

本文引用: 石永贵, 廖钰坤, 姜蕙汀, 等. 纳米分子影像学在静脉血栓栓塞中的诊疗研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(8): 720-724. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.08.010.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-08-0720-05

纳米分子影像学在静脉血栓栓塞中的诊疗研究进展

石永贵¹, 廖钰坤¹, 姜蕙汀¹, 伍宏耘¹, 钟毅欣¹, 谢祖龙²

(重庆医科大学附属第二医院 1. 放射科, 2. 心血管内科, 重庆市 400010)

[摘要] 静脉血栓栓塞(VTE)包括肺栓塞(PE)和深静脉血栓形成(DVT), 是全世界最常见的心血管疾病之一, 造成了巨大的社会经济负担。临床常以抗血栓治疗为主, 由于抗血栓治疗与凝血及溶血系统有关, 因此这种治疗方式有极高的出血风险, 需要对病程进展进行严格的监控, 但现有的手段不能完全满足未来临床精准医疗的需要。分子影像学能反映疾病分子层面的信息, 通过影像手段, 对血栓靶向纳米探针进行定量监测, 对疾病的亚型精准诊断并提供个性化治疗。本综述介绍了近年来纳米分子影像学在 VTE 中的诊疗研究进展, 有望为 VTE 的诊治提供新的思路。

[关键词] 静脉血栓栓塞; 纳米探针; 诊疗一体化; 分子影像学; 溶栓

[中图分类号] R445.2; R5

[文献标识码] A

Research progress of nanomolecular imaging in diagnosis and treatment of venous thromboembolism

SHI Yonggui¹, LIAO Yukun¹, JIANG Huiting¹, WU Hongyun¹, ZHONG Yixin¹, XIE Zulong²

(1. Department of Radiology, 2. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[ABSTRACT] Venous thromboembolism (VTE), including pulmonary embolism (PE) and deep vein thrombosis (DVT), is considered as one of the most common cardiovascular diseases in the world, causing a huge social and economic burden. Despite the predominant role in the treatment of VTE, anti-thrombotic therapy has an extremely high risk of bleeding due to its association with blood coagulation and hemolysis system. Therefore, strict monitoring should be performed during the disease progression. However, the existing approaches can not fully meet the needs of precision medicine. Molecular imaging can reflect the disease information at the molecular level. Quantitative monitoring on thrombus-targeted nanoprobes through imaging approaches can accurately diagnose disease subtypes and provide personalized treatment. This article reviews the research progress of nanomolecular imaging in the diagnosis and treatment of VTE in recent years, which is expected to provide new ideas for the diagnosis and treatment of VTE.

[KEY WORDS] venous thromboembolism; nanoprobe; integrated diagnosis and treatment; molecular imaging; thrombolysis

静脉血栓形成导致的静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)是一种常见的严重疾患, 包括肺栓塞(pulmonary embolism, PE)和深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT), 其后遗症严重影响患者的生活质量。最新的流行病学报告显示, VTE 每年的发病率约为 100 ~ 200 次/10 万人^[1-2]。当前, 临床上 VTE 的主要治疗手段是抗血栓治疗^[3]。

抗血栓药物分为三类: (1) 抗血小板(阿司匹林、氯吡格雷、阿昔单抗); (2) 抗凝(低分子肝素、维生素 K、比伐卢定); (3) 纤维蛋白溶解剂[组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, t-PA)、重组组织型纤溶酶原激活物(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)、尿激酶]。由于这些药物的机制都与凝血及溶血有关, 在使用

[收稿日期] 2023-01-04

[修回日期] 2023-04-20

[基金项目] 中国博士后科学基金项目(2019M663891XB); 重庆市博士后特别资助项目(2010010006118105)

[作者简介] 石永贵, 研究方向为磁共振定量成像, E-mail: syg19940309@163.com。通信作者谢祖龙, 博士, 主治医师, 讲师, 研究方向为心血管疾病的预防和治疗, E-mail: xiezulong1989@163.com。

这些药物时需要密切监视治疗效果,以避免出血不良反应的发生。

分子影像学融合了分子生物学和医学影像学的优势,能够提供对疾病相关分子进行时空评估和快速无创分析的诊疗策略。在治疗前,通过医学影像对不同血栓靶点的分子探针进行定量检测,对 VTE 进行早期诊断并对其亚型进行鉴别,从而指导临床更好地设计诊疗方案^[4-5]。在治疗过程中,通过分子探针含量测定,更直观针对治疗效果及时调整治疗方案。同时这些成像技术也可用于测试或优化新的治疗策略以评估分子水平的信息。为了提高对凝血及抗凝机制的理解,探究降低治疗时出血不良反应的潜在研究方向,本文将结合分子影像学对诊疗一体化的分子探针材料进行详细阐述,并展望新的诊断及治疗思路。

1 血栓靶向分子探针的诊疗设计

1.1 血栓形成的概述

血栓形成包括三个过程:(1)凝血酶原激活物的形成;(2)凝血酶形成;(3)纤维蛋白形成。内皮细胞损伤导致胶原蛋白和血管性血友病因子暴露,结合并激活血小板;后者释放二磷酸腺苷和血栓素 A₂,进一步激活血小板;另外,组织因子与因子 VIIa 结合,激活凝血级联反应,因子 XII (factor XII, F XII) 由核酸激活并帮助凝血酶产生,导致纤维蛋白原转变为纤维蛋白。此外,中性粒细胞被血栓招募并释放中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular trap, NET)。最终,纤维蛋白交织成网,将红细胞网罗入血栓^[6]。在这个过程中静脉血栓形成缓慢,不同于动脉血栓,有内皮细胞、血小板和纤维蛋白的参与,而纤维蛋白在静脉血栓形成中占主导地位,抗血栓药物可减少纤维蛋白的形成。根据上述过程,研究设计了多种用于 VTE 诊断治疗的新方案^[7]。

1.2 血小板

激活血小板的糖蛋白 II b/III a (glycoprotein II b/III a, GP II b/III a) 在血栓形成的早期产生,是 cyclic Arg-Gly-Asp (cRGD) 靶向肽的良好生物标志物,可用于光声成像区分早期血栓和陈旧血栓,也可用于监测溶栓治疗^[8]。基于活化血小板的特异性,Wang 等^[9]研究了一种基于两步预靶向生物正交的快速、可靠和高灵敏的方法——CD62p 抗体靶向血栓超声分子成像。在下腔静脉血栓模型中,根据点击化学理论制备的微泡,在生理条件下有长期的稳定性,可实时监测血栓变化。说明靶向活化血小板的

超声分子成像策略可成为快速诊断急性静脉血栓的强大工具。除了提高诊断的敏感性,在治疗方面,由于岩藻依聚糖对血栓中活化血小板表达的 P 选择素具有亲和力,结合吸附在胺化分子探针上的 rt-PA,研究者在体外验证了载药分子探针的纤溶活性,并在血液流动下证实了其与 P 选择素及活化血小板聚集体的结合,最后在静脉血栓形成的小鼠模型中证明了携岩藻依聚糖的分子探针可以提高 rt-PA 溶栓效率^[10]。

1.3 纤维蛋白

纤维蛋白是静脉血栓的重要组成部分,由纤维蛋白原在凝血酶的激活下转变而来,也是现有溶栓药物的重要靶点^[11]。前期有课题组发现静脉血栓形成时间与纤维蛋白成分有关,可以此判断 VTE 溶栓治疗的可行性^[12]。类似研究利用纤维蛋白特异性的磁共振造影剂 EP-2104R,对小鼠下腔静脉的血栓进行了定量诊断并以此确定血栓是否易溶^[13]。近期本课题组借助 Cys-Arg-Glu-Lys-Ala (CREKA) 多肽靶向纤维蛋白的特点,设计了一种半定量分析血栓纤维蛋白成分以指导个性化治疗的方法,通过抑制肥大细胞脱颗粒降低出血风险并阻止静脉血栓形成。因此,纤维蛋白特异性分子探针可以作为一种安全的替代方法来检测以及预防未来易感人群中 VTE 的发生^[14]。

1.4 其他血栓成分

$\alpha 2$ 抗纤溶酶 ($\alpha 2$ -antiplasmin, $\alpha 2$ -AP) 参与血栓早期形成,抑制 $\alpha 2$ -AP 可影响 PE 的溶栓效果,流行病学研究显示 $\alpha 2$ -AP 的水平与 VTE 关联^[15]。已发现结合靶向 $\alpha 2$ -AP 的肽的全氟化碳纳米乳,可用于急性 DVT 和 PE 的灵敏、无创诊断^[16],也许未来可同时用于磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 的氟成像,作为一种双模态的检查手段。VTE 的形成,除了前述的血栓成分,血管内皮细胞也有参与^[17],属于血栓早期的病理过程,但基于内皮细胞的 VTE 研究较少,主要集中于动脉粥样硬化及动脉血栓形成的研究^[18-19],希望未来有更多的科研人员关注这一领域,以制定能早期诊治 VTE 的策略。

1.5 生物伪装

上述发现都是以血栓形成过程中的分子作为靶点去提高血栓的诊疗效率,随着肿瘤细胞膜伪装的分子探针在癌症治疗研究中的大放异彩,激发了研究者对 VTE 诊治的新思考。仿生技术不仅可以保持其一部分的生物活性^[20]。为了降低溶栓药物消除速率和增加其血浆半衰期,将 rt-PA 与人血清白蛋白通过

凝血酶剪切肽和有靶向 GP II b/III a 的 cRGD 进行组装,这种构造可暂时抑制 rt-PA 的酶促和纤溶活性,当分子探针的剪切肽遇到凝血酶后,伪装成内源性蛋白质的药物可恢复活性并迅速释放,达到治疗目的^[21]。红细胞作为重要的血液成分,通过胺醛缩合反应连接 rt-PA 并结合吲哚菁绿,可达到诊疗一体化的目的。研究者在体外对比了游离 rt-PA 的溶栓效果,但是这个研究还需要进一步在体内进行验证^[22]。Xu 等^[23]用血小板膜伪装在载 rt-PA 的聚乳酸羟基乙酸表面,这些伪装的纳米血小板,可以在循环系统中与血小板一样地流动,这种方式使得 PE 模型的血栓面积与游离 rt-PA 相比减少了 4.5 倍,将小鼠存活时间从 4~7 天提高到 14.5 天。

仿生材料利用自然界的生物特性,有突破生物学屏障(如血脑屏障)的潜能;仿生材料能避免肝脾细胞的吞噬,延长分子探针在体内的循环时间,继而延长药物的半衰期,这些优势可归因于血液细胞表达的表面标志物赋予的特定属性及特征。鉴于此,科学界已将注意力聚焦在仿生技术,以产生更高效的药物输送平台^[24]。其中以红细胞伪装作为药物递送方式的研究已进入临床试验阶段,期待今后有更多的仿生技术进入临床转化,以提高药物利用率并降低不良反应。

2 炎症

血栓和炎症是两个独立的病理生理过程,二者有强烈的相互依存关系,血栓性炎症异常和过度激活的免疫血栓既导致血栓并发症或急性传染病,也是非传染性心血管疾病的一个关键触发因素。静脉血栓主要形成因素是血流变慢,这种血流速度减缓导致免疫血栓形成,其中无菌炎症反应引起凝血级联,最终激活并诱导 NET 释放。因此,在 VTE 的治疗中 NET 日益受到研究者的关注^[25],他们创建了一个利用 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶衍生肽,赋予活化的中性粒细胞弹性蛋白酶结合的特异性。这种肽的表面修饰使分子探针能够在体外和体内特异性地锚定在活化的中性粒细胞和血小板-中性粒细胞聚集体上。模型药物羟氯喹的分子探针递送在体外显著降低中性粒细胞活性,在体内对小鼠 VTE 有治疗作用^[26]。以上研究说明 VTE 的形成受多方面因素影响,炎症相关的单核细胞、巨噬细胞也许可成为未来的研究方向,尽管血栓炎症相关性的研究越来越多,血栓炎症的靶向治疗并未走向临床,所以,未来需要进一步探究血栓炎症的病理生理学机制以

满足临床的需求。

3 血管内部和外部环境的响应

血栓形成过程中,除了凝血因子、血液成分外,血管的局部环境^[27]、血流动力学的改变^[28]、超声、光、热和磁场都已被研究用于针对血栓疾病的诊疗系统。依赖近红外和交变磁场、负载尿酸酶的金属有机框架可用于溶栓治疗;在近红外的光热作用下,介孔金属框架中负载的药物释放,可实现浅表溶栓;在交变磁场的协同作用下,可进一步精确加热并减少深部组织区域的血栓形成。研究证明,这种双重响应系统对 DVT 的溶栓效率是单独使用近红外的 6 倍^[29]。

这些血管的内部和外部刺激中,尤其要提到的是超声的外部响应,超声除了有便携、成本低、实时成像的优势^[30],还可以帮助溶栓药物提高疗效^[31]。Wang 等^[32]开发了一种多孔磁性微泡纳米粒来携带 t-PA,其在血液循环过程中保持 t-PA 的活性,分子探针由磁铁引导到血栓,然后通过超声远程激活释放药物,还发现超声响应提高了药物在血栓中的渗透。微泡有一层纳米颗粒密集地包裹在气体核心周围,防止 t-PA 在血液循环中提前释放。外壳的磁性成分在磁场引导下,能够更有效地靶向血栓;在超声刺激下,微泡振荡,壳状纳米颗粒随着微流从气泡中释放出来,振荡产生的动量使纳米颗粒发生渗透,加速了 t-PA 向血栓内部的穿透,从而提高了溶栓率和溶栓效果。在小鼠股静脉血栓模型中,残留血栓较常规注射 t-PA 减少 67.5%,超声对 t-PA 的穿透在血栓中可达数百微米。这个策略不仅提高了治疗效果,而且加快了溶栓效率,在这种要求时效性的治疗方式中很有应用前景。另一方面,通过“液-气相变”^[32],全氟化碳在超声响应下,通过超声的空化作用,可以达到超声分子影像和相变溶栓的效果,凝血酶剪切肽和超声双响应的全氟化碳脂质体产生的微泡能够通过超声和光声成像实时监测治疗过程^[33]。这种非侵入性非药物溶栓策略对现有的 VTE 诊疗方式带来了新的思考,未来可以进一步改进超声响应的给药方式,赋予其临床转化的可能。

4 展望

近年来,随着医学影像学 and 分子生物学的不断进步,纳米分子影像学也得到了迅猛的发展。利用

MRI、光学成像等分子影像技术对靶向分子探针进行精准的定量检测,从而达到对 VTE 进行非侵入性检查和疗效监测。

理想的诊疗一体化系统应具备以下特点:(1)选择性地快速积聚于病灶部位;(2)准确反映病灶的生物化学和形态学特征;(3)提供有效的治疗;(4)安全、可生物降解、无毒;(5)该系统通过 IgG 等配体进行靶向,并通过保护性聚合物的外部修饰避免免疫清除物的吞噬^[34]。尽管这样理想的诊疗系统依然是科研工作者的奋斗目标,纳米给药方式和分子影像策略在 VTE 中的研究日趋完善,但在材料的选择上还应尽量避免引起血栓栓塞或者毒性的材料,如二氧化钛分子探针可诱导细胞内钙离子的增加,并激活 Caspase-3 通路,上调促翻转酶活性,导致磷脂酰丝氨酸暴露,使凝血酶增加,进一步促进红细胞与内皮细胞的黏附和红细胞与红细胞之间的聚集^[35]。

此外,进入血液循环后,分子探针表面可能形成的蛋白冠是否会影响材料在体内的生物学效应,这需要深入理解材料与体内环境的相互作用,可通过化学组成、表面修饰、材料的尺寸形状进行改良^[36]。血栓可以在心血管系统的任何部位形成,其触发因素、机制、组成和后果大相径庭。各种药物的有效性和安全性治疗方案、剂量及推荐持续时间的使用和适应证不同,个体患者的风险也不同,具体取决于身体状况、出血风险、合并症和遗传背景^[37-38]。因此,在材料的选择上还应综合考虑患者的情况、临床症状、缺血和出血风险、抗血栓治疗的有效性和安全性以设计个性化方案。总之,相信在不久的将来,会有更多的纳米材料及分子影像学研究进行临床转化,打破 VTE 的治疗瓶颈。

[参考文献]

- [1] CHOPARD R, ALBERTSEN I, PIAZZA G. Diagnosis and treatment of lower extremity venous thromboembolism: a review[J]. JAMA, 2020, 324(17): 1765-1776.
- [2] LUTSEY P L, ZAKAI N A. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism[J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(4): 248-262.
- [3] RENNER E, BARNES G D. Antithrombotic management of venous thromboembolism: JACC focus seminar[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(18): 2142-2154.
- [4] JOKERST J V, GAMBHIR S S. Molecular imaging with theranostic nanoparticles[J]. Acc Chem Res, 2011, 44(10): 1050-1060.
- [5] WILLMANN J K, VAN BRUGGEN N, DINKELBORG L M, et al. Molecular imaging in drug development[J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(7): 591-607.
- [6] FURIE B, FURIE B C. Mechanisms of thrombus formation[J]. N Engl J Med, 2008, 359(9): 938-949.
- [7] 杨茜洋, 肖纯, 杨向东. 中性粒细胞 HDC/histamine 信号: 抗血栓治疗的新靶点[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(7): 568-574.
- [8] YANG Q Y, XIAO C, YANG X D. Targeting histamine/HR signal in HDC-expressing neutrophils to prevent thrombosis[J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(7): 568-574.
- [9] CUI C, YANG Z, HU X, et al. Organic semiconducting nanoparticles as efficient photoacoustic agents for lightening early thrombus and monitoring thrombolysis in living mice[J]. ACS Nano, 2017, 11(3): 3298-3310.
- [10] WANG T, YUAN C, DAI B, et al. Click-chemistry-mediated rapid microbubble capture for acute thrombus ultrasound molecular imaging[J]. Chembiochem, 2017, 18(14): 1364-1368.
- [11] JUNET M, AID-LAUNAI S, LI B, et al. Thrombolytic therapy based on fucoidan-functionalized polymer nanoparticles targeting P-selectin[J]. Biomaterials, 2018, 156: 204-216.
- [12] MACKMAN N. Triggers, targets and treatments for thrombosis[J]. Nature, 2008, 451(7181): 914-918.
- [13] STEIN-MERLOB A F, KESSINGER C W, ERDEM S S, et al. Blood accessibility to fibrin in venous thrombosis is thrombus age-dependent and predicts fibrinolytic efficacy: an *in vivo* fibrin molecular imaging study[J]. Theranostics, 2015, 5(12): 1317-1327.
- [14] ANDIA M E, SAHA P, JENKINS J, et al. Fibrin-targeted magnetic resonance imaging allows *in vivo* quantification of thrombus fibrin content and identifies thrombi amenable for thrombolysis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(6): 1193.
- [15] ZHONG Y, YE M, LIANG X, et al. A fibrin site-specific nanoprobe for imaging fibrin-rich thrombi and preventing thrombus formation in venous vessels[J]. Adv Mater, 2022, 34(16): e2109955.
- [16] SINGH S, HOUNG A, REED G. Releasing the brakes on the fibrinolytic system in pulmonary emboli: unique effects of plasminogen activation and α 2-antiplasmin inactivation[J]. Circulation, 2017, 135(11): 1011-1020.
- [17] TEMME S, GRAPENTIN C, DING Z, et al. Noninvasive imaging of early venous thrombosis by ¹⁹F magnetic resonance imaging with targeted perfluorocarbon nanoemulsions[J]. Circulation, 2015, 131(16): 1405-1414.
- [18] CUSHMAN M, BARNES G, NIEMAN M, et al. Venous thromboembolism research priorities: a scientific statement from the American Heart Association and the International

- Society on Thrombosis and Haemostasis[J]. *Circulation*, 2020, 142(6): e85-e94.
- [18] WANG Q, JING H S, LIN J, et al. Programmed prodrug breaking the feedback regulation of P-selectin in plaque inflammation for atherosclerotic therapy[J]. *Biomaterials*, 2022, 288: 121705.
- [19] JUNG E, KANG C S, LEE J, et al. Molecularly engineered theranostic nanoparticles for thrombosed vessels; H₂O₂-activatable contrast-enhanced photoacoustic imaging and antithrombotic therapy[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(1): 392-401.
- [20] PARODI A, MOLINARO R, SUSHNITHA M, et al. Bio-inspired engineering of cell- and virus-like nanoparticles for drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2017, 147: 155-168.
- [21] ABSAR S, KWON Y M, AHSAN F. Bio-responsive delivery of tissue plasminogen activator for localized thrombolysis[J]. *J Control Release*, 2014, 177: 42-50.
- [22] VANKAYALA R, CORBER S R, MAC J T, et al. Erythrocyte-derived nanoparticles as a theranostic agent for Near-Infrared fluorescence imaging and thrombolysis of blood clots[J]. *Macromol Biosci*, 2018, 18(4): e1700379.
- [23] XU J, ZHANG Y, XU J, et al. Engineered nanoplatelets for targeted delivery of plasminogen activators to reverse thrombus in multiple mouse thrombosis models[J]. *Adv Mater*, 2020, 32(4): 1905145.
- [24] BLANCO E, SHEN H F, FERRARI M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery[J]. *Nat Biotechnol*, 2015, 33(9): 941-951.
- [25] STARK K, MASSBERG S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(9): 666-682.
- [26] CRUZ M A, BOHINC D, ANDRASKA E A, et al. Nanomedicine platform for targeting activated neutrophils and neutrophil-platelet complexes using an α 1-antitrypsin-derived peptide motif[J]. *Nat Nanotechnol*, 2022, 17(9): 1004-1014.
- [27] KANG C S, GWON S, SONG C G, et al. Fibrin-targeted and H₂O₂-responsive nanoparticles as a theranostics for thrombosed vessels[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(6): 6194-6203.
- [28] KORIN N, KANAPATHIPILLAI M, MATTHEWS B D, et al. Shear-activated nanotherapeutics for drug targeting to obstructed blood vessels[J]. *Science*, 2012, 337(6095): 738-742.
- [29] ZHANG Y N, LIU Y, ZHANG T, et al. Targeted thrombolytic therapy with metal-organic-framework-derived carbon based platforms with multimodal capabilities[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(21): 24453-24462.
- [30] LINDNER J R. Molecular imaging of cardiovascular disease with contrast-enhanced ultrasonography[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2009, 6(7): 475-481.
- [31] DAFFERTSHOFER M, HENNERICI M. Ultrasound in the treatment of ischaemic stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(5): 283-290.
- [32] WANG S Y, GUO X X, XIU W J, et al. Accelerating thrombolysis using a precision and clot-penetrating drug delivery strategy by nanoparticle-shelled microbubbles[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(31): eaaz8204.
- [33] ZHONG Y X, ZHANG Y, XU J, et al. Low-intensity focused ultrasound-responsive phase-transitional nanoparticles for thrombolysis without vascular damage: a synergistic nonpharmaceutical strategy[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(3): 3387-3403.
- [34] YANG A, QIAO B, STROHM E, et al. Thrombin-responsive engineered nanoexcavator with full-thickness infiltration capability for pharmaceutical-free deep venous thrombosis theranostics[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(16): 4545-4558.
- [35] BIAN Y, CHUNG H, BAE O, et al. Titanium dioxide nanoparticles enhance thrombosis through triggering the phosphatidylserine exposure and procoagulant activation of red blood cells[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2021, 18(1): 28.
- [36] LI M, JIN X, LIU T, et al. Nanoparticle elasticity affects systemic circulation lifetime by modulating adsorption of apolipoprotein AI in corona formation[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4137.
- [37] LÜSCHER T F, DAVIES A, BEER J H, et al. Towards personalized antithrombotic management with drugs and devices across the cardiovascular spectrum[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(10): 940-958.
- [38] GRECO A, LAUDANI C, SPAGNOLO M, et al. Pharmacology and clinical development of factor XI inhibitors[J]. *Circulation*, 2023, 147(11): 897-913.

(此文编辑 文玉珊)