质体是利用类脂质双层包裹药物, 经过复杂工序形成的微囊泡^[10]。脂质体的两亲结构可以分别为疏水性和亲水性药物在脂质双分子层内的结合提供潜力。近年来, 许多脂质体制剂被开发, 用于 As 及心肌梗死的防治。2010 年 Lo-batto 等^[11] 制备装载糖皮质激素的脂质体, 利用血管的高通透性将糖皮质激素运送至斑块内, 显著减少了斑块内巨噬细胞和新生血管的数量, 同时未见明显毒性, 这表明该脂质体制剂可作为抗 As 从而减少心肌梗死发生率的优质药物制剂。

2.1.2 胶束 胶束是由脂质或溶解在水中的两亲性分子自组装而成, 具有球形、层状和棒状等多种形状。它一般由疏水核和亲水外壳组成, 其中核为不溶性药物的装载空间, 外壳为核与外部环境之间的保护界面^[12]。与脂质体相比, 胶束的粒径更小, 负载能力也相对较低。此外, 由于胶束体积更小、空间结构更紧凑, 显示出更强的缺血心肌通透性和对病变的靶向性。除了常规药物递送外, 胶束还可以靶向斑块中的特定组分。Peters 等^[13] 制备了一种含抗凝血剂的新型胶束, 并对其表面进行修饰以主动靶向斑块中的纤维蛋白, 结果显著增加了病变血管的抗凝血酶活性, 从而减低斑块破裂的风险。

2.1.3 聚合物纳米颗粒 聚合物 NP 由多种不

同结构的天然或合成大分子组成。聚合物的改变使 NP 的粒径和表面电荷等特性也发生变化,药物通常以溶解、包封、包埋或共价连接等不同的策略整合到 NP 中,其中可生物降解的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly lactic-co-glycolic acid, PLGA)应用最为广泛。早有文献报道采用乳化溶剂扩散法将药物包裹在 PLGA NP 内,可以通过介导炎症细胞的募集来控制药物的释放,并抑制斑块的不稳定^[14]。

2.1.4 金属纳米颗粒 金属 NP 是由纳米尺寸的金属构成,包括铁、金、银等,其作用主要与自身性质有关。金属 NP 通常尺寸更小,因此表现出较其他 NP 更特殊的物理、化学和生物学特性。目前主要应用于成像、靶向给药和光热疗法等方面^[15]。

2.1.5 树枝状聚合物 树枝状聚合物具有特定的三维结构,包括主结构和微环境,靶向性的抗体、

基因等生物活性物质修饰于其主结构的外围基团上。这种高度支化的材料具有高相对分子质量、高面容比、低特性黏度和高生物相容性等优点。树枝状聚合物有多种类型,其中聚酰胺-胺树枝状聚合物广泛用于药物递送,该聚合物在生理温度下水解过程缓慢,因此有助于提高药物的缓释性。Dobrovolskaia 等^[16]已经证明,减少聚酰胺-胺的正电荷可以抑制血小板聚集,提示其可以作为修复内皮损伤或者抗血栓形成的潜在制剂。

2.2 靶向方式

正常组织微血管内皮细胞连接紧密,负载药物的纳米载体一般相对分子质量较大,不易通过血管壁。As 发展过程中伴随的血管通透性增加为纳米载药提供了途径,能够将药物从管腔侧传递到斑块内部(图 2)。

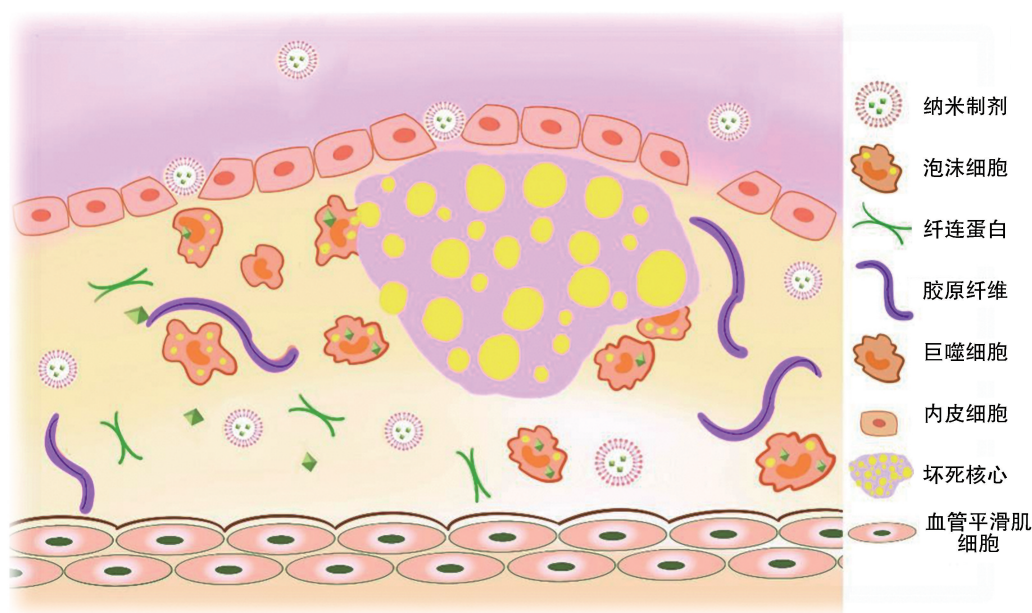


图 2. 纳米药物靶向斑块策略

Figure 2. Nanomedicine-based strategies for targeting atherosclerotic plaques

被动靶向主要利用病变血管的高通透性和高保留性,进入血液循环的纳米药物也可被炎症细胞(单核细胞或巨噬细胞)摄取,进而迁移到斑块炎症处发挥作用。有研究表明,在 As 进展期或心肌梗死、血栓形成时,随着血管内膜向外(管腔侧)生长,管腔随之狭窄,斑块血流量增加,从而流体剪切力增加。针对这一特点,血液剪切敏感型 NP 应运而生。Holme 等^[17]制备的凸透镜状的脂质 NP,既能维持正常血管的结构稳定,也可以利用结构变化在高血液剪切力的作用下,通过血液循环将药物释放至斑块。随着对心肌梗死发展过程中特定细胞和

分子的深入研究,研究者们提出针对其病变特点的主动靶向策略以提高药物对心血管病变的靶向递送效率。主动靶向主要是通过一个或多个靶点对纳米载体进行功能修饰,使药物能够到达特定位点发挥作用。比如当心肌梗死发生时,血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1)表达升高,Dvir 等^[18]通过在脂质体上修饰能与 AT1 特异性结合的配体,将脂质体靶向定位至梗死心肌。随着纳米载药的发展,本身表现出固有靶向性的天然纳米材料也引起了研究者的兴趣。其中最常用到的高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)作为

一种内源性脂质 NP,不仅可以通过胆固醇逆向转运清除斑块内的胆固醇,还可以将脂类、蛋白质和内源性 miRNA 转运至受体细胞发挥作用^[19]。2019 年 Jiang 等^[20]利用重组 HDL 制备的双重靶向 NP 有效促进了斑块的消退,这些研究都为心肌梗死的防治提供了新思路。

无论是被动靶向、主动靶向,还是近年来研究较多的固有靶向以及利用响应性纳米材料对病变微环境的靶向方式^[21],最终的靶向效率都与 NP 本身生物和物理性质紧密相关。心肌梗死的发展阶段、类型、位置、血管壁剪切率、血液成分等因素都可能影响纳米制剂的靶向性。

3 纳米载药在心肌梗死及其并发症诊断中的应用

除了现有的诊断手段,结合特定显影剂的分子成像对心肌梗死及其预后的判断至关重要。新型分子成像是实现实时、快速、精准定位的关键^[22]。有文献报道,对氧化铁 NP 进行修饰使其靶向定位于含有凋亡巨噬细胞的斑块,可以准确评估斑块的易损性^[23]。此外有研究者利用超顺磁性氧化铁 NP 来区分正常心肌与梗死心肌^[24],但仅检测梗死面积不能真实反映缺血损伤的严重程度。Lipinski 等^[25]提出利用钆和荧光标记的脂质体对小鼠心肌缺血再灌注模型中的心肌损伤进行检测,结果证明急性事件发生 24 h 后,脂质体能优先靶向心肌损伤区域。心肌梗死愈合过程涉及炎症通路的激活,巨噬细胞在梗死后清除坏死组织并促进血运重建和功能修复中可能起重要作用。为了实现无创检测梗死心肌愈合处巨噬细胞的浸润,Sosnovik 等^[26]设计了一种可以被巨噬细胞吞噬的荧光顺磁性氧化铁 NP,通过荧光断层扫描和磁共振成像准确显示正在愈合的梗死区域。近年来也有研究者通过将肌腱蛋白 C 抗体与氧化铁 NP 结合,使其能靶向梗死后尚存活的心肌细胞,进而对梗死后心肌存活情况和预后进行评估^[27]。新生血管和胶原蛋白也可以作为心肌梗死的成像靶点。Oostendorp 等^[28]利用环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(cyclic Asn-Gly-Arg, cNGR)多肽对顺磁量子点进行修饰,cNGR 与在心肌梗死区血管内皮细胞表面上的 CD13 靶向结合,利用体内分子磁共振成像和体外双光子激光扫描显微镜可以选择性、无创地检测梗死后心肌的血管生成。双峰成像追踪巨噬细胞也可以同时显示斑块内的结构和组成,亦是一种很有前景的深度筛选

易损斑块中巨噬细胞和脂质沉积的方法。

4 纳米载药在心肌梗死及其并发症治疗中的应用

4.1 心肌梗死

控制 As 的病程进展和斑块的稳定性对心肌梗死的防治至关重要。近年来,抗炎类细胞因子对 As 的治疗作用备受关注。然而全身给予游离的抗炎分子如白细胞介素 10(IL-10)不仅成本高,半衰期短,还具有较多的不良反应。有研究者利用 PLGA 和 PEG 共同制备的聚合物 NP 装载 IL-10,通过与斑块内的 IV 型胶原蛋白靶向结合并缓释药物,有效增加了纤维帽厚度并且缩小坏死核心,防止易损斑块的形成^[29]。Nakashiro 等^[30]通过向 ApoE^{-/-}小鼠注射负载吡格列酮的聚合物 NP,有效抑制了斑块的破裂。研究表明,细胞表面趋化因子受体 2(chemokine receptor 2, CCR2)高表达于巨噬细胞等炎症细胞中,Leuschner 等^[31]应用脂质体承载能够沉默 CCR2 的 siRNA,通过静脉注射将 siRNA 注入心肌梗死小鼠体内,有效减少巨噬细胞的聚集及心肌的梗死面积。

4.2 心肌缺血后再灌注损伤

心肌梗死发生后强调尽早使缺血心肌能够得到血液再灌注,而冠状动脉再灌注有时反而可导致心肌细胞死亡,进行性加重组织的损伤,称为心肌缺血后再灌注损伤。Ichimura 等^[32]将负载匹伐他汀的 PLGA NP 静脉注射入猪心肌缺血后再灌注损伤模型中,发现其心肌梗死的面积显著减少,且 4 周后左心室射血分数明显改善,同时对血压、心率及生物化学指标等没有明显影响。Yajima 等^[33]发现静脉注射前列腺素类似物 Ono-1301 NP 能够明显改善再灌注损伤模型的心肌血流量,并且 NP 在缺血心肌组织中表现出选择性积累和长期滞留现象。2020 年 Sayed 等^[34]利用树枝状 NP 负载 miRNA,有效地将 miRNA 导入大鼠原代心肌细胞,防止再灌注后导致的心肌细胞死亡,这表明纳米载药可能是针对心肌梗死后缺血再灌注损伤的一种新型治疗方法。

4.3 心律失常

心肌梗死患者中,同时并发心律失常者较常见,而心室颤动则是心肌梗死早期尤其是患者入院前的主要死因。胺碘酮是当前被认为可用于治疗致死性心律失常最有效的药物之一,但胺碘酮在心肌梗死患者中的应用仍存在导致血压偏低以及非

心源性死亡等局限性。Takahama 等^[35]利用脂质体负载胺碘酮静脉注射大鼠心肌梗死再灌注模型,发现不仅降低了恶性心律失常的死亡率,还减轻了单纯胺碘酮引起的血流动力学改变。

4.4 心室重构

心肌梗死后心肌细胞死亡和基质降解导致先天免疫系统被激活,中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞等都聚集在受损心肌处,炎症的持续刺激使心肌梗死和心室重构进一步恶化。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2, NOX2) 作为心脏活性氧的主要来源,在梗死心肌中表达上调且与心室重构有关。一项研究使用可酸降解的聚酮颗粒作为 NOX2 siRNA 的递送载体,注射入小鼠梗死心肌后发现不仅成功抑制了 NOX2 的上调,还显著改善了心脏功能^[36]。有研究报道称,巨噬细胞吞噬凋亡细胞后,miRNA-21 表达上调,促进炎症反应的缓解,Bejerano 等^[37]利用透明质酸硫酸盐与钙离子介导的核酸络合,这种自组装的 NP 将 miRNA-21 模拟物导入心肌巨噬细胞,诱导梗死区巨噬细胞的表型由促炎型向抑炎型转变,心肌梗死后血管新生增加,心肌细胞凋亡减少,左心室重构减轻。

5 结语与展望

综上所述,现有的研究表明纳米载药在心肌梗死及其并发症的防治中具有很大潜力。相比于传统药物递送方式,纳米载药可以根据不同病理机制及治疗策略,将不同的配体引入相应纳米载体中并靶向结合病变部位,更有效地针对梗死区域提高药物浓度以改善心肌血运,具备靶向治疗能力。但由于快速的血液流动,以及多种血细胞和免疫细胞的频繁相互作用,暴露在各种生物分子如趋化因子和细胞因子中的纳米载药很难达到理想的诊疗期望。为了使基于纳米药物的治疗效能最大化,未来需要更多聚焦于 NP 的结构设计、靶向性、稳定性以及安全性等方面^[38]。理想中的诊疗 NP 主要包括以下部分:选择性结合特定分子的配体;高载药量纳米载体;合适的药物以及药物释放的可控性(图 3)。与此同时,还需要对涉及新靶点和有效药物的探索,包括如何借助纳米载药促进心肌梗死后心肌细胞的再生等新思路^[39]。

总之,纳米载药为心血管疾病的治疗提供了一个非常有前景的平台,随着对治疗靶点以及相应病理生理机制的探索,纳米载药定会为心肌梗死等心

血管疾病的防治开辟新的领域。

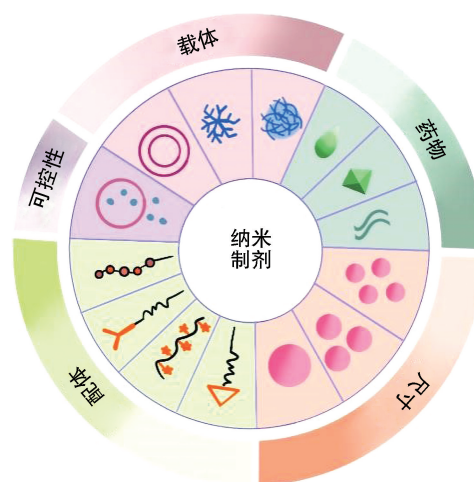


图 3. 理想 NP 需要具备的特性

Figure 3. Properties required for ideal NP

[参考文献]

- [1] LIBBY P, RIDKER P M, HANSSON G K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2011, 473 (7347): 317-325.
- [2] 田进伟, 符亚红. 动脉粥样硬化易损斑块快速进展机制与临床治疗进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(4): 277-280.
- [3] 李雪. 急性心肌梗死后缺血再灌注性心律失常发病机制及预防的研究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(83): 114-115.
- [4] FORSYTH P, MOIR L, SPEIRITS I, et al. Improving medication optimisation in left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction[J]. *BMJ Open Qual*, 2019, 8(3): e000676.
- [5] KHAFAJI M, ZAMANI M, GOLIZADEH M, et al. Inorganic nanomaterials for chemo/photothermal therapy: a promising horizon on effective cancer treatment[J]. *Biophys Rev*, 2019, 11(3): 335-352.
- [6] CUTRONE G, QIU J, MENENDEZ-MIRANDA M, et al. Comb-like dextran copolymers: a versatile strategy to coat highly porous MOF nanoparticles with a PEG shell[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 223: 115085.
- [7] KROLL A V, FANG R H, ZHANG L. Biointerfacing and applications of cell membrane-coated nanoparticles[J]. *Bioconjug Chem*, 2017, 28(1): 23-32.
- [8] SONG Y, HUANG Z, LIU X, et al. Platelet membrane-coated nanoparticle-mediated targeting delivery of Rapamycin blocks atherosclerotic plaque development and stabilizes plaque in apolipoprotein E-deficient (ApoE^{-/-}) mice[J]. *Nanomedicine*, 2019, 15(1): 13-24.
- [9] WANG Y, ZHANG K, QIN X, et al. Biomimetic nanotherapies: red blood cell based Core-Shell structured nanocomplexes for atherosclerosis management[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(12): 1900172.
- [10] CHIANI M, SHOKRGOZAR M A, AZADMANESH K, et al. Preparation, characterization, and in vitro evaluation of bleomycin-containing nanoliposomes[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2017, 89(4): 114-125.

- 492-497.
- [11] LOBATTO M E, FAYAD Z A, SILVERA S, et al. Multimodal clinical imaging to longitudinally assess a nanomedical anti-inflammatory treatment in experimental atherosclerosis[J]. *Mol Pharm*, 2010, 7(6): 2020-2029.
 - [12] GOTHWAL A, KHAN I, GUPTA U. Polymeric micelles: recent advancements in the delivery of anticancer drugs[J]. *Pharm Res*, 2016, 33(1): 18-39.
 - [13] PETERS D, KASTANTIN M, KOTAMRAJU V R, et al. Targeting atherosclerosis by using modular, multifunctional micelles [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(24): 9815-9819.
 - [14] KATSUKI S, MATOBA T, NAKASHIRO S, et al. Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin inhibits atherosclerotic plaque destabilization/rupture in mice by regulating the recruitment of inflammatory monocytes[J]. *Circulation*, 2014, 129(8): 896-906.
 - [15] SHARMA H, MISHRA P K, TALEGAONKAR S, et al. Metal nanoparticles: a theranostic nanotool against cancer[J]. *Drug Discov Today*, 2015, 20(9): 1143-1151.
 - [16] DOBROVOLSKAIA M A, PATRI A K, SIMAK J, et al. Nanoparticle size and surface charge determine effects of PAMAM dendrimers on human platelets in vitro[J]. *Mol Pharm*, 2012, 9(3): 382-393.
 - [17] HOLME M N, FEDOTENKO I A, ABEGG D, et al. Shear-stress sensitive lenticular vesicles for targeted drug delivery [J]. *Nat Nanotechnol*, 2012, 7(8): 536-543.
 - [18] DVIR T, BAUER M, SCHROEDER A, et al. Nanoparticles targeting the infarcted heart[J]. *Nano Lett*, 2011, 11(10): 4411-4414.
 - [19] KORNUELLER K, VIDAOKOVIC I, PRASSL R. Artificial high density lipoprotein nanoparticles in cardiovascular research [J]. *Molecules*, 2019, 24(15): 2829.
 - [20] JIANG C, QI Z, HE W, et al. Dynamically enhancing plaque targeting via a positive feedback loop using multifunctional biomimetic nanoparticles for plaque regression[J]. *J Control Release*, 2019, 308: 71-85.
 - [21] WANG Y, LI L, ZHAO W, et al. Targeted therapy of atherosclerosis by a Broad-Spectrum reactive Oxygen species scavenging nanoparticle with intrinsic anti-inflammatory activity[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(9): 8943-8960.
 - [22] ARYAL S, PARK H, LEARY J F, et al. Top-down fabrication-based nano/microparticles for molecular imaging and drug delivery [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 6631-6644.
 - [23] LI X, WANG C, TAN H, et al. Gold nanoparticles-based SPECT/CT imaging probe targeting for vulnerable atherosclerosis plaques [J]. *Biomaterials*, 2016, 108: 71-80.
 - [24] CHAPON C, FRANCONI F, LEMAIRE L, et al. High field magnetic resonance imaging evaluation of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in a permanent rat myocardial infarction[J]. *Invest Radiol*, 2003, 38(3): 141-146.
 - [25] LIPINSKI M J, ALBELDA M T, FRIAS J C, et al. Multimodality imaging demonstrates trafficking of liposomes preferentially to ischemic myocardium[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2016, 17(2): 106-112.
 - [26] SOSNOVIK D E, 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): 1384-1391.
 - [27] SONG J, YU J, LI Y, et al. Mr targeted imaging for the expression of tenascin-C in myocardial infarction in vivo[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 45(6): 1668-1674.
 - [28] OOSTENDORP M, DOUMA K, WAGENAAR A, et al. Molecular magnetic resonance imaging of myocardial angiogenesis after acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2010, 121(6): 775-783.
 - [29] KAMALY N, FREDMAN G, FOJAS J J, et al. Targeted interleukin-10 nanotherapeutics developed with a microfluidic chip enhance resolution of inflammation in advanced atherosclerosis [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(5): 5280-5292.
 - [30] NAKASHIRO S, MATOBA T, UMEZU R, et al. Pioglitazone-Incorporated nanoparticles prevent plaque destabilization and rupture by regulating monocyte/macrophage differentiation in ApoE^{-/-} mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(3): 491-500.
 - [31] LEUSCHNER F, DUTTA P, GORBATOV R, et al. Therapeutic siRNA silencing in inflammatory monocytes in mice[J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(11): 1005-1010.
 - [32] ICHIMURA K, MATOBA T, NAKANO K, et al. A translational study of a new therapeutic approach for acute myocardial infarction: Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin into reperfused myocardium reduces ischemia-reperfusion injury in a preclinical porcine model[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162425.
 - [33] YAJIMA S, MIYAGAWA S, FUKUSHIMA S, et al. Prostacyclin analogue-loaded nanoparticles attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(3): 318-331.
 - [34] SAYED N, TAMBE P, KUMAR P, et al. miRNA transfection via poly(amidoamine)-based delivery vector prevents hypoxia/reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2020, 15(2): 163-181.
 - [35] TAKAHAMA H, SHIGEMATSU H, ASAI T, et al. Liposomal amiodarone augments anti-arrhythmic effects and reduces hemodynamic adverse effects in an ischemia/reperfusion rat model [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, 27(2): 125-132.
 - [36] SOMASUNTHARAM I, BOOPATHY A V, KHAN R S, et al. Delivery of Nox2-NADPH oxidase siRNA with polyketal nanoparticles for improving cardiac function following myocardial infarction[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(31): 7790-7798.
 - [37] BEJERANO T, ETZION S, ELYAGON S, et al. Nanoparticle delivery of miRNA-21 mimic to cardiac macrophages improves myocardial remodeling after myocardial infarction [J]. *Nano Lett*, 2018, 18(9): 5885-5891.
 - [38] PERIOLI L, PAGANO C, CECCARINI M R. Current highlights about the safety of inorganic nanomaterials in healthcare[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(12): 2147-2165.
 - [39] 吴学平, 李志宏, 王新艳, 等. 心肌梗死后心脏修复与心肌细胞再生的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(10): 899-904.

(此文编辑 秦旭平)