

本文引用: 吴亚玲, 段远慧, 孙 熔, 等. 基于巨噬细胞的纳米成像及仿生技术在动脉粥样硬化斑块诊治中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(10): 899-906. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.10.011.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-10-0899-08

· 文献综述 ·

基于巨噬细胞的纳米成像及仿生技术在动脉粥样硬化斑块诊治中的研究进展

吴亚玲^{1,2}, 段远慧^{2,3}, 孙 熔^{1,2}, 石志贞^{2,3}, 杨利佳², 群 森^{1,2}

1. 安徽医科大学附属省立医院神经内科, 2. 中国科学技术大学附属第一医院神经内科,
3. 皖南医学院附属省立医院神经内科, 安徽省合肥市 230001

[摘要] 巨噬细胞在动脉粥样硬化核心机制——炎症发展过程中起着重要作用。近年来, 纳米技术以其独特的生物兼容及精准靶向等特点, 为动脉粥样硬化的诊治提供了崭新视角。文章从动脉粥样硬化的病理机制、纳米材料靶向巨噬细胞实现动脉粥样硬化成像及巨噬细胞膜仿生纳米颗粒抗动脉粥样硬化的应用作一综述。

[关键词] 巨噬细胞; 纳米技术; 动脉粥样硬化; 成像; 仿生

[中图分类号] R318.08;R5

[文献标识码] A

Research progress of macrophage based nanoimaging and nanobiomimetic technology in the diagnosis and treatment of atherosclerotic plaque

WU Yaling^{1,2}, DUAN Yuanhui^{2,3}, SUN Rong^{1,2}, SHI Zhizhen^{2,3}, YANG Lijia², QUN Sen^{1,2}

1. Department of Neurology, Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230001, China; 2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230001, China; 3. Department of Neurology, Affiliated Provincial Hospital of Wannan Medical College, Hefei, Anhui 230001, China

[ABSTRACT] Macrophages play an important role in the development of inflammation, the core mechanism of atherosclerosis. In recent years, nanotechnology has provided a new perspective for the diagnosis and treatment of atherosclerosis with its unique characteristics of biological compatibility and precise targeting. In this paper, the pathological mechanism of atherosclerosis, the realization of atherosclerosis imaging by targeting macrophages with nanomaterials and the application of macrophage cell membrane biomimetic nanoparticles in anti-atherosclerosis were reviewed.

[KEY WORDS] macrophage; nanotechnology; atherosclerosis; imaging; biomimetic

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是严重危害人体健康的心脑血管疾病之一,巨噬细胞在易损 As 斑块的形成乃至整个 As 的进展中发挥着至关重要的作用^[1-2]。基于巨噬细胞的纳米技术已广泛应用在癌症、风湿免疫疾病、感染等领域中,尤其最近的研究发现其在 As 的诊治中具有良好的发展前景。本文主要阐述 As 的病理机制及巨噬细胞在 As 中的应用、靶向巨噬细胞的纳米成像技术和巨噬细胞膜仿生纳米材料治疗 As 的研究进展。

1 As 的病理机制及巨噬细胞在 As 中的作用

As 是一种以动脉内膜增厚和斑块形成为主要特征的局部血管病变,是心肌梗死、脑卒中和其他严重血管事件的主要原因^[3-4]。As 发生的主要危险因素包括糖尿病、高脂血症、高血压、肥胖、衰老、生物钟紊乱、吸烟和饮酒等^[5-6]。在各种危险因素以及血流应力变化的作用下,局部动脉内皮损伤,内皮细胞表达血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), VCAM-1 与粒细胞结合,

[收稿日期] 2024-01-22

[修回日期] 2024-04-02

[基金项目] 安徽省自然科学基金项目(2208085MH227);安徽省高等学校科学研究重大项目(自然科学类)(2022AH040186)

[作者简介] 吴亚玲,硕士研究生,研究方向为颈动脉粥样硬化诊治的相关纳米材料研究, E-mail: wuyaling510@163.com。通信作者群森,主任医师,博士研究生导师,研究方向为脑血管病的机制研究及颈动脉粥样硬化的基础与临床研究, E-mail: qunsen@ustc.edu.cn。

引发细胞内信号级联反应,从而诱导内皮细胞发生变化,促进粒细胞迁移^[7]。随着各种趋化因子和黏附分子表达上调,循环中单核细胞迁移至内皮下分化为巨噬细胞。巨噬细胞主要通过白细胞分化抗原 36 (cluster of differentiation 36, CD36) 和 A 类清道夫受体 (scavenger receptor class A, SR-A) 摄取氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL), 形成泡沫细胞, 继而形成早期 As 病变^[8-9]。胆固醇在泡沫细胞内不断积累, Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 信号的激活, 核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 介导的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体的激活进一步促进了炎症的发展^[10]。在早期 As 病变中, 巨噬细胞能够特异性识别并清除凋亡细胞和细胞碎片, 称为巨噬细胞的“胞葬作用”, 这一作用抑制促炎细胞因子的分泌, 限制坏死核心的进一步扩大^[11]。然而随着病变的进展, 凋亡细胞 CD47 表达升高, 发出一种“不要吃我”的信号。“胞葬作用”受损, 巨噬细胞清除能力下降^[12], 泡沫细胞的堆积、凋亡, 及基质金属蛋白酶等促炎因子的释放加速富含脂质的坏死核心扩张、纤维帽变薄和新生血管形成, 即导致易损斑块的形成。而易损斑块的破裂继而引发心脑血管事件, 危害严重^[13]。

巨噬细胞是 As 斑块中最丰富的免疫细胞群。在斑块的形成、进展和消退过程中均起到重要作用。As 斑块中的巨噬细胞主要来源于循环中的单核细胞分化和自身局部增殖^[14]。另外, As 斑块的单细胞基因组学分析表明平滑肌细胞衍生的中间细胞, 也可以分化成巨噬样细胞^[15]。随着对巨噬细胞的深入研究, 目前已报道巨噬细胞有多种分型, “促炎型”即 M1 型巨噬细胞在斑块坏死核心区域表达丰富, 分泌促炎因子, 如白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、IL-12、IL-23、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 IL-1 β 。M1 型巨噬细胞也通过产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和一氧化氮 (nitric oxide, NO), 诱导组织损伤并阻碍愈合^[16-17]。有研究者生产出一种抗 IL-6 的超小超顺磁氧化铁纳米颗粒 (ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticle, USPIO) 靶向巨噬细胞, 实现兔动脉粥样硬化模型的易损斑块磁共振下成像^[18]。与 M1 型巨噬细胞相反, “抗炎型”即 M2 型巨噬细胞分泌 IL-10 和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等抗炎因子, 能够促进组织修

复^[19]。巨噬细胞除 M1、M2 型以外, 还包括 M4、Mox、Mhem 等类型。M4 型巨噬细胞与 M1 型作用相似, 它具有促炎作用, 减少细胞吞噬; Mhem 型巨噬细胞可以减少脂质堆积。同时, Mox 型巨噬细胞能够促进抗氧化相关基因表达^[20-21]。鉴于巨噬细胞是 As 的重要靶点, 对巨噬细胞表型及转化机制的探究有利于进一步了解并研究 As 的诊治。

2 靶向巨噬细胞的 As 纳米成像技术

目前临床上对于 As 的成像技术主要包括血管内超声 (intravascular ultrasound, IVUS)、核磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI)、计算机断层扫描 (computed tomography, CT)、正电子发射计算机断层扫描 (positron emission computed tomography, PET)、数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA) 等等。然而传统的影像技术难以从细胞和分子水平反映斑块类型、斑块病理学机制等本质信息, 纳米技术与影像的结合则能够减少这一局限^[22]。近年来, 靶向巨噬细胞的纳米成像技术不断发展。纳米材料靶向巨噬细胞分为被动靶向和主动靶向。被动靶向主要是经过血液循环后, 纳米材料通过血管渗漏至 As 斑块处巨噬细胞聚集。例如: 葡聚糖涂层的超顺磁氧化铁纳米颗粒 (superparamagnetic iron oxide nanoparticle, SPION) 和 USPIO 可被斑块巨噬细胞自发吞噬, 在 MRI 显影下在 As 斑块病变处积聚^[23]。主动靶向则是通过对纳米材料改造后引入配体, 与巨噬细胞表面受体相结合而实现靶向策略。例如: 用甘露糖修饰纳米材料能够靶向巨噬细胞表面甘露糖受体 (macrophage mannose receptor, MMR), 即 CD206^[24]。随着纳米技术的发展, 已研制出多模态成像纳米造影剂以弥补单一成像方式的不足。例如, 铜 (⁶⁴Cu) 标记的磁荧光纳米粒子被用于 PET-MRI-光学三模态成像, 在提高成像灵敏度的基础上不仅能够量化 PET 信号, 而且有利于全身血管的筛查^[25]。金属钆 (¹⁵⁷Gd) 与普鲁士蓝制备成纳米颗粒, 可用于 MRI-光学成像, 同时能有效清除斑块处的 ROS, 减轻炎症^[26]。以下则从 MRI、PET、CT、荧光成像等方面具体阐述通过纳米技术靶向巨噬细胞来实现 As 斑块可视化的研究进展 (表 1)。

2.1 靶向巨噬细胞的纳米 MRI 成像技术

MRI 软组织显影效果好、空间分辨率高, 且无电离辐射, 是 As 斑块的主要成像方式之一^[27]。易损斑块具有炎症反应重、薄纤维帽、内皮功能障碍

等特征。MRI 能够直观地观察到管腔的狭窄程度以及测量斑块的厚度,但难以观察易损斑块的细微结构。钆(^{157}Gd)造影剂作为目前临床上最常用的造影剂,与纳米技术相结合能显著提高动脉斑块的核磁成像效率。血小板膜包覆钆纳米颗粒^[28]和钆螯合四(4-羧基苯基)吡啶(TCPP)和氨基八聚乙二醇组成的复合纳米平台(GPT NP)^[29]能够延长纳米颗粒的血液循环时间,同时提高血管造影分辨率。钆纳米造影剂发展前景广阔,但游离 Gd^{3+} 在体内可引起严重的肾源性系统性纤维化综合征,生物相容性差,对肾功能不全患者影响较大。为解决这一难题,Xing 等^[30]研究设计出直径约为 2 nm 的超小 NaGdF_4 纳米颗粒,利用 PEG 改性的同时螯合二乙基三胺五乙酸(diethylene triamin epentaacetic acid, DTPA)以捕获潜在的游离 Gd^{3+} ,动物模型中验证超小 NaGdF_4 纳米颗粒能够通过尿液快速排出体内,而体内毒性则可忽略不计。与含钆造影剂磁化强度直接取决于离子数量相比,SPION 在 MRI 成像下灵敏度更高,并且主要成分铁为人体正常微量元素,检测用的剂量极少,几乎不产生毒副作用^[31]。SPION 表面涂层骨桥蛋白(osteopontin, OPN)^[32]、膜联蛋白 V^[33]、右旋糖酐^[34]及人铁蛋白笼^[35],能够主动靶向巨噬细胞,使得纳米粒在 As 斑块病变处积聚。在易损斑块的 MRI 影像研究中,USPION 主要降低斑块 T2 信号值以增加对比度,获取斑块的信息。Ferumoxytol(枸橼酸焦磷酸铁注射剂)作为第二代 USPION,由覆有羧甲基葡聚糖的氧化铁核心组成。Ferumoxytol 除了在临床上用作治疗贫血的铁剂,也用做 MRI 造影剂的开发^[36-37]。除了常规 ^1H MRI 外, ^{19}F MRI 以其低生物背景信号、高信噪比特点,与纳米技术结合的成像技术,在生物医学研究甚至临床实践中发挥重要作用。Khurana 等^[38]制备的全氟化碳纳米乳剂能够靶向巨噬细胞,量化信号。但仍然存在一些限制,如高含量 ^{19}F 限制纳米材料的水溶性及表型功能修饰,以及纳米乳剂的尺寸、稳定性也难以控制。未来仍需要造影剂的进一步研究,提高 MRI 下动脉斑块成像的特异性、灵敏度及定量成像的水平。

2.2 靶向巨噬细胞的纳米 CT 成像技术

CT 成像是临床上主要的成像方式之一,空间分辨率高,与 MRI 成像相比采集时间更短^[39]。碘能有效吸收射线,是临床上常用的 CT 造影剂。含碘纳米材料有利于评估血管系统中易损斑块的巨噬细胞^[40]。Hyafil 等^[41]制备出一种碘纳米造影剂 N1177,能够靶向巨噬细胞并在 CT 扫描下验证纳米

粒在斑块处的有效聚集。随着纳米技术的进一步发展,Jackson 等^[42]通过构建模型研究表明,相较于碘造影剂,较低含量的金纳米颗粒便可达到相当的成像效果。金纳米颗粒有望成为新兴的 CT 造影剂,但有研究表明金纳米颗粒存在细胞毒性,并且尺寸、形貌、表面修饰等理化性质与金纳米颗粒的生物安全性密切相关^[43-44]。与传统的有机荧光体相比,纳米级别的荧光量子点(quantum dot, QD)具有更强的亮度和更高的光稳定性,可以与肽、抗体、核酸等共价连接作为荧光探针^[45-46]。Ding 等^[47]设计了一种由 QD 构成的水包油纳米乳剂平台,可同时用于 CT 和荧光成像。兔动脉粥样硬化模型中研究表明该纳米乳剂可以特异性靶向巨噬细胞,实现 As 成像。相较于 N1177,这种纳米乳剂尺寸更小,能够减少网状内皮系统(reticuloendothelial system, RES)和单核吞噬系统(mononuclear phagocytic system, MPS)的清除作用。此外,结合 PET-CT 的双模态成像技术也在靶向动脉粥样硬化斑块的巨噬细胞方面体现出巨大的发展前景^[48]。

尽管 CT 成像技术在临床上广泛应用,却仍存在一些限制:CT 成像灵敏度低,造影剂的大量使用增加了对人体潜在的危害,而 CT 的辐射作用难以避免。如何提高造影剂的生物安全性以及尽可能降低辐射危害仍是未来纳米 CT 成像研究的重点。

2.3 靶向巨噬细胞的纳米 PET 成像技术

PET 是一种放射性核素示踪成像技术,氟(^{18}F)是最常用的 PET 造影剂。 ^{18}F -FDG 放射性示踪剂可被巨噬细胞大量吞噬并反映动脉斑块处的代谢情况,已用于研究 As 的进展及病变程度^[49-50]。Kerliher 等^[51]制备 ^{18}F 标记的聚葡萄糖纳米粒(^{18}F Macroflor)对巨噬细胞具有高亲和力,不仅能够无创地显示 As 斑块和梗死心肌组织,而且与 ^{18}F -FDG 相比,有效地提高了纳米颗粒的生物相容性。除了 ^{18}F 之外,一些金属元素也用做 PET 造影剂制备。Nahrendorf 等^[52]设计出的 ^{64}Cu -Macrin 分别通过兔、鼠、猪模型验证了其在心肌梗死、As 和肺炎的巨噬细胞成像。巨噬细胞表面的 MMR、易位蛋白、生长抑素受体亚型 2 是示踪管腔炎症潜在的成像靶点^[53]。将这些靶点与纳米材料结合能够高效实现 As 成像。Senders 等^[54]在初步研究中表明镓(^{68}Ga)-MMR 纳米探针能够很好地显示冠状动脉和颈动脉斑块病变,并且与 ^{18}F -FDG 相比,灵敏度更高。锆(^{89}Zr)半衰期($t_{1/2} = 78.4 \text{ h}$)较长,有利于巨噬细胞的长程监测,有望成为新兴巨噬细胞靶向成像的生物标志

物^[55]。Majmudar 等^[56]通过⁸⁹Zr 标记的纳米颗粒靶向巨噬细胞成功实现 PET 下 As 成像,并评估了通过靶向巨噬细胞治疗 As 的有效性。

PET 具有高灵敏度、无创、组织穿透度深,通过不同分子靶点进行成像,为识别易损斑块提供了强有力的工具,但图像信噪比差及造影剂费用较高限制了其临床发展。

2.4 靶向巨噬细胞的荧光纳米成像技术

荧光成像因具有高空间分辨率、采集迅速、无辐射等特点而进入科研工作者的视野中。纳米荧光材料已用于动物模型中靶向巨噬细胞实现血管病变的成像。Qiao 等^[57]将 OPN 抗体共价连接到 NaGdF₄:Yb,Er@NaGdF₄ 上转换纳米粒子,构建了荧光-MRI 双模态成像探针,从而特异性靶向动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞。近红外光具有深组织穿透能力、低散射、高生物安全性等优点,基于近红外荧光设计的纳米探针目前是 As 的热门研究领域。Narita 等^[58]设计了一种磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine,PS)修饰的脂质体封装吡啶菁绿纳米探针(P-ICG2-PS-Lip)(一种新型近红外荧光激活探针),该纳米探针在遇到巨噬细胞溶酶体酶组织蛋白酶 B 后显示出荧光作用,基于荧光的开关现象构建的纳米粒子在 As 斑块显影上显示出巨大的发展潜力。单壁碳纳米管(single-walled carbon nanotubes,SWNT)与

荧光染料 Cy5.5 共轭,并负载含有 Src 同源结构域 2 的磷酸酶 1(Src homology domain 2 containing protein tyrosine phosphatase 1, SHP-1)的小分子抑制剂,不仅可以对 As 斑块中巨噬细胞进行成像,同时能够实现治疗药物的精准输送^[59]。Wang 等^[60]利用掺杂 Ru(bpy)₃Cl₂ 的介孔硅作为纳米载体,构建了新型纳米粒 CMSN@SRT@Anti,通过靶向 CD36 来精准靶向巨噬细胞,实现病变血管的荧光成像。

然而单一成像方式存在局限性,多模态成像则能大大提高空间分辨率及灵敏度。基于光声效应的一种混合成像技术——光声成像(photoacoustic imaging,PAI),既有生物光学成像的高对比度,又具备超声的深穿透能力,能够快速实时成像^[61]。Gao 等^[62]开发了 BSA-Cy-Mito,它是一种谷胱甘肽及过氧化氢协同响应性光声成像纳米探针,能够准确检测包括 ox-LDL 激活巨噬细胞在内的氧化还原反应相关的炎症过程,同时能够早期识别易损斑块,为开发新的 As 诊治策略提供了新方向。

荧光成像技术在 As 成像上展示出独特的优势,在临床应用中具有巨大潜力。但研究开发荧光纳米探针既需要考虑到荧光染料的安全性和渗透性,也需要结合探针的特异靶向能力和组织穿透深度^[63],仍有很多研究工作需要去做。

表 1. 各种靶向巨噬细胞的成像技术优缺点及相关造影剂

Table 1. The advantages and disadvantages of various imaging techniques targeting macrophages and related contrast agents

成像方式	优点	缺点	造影剂	参考文献
MRI 成像	软组织显影效果好、空间分辨率高且无电离辐射	扫描时间长、灵敏度低	钆造影剂、SPION、USPION、全氟化碳纳米乳剂	[28-31,38]
CT 成像	空间分辨率高,采集时间短	灵敏度低、辐射作用	碘纳米粒、金纳米颗粒、荧光量子点	[41-42,47]
PET 成像	高灵敏度、无创、组织穿透度深	费用高、高辐射	¹⁸ F、 ⁶⁴ Cu、 ⁶⁸ Ga、 ⁸⁹ Zr 相关造影剂	[51-52,54-56]
荧光成像	成像时间短,空间分辨率高	组织穿透深度有限	上转换纳米粒、吡啶菁绿及 Cy5.5 相关纳米粒	[57-60,62]

3 巨噬细胞膜仿生纳米颗粒用于 As 的治疗

巨噬细胞在 As 病理机制中发挥重要作用,不仅是纳米成像的靶点,也是纳米药物递送系统的重要参与者。目前针对 As 的主要治疗方法有降脂药物、支架置入及动脉内膜剥脱手术等。然而传统口服药物不良反应大、生物利用度低,手术创伤大、风险高,而纳米药物递送系统的发展能够减少这些限

制。进入机体的纳米颗粒容易被 RES 和 MPS 清除,限制了纳米粒子的开发^[64]。而细胞膜仿生纳米颗粒具有多种与“源细胞”相关的功能,例如:“自身”标记、生物靶向、长循环时间^[65]等,可以突破传统的纳米粒的局限性。迄今为止,这种仿生策略已应用在多种细胞中,如红细胞膜、巨噬细胞膜、癌细胞膜等^[66-68]。

巨噬细胞膜仿生纳米粒在 As 治疗中前景良好。

巨噬细胞膜包裹既可以保护纳米粒免受免疫系统的清除,也可以准确识别相应受体靶向 As 斑块。巨噬细胞膜表达 P 选择素糖蛋白配体 1 (P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1)、L 选择素、淋巴细胞功能相关抗原 1 (lymphocyte function-associated antigen 1, LFA-1)、整合素 $\alpha 4\beta 1$ 和极晚期抗原 4 (very late antigen-4, VLA-4),通过识别相应受体募集到 As 斑块处^[69]。

Gao 等^[70]设计了一种巨噬细胞膜包被的 ROS 反应性纳米颗粒 MM-AT-NP,与未包被巨噬细胞膜的对照组相比,MM-AT-NP 治疗的 As 斑块明显改善。基于巨噬细胞“归巢”到 As 病变处和细胞膜仿生纳米技术,Wang 等^[71]在加载雷帕霉素 (rapamycin, RAP) 的聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (poly-lactic acid-glycolic acid copolymer, PLGA) 纳米颗粒 RAPNP 的表面覆上巨噬细胞膜 (macrophage cell membrane, MM),制备了仿生纳米颗粒 MM/RAPNP,并在体外实验中验证了 MM/RAPNP 能够抑制巨噬细胞和平滑肌细胞的增殖以及降低促炎因子 (包括 TNF- α 和 IL-6) 的水平。同时,在 ApoE^{-/-}小鼠的 As 病理模型中,游离 RAP、RAPNP 和 MM/RAPNP 治疗组中斑块坏死核心的平均面积分别下降到 13.57%、9.00% 和 2.95% (对照组中坏

死核心的平均面积为 15.79%)。结果表明 MM/RAPNP 可以有效减缓 As 的进展。

除了利用巨噬细胞膜直接包覆在纳米颗粒表面之外,外泌体相关仿生纳米材料的研制是近年来生物纳米材料的热门研究领域。外泌体是细胞分泌的纳米囊泡 (30 ~ 150 nm),可由不同类型的细胞释放,如上皮细胞、巨噬细胞、肿瘤细胞、血小板等。外泌体具有“源细胞”的生物成分和特性,具有良好的生物相容性、低细胞毒性、免疫惰性、特异性靶向和长循环时间等优点^[72]。Wu 等^[73]利用 M2 型巨噬细胞收集的 M2 外泌体制备出含有 5-氨基戊酸己酯盐酸盐 (hexyl 5-aminolevulinate hydrochloride, HAL) 的 HAL@M2Exo,发现其在 As 斑块处积累后引发内源性抗炎细胞因子和外源性 HAL 的释放。HAL 启动血红素生物合成和代谢,产生抗炎化合物一氧化碳和胆红素,减轻体内炎症诱导的 As。同时,血红素生物合成途径的中间体原卟啉 IX (protoporphyrin IX, PpIX) 可用于荧光成像和追踪 (图 1)。然而,外泌体是细胞来源的囊泡,携带有蛋白质、酶等相关生物学信息,传递至靶细胞处是否会影响正常细胞的生理活动仍有待研究^[74]。进一步评估外泌体的体内相互作用以及潜在的不良反应对于 As 诊治中的外泌体发展尤为关键。

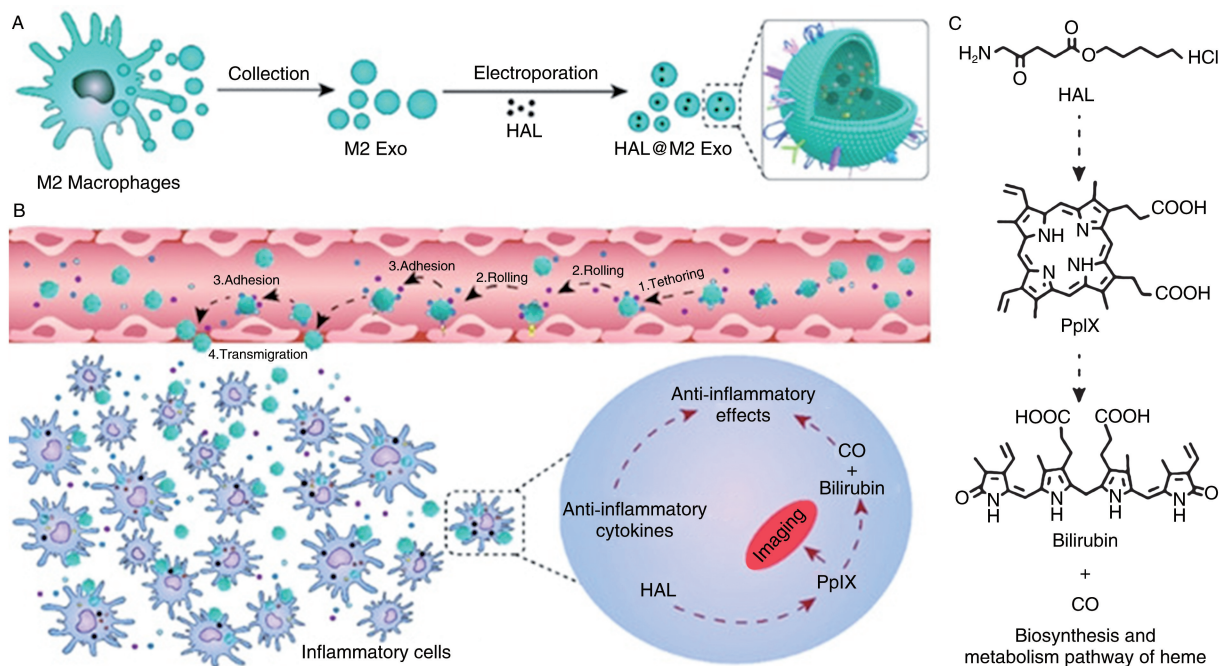


图 1. 巨噬细胞来源的外泌体 HAL@M2Exo 治疗 As 示意图^[73]

A 为 HAL@M2Exo 的制备示意图;B 为 HAL@M2Exo 在 As 处聚集及发挥抗炎作用;C 为 HAL 诱导血红素生物合成代谢途径。

Figure 1. Schematic diagram of macrophage-derived exosomes HAL@M2 Exo in the treatment of As^[73]

4 小 结

纳米材料与分子影像技术的结合能够在分子和细胞水平上对斑块发生发展进行定性和定量研究,在As诊断成像上前景良好。良好的纳米造影剂需具备强靶向性、低毒性等特点,未来的临床转化研究中仍需加强生物安全性研究。巨噬细胞膜仿生纳米材料具有低免疫原性、长循环时间、靶向性强等特点,能够提高As的治疗效率。但仿生纳米材料仍然存在局限性:一方面,巨噬细胞膜提取过程复杂,限制了巨噬细胞膜仿生纳米材料的大规模生产;另一方面,巨噬细胞膜仿生纳米材料的生物安全性亟待研究。

[参考文献]

- [1] XU H, JIANG J, CHEN W, et al. Vascular macrophages in atherosclerosis[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 4354786.
- [2] PARK I, KASSITERIDI C, MONACO C. Functional diversity of macrophages in vascular biology and disease[J]. *Vascul Pharmacol*, 2017, 99: 13-22.
- [3] LIBBY P, RIDKER P M, MASERI A. Inflammation and atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1135-1143.
- [4] MOORE K J, TABAS I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Cell*, 2011, 145(3): 341-355.
- [5] LECHNER K, VON SCHACKY C, MCKENZIE A L, et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: pathways and mechanisms beyond traditional risk factors[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(4): 394-406.
- [6] 张瑜,涂均楚,李玉洁,等. 动脉粥样硬化危险因素衰老、肥胖、生物钟紊乱与核糖体新生的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(11): 921-928.
ZHANG Y, TU J C, LI Y J, et al. Research progress of atherosclerosis risk factors like aging, obesity, circadian clock disorders and ribosome biogenesis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(11): 921-928.
- [7] FOLCO E J, MAWSON T L, VROMMAN A, et al. Neutrophil extracellular traps induce endothelial cell activation and tissue factor production through interleukin-1 α and cathepsin G[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(8): 1901-1912.
- [8] MOORE K J, SHEEDY F J, FISHER E A. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(10): 709-721.
- [9] SWIRSKI F K, NAHRENDORF M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure [J]. *Science*, 2013, 339(6116): 161-166.
- [10] TALL A R, YVAN-CHARVET L. Cholesterol, inflammation and innate immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(2): 104-116.
- [11] DORAN A C, YURDAGUL A, Jr, TABAS I. Efferocytosis in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(4): 254-267.
- [12] KOJIMA Y, VOLKMER J P, MCKENNA K, et al. CD47-blocking antibodies restore phagocytosis and prevent atherosclerosis [J]. *Nature*, 2016, 536(7614): 86-90.
- [13] ZHANG S, LIU Y, CAO Y, et al. Targeting the microenvironment of vulnerable atherosclerotic plaques: an emerging diagnosis and therapy strategy for atherosclerosis [J]. *Adv Mater*, 2022, 34(29): e2110660.
- [14] ROBBINS C S, HILGENDORF I, WEBER G F, et al. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(9): 1166-1172.
- [15] PAN H, XUE C, AUERBACH B J, et al. Single-cell genomics reveals a novel cell state during smooth muscle cell phenotypic switching and potential therapeutic targets for atherosclerosis in mouse and human[J]. *Circulation*, 2020, 142(21): 2060-2075.
- [16] 杨梦,胡思远,李琳,等. 巨噬细胞极化在心血管疾病中的作用及中药干预研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(3): 261-270.
YANG M, HU S Y, LI L, et al. The role of macrophage polarization in cardiovascular disease and Chinese medicine intervention [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(3): 261-270.
- [17] 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.
- [18] MO H, FU C, WU Z, et al. IL-6-targeted ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles for optimized MRI detection of atherosclerotic vulnerable plaques in rabbits[J]. *RSC Adv*, 2020, 10(26): 15346-15353.
- [19] BI Y, CHEN J, HU F, et al. M2 macrophages as a potential target for antiatherosclerosis treatment[J]. *Neural Plast*, 2019, 2019: 6724903.
- [20] CHINETTI-GBAGUIDI G, COLIN S, STAEELS B. Macrophage subsets in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(1): 10-17.
- [21] BÄCK M, YURDAGUL A, Jr, TABAS I, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(7): 389-406.
- [22] SYED M B, FLETCHER A J, FORSYTHE R O, et al. Emerging techniques in atherosclerosis imaging [J]. *Br J Radiol*, 2019, 92(1103): 20180309.
- [23] WEISSELEDER R, NAHRENDORF M, PITTET M J. Imaging macrophages with nanoparticles [J]. *Nat Mater*, 2014, 13(2): 125-138.
- [24] YU S S, LAU C M, BARHAM W J, et al. Macrophage-specific RNA interference targeting via "click", mannoseylated polymeric micelles [J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(3): 975-987.
- [25] NAHRENDORF M, ZHANG H, HEMBRADOR S, et al. Nanoparticle PET-CT imaging of macrophages in inflammatory atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2008, 117(3): 379-387.
- [26] DAI Y, SHA X, SONG X, et al. Targeted therapy of atherosclerosis vulnerable plaque by ROS-scavenging nanoparticles and Mr/fluorescence dual-modality imaging tracing [J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 5413-5429.
- [27] TE BOEKHORST B C, VAN TILBORG G A, STRIJKERS G J, et al. Molecular MRI of inflammation in atherosclerosis [J]. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*, 2012, 5(1): 60-68.

- [28] WEI X, YING M, DEHAINI D, et al. Nanoparticle functionalization with platelet membrane enables multifaceted biological targeting and detection of atherosclerosis[J]. ACS Nano, 2018, 12(1): 109-116.
- [29] LIU Z, ZHAO M, WANG H, et al. High relaxivity Gd³⁺-based organic nanoparticles for efficient magnetic resonance angiography[J]. J Nanobiotechnology, 2022, 20(1): 170.
- [30] XING H, ZHANG S, BU W, et al. Ultrasmall NaGdF₄ nanodots for efficient Mr angiography and atherosclerotic plaque imaging[J]. Adv Mater, 2014, 26(23): 3867-3872.
- [31] RUEHM S G, COROT C, VOGT P, et al. Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaque with ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in hyperlipidemic rabbits[J]. Circulation, 2001, 103(3): 415-422.
- [32] QIAO H, WANG Y, ZHANG R, et al. MRI/optical dual-modality imaging of vulnerable atherosclerotic plaque with an osteopontin-targeted probe based on Fe₃O₄ nanoparticles[J]. Biomaterials, 2017, 112: 336-345.
- [33] CHENG D, LI X, ZHANG C, et al. Detection of vulnerable atherosclerosis plaques with a dual-modal single-photon-emission computed tomography/magnetic resonance imaging probe targeting apoptotic macrophages[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2015, 7(4): 2847-2855.
- [34] MORISHIGE K, KACHER D F, LIBBY P, et al. High-resolution magnetic resonance imaging enhanced with superparamagnetic nanoparticles measures macrophage burden in atherosclerosis[J]. Circulation, 2010, 122(17): 1707-1715.
- [35] TERASHIMA M, UCHIDA M, KOSUGE H, et al. Human ferritin cages for imaging vascular macrophages[J]. Biomaterials, 2011, 32(5): 1430-1437.
- [36] SMITS L P, TIESSENS F, ZHENG K H, et al. Evaluation of ultrasmall superparamagnetic iron-oxide (USPIO) enhanced MRI with ferumoxytol to quantify arterial wall inflammation[J]. Atherosclerosis, 2017, 263: 211-218.
- [37] USMAN A, PATTERSON A J, YUAN J, et al. Ferumoxytol-enhanced three-dimensional magnetic resonance imaging of carotid atheroma: a feasibility and temporal dependence study[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 1808.
- [38] KHURANA A, CHAPELIN F, XU H, et al. Visualization of macrophage recruitment in head and neck carcinoma model using fluorine-19 magnetic resonance imaging[J]. Magn Reson Med, 2018, 79(4): 1972-1980.
- [39] BUDOFF M J, ACHENBACH S, BLUMENTHAL R S, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American heart association committee on cardiovascular imaging and intervention, council on cardiovascular radiology and intervention, and committee on cardiac imaging, council on clinical cardiology[J]. Circulation, 2006, 114(16): 1761-1791.
- [40] TORCHILIN V P, FRANK-KAMENETSKY M D, WOLF G L. CT visualization of blood pool in rats by using long-circulating, iodine-containing micelles[J]. Acad Radiol, 1999, 6(1): 61-65.
- [41] HYAFIL F, CORNILY J C, FEIG J E, et al. Noninvasive detection of macrophages using a nanoparticulate contrast agent for computed tomography[J]. Nat Med, 2007, 13(5): 636-641.
- [42] JACKSON P A, RAHMAN W N, WONG C J, et al. Potential dependent superiority of gold nanoparticles in comparison to iodinated contrast agents[J]. Eur J Radiol, 2010, 75(1): 104-109.
- [43] PAN Y, NEUSS S, LEIFERT A, et al. Size-dependent cytotoxicity of gold nanoparticles[J]. Small, 2007, 3(11): 1941-1949.
- [44] KOPWITTHAYA A, YONG K T, HU R, et al. Biocompatible PEGylated gold nanorods as colored contrast agents for targeted *in vivo* cancer applications[J]. Nanotechnology, 2010, 21(31): 315101.
- [45] MEDINTZ I L, UYEDA H T, GOLDMAN E R, et al. Quantum dot bioconjugates for imaging, labelling and sensing[J]. Nat Mater, 2005, 4(6): 435-446.
- [46] MICHALET X, PINAUD F F, BENTOLILA L A, et al. Quantum dots for live cells, *in vivo* imaging, and diagnostics[J]. Science, 2005, 307(5709): 538-544.
- [47] DING J, WANG Y, MA M, et al. CT/fluorescence dual-modal nanoemulsion platform for investigating atherosclerotic plaques[J]. Biomaterials, 2013, 34(1): 209-216.
- [48] LUEHMANN H P, DETERING L, FORS B P, et al. PET/CT imaging of chemokine receptors in inflammatory atherosclerosis using targeted nanoparticles[J]. J Nucl Med, 2016, 57(7): 1124-1129.
- [49] FOLCO E J, SHEIKINE Y, ROCHA V Z, et al. Hypoxia but not inflammation augments glucose uptake in human macrophages: implications for imaging atherosclerosis with ¹⁸fluorine-labeled 2-deoxy-D-glucose positron emission tomography[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(6): 603-614.
- [50] BINDERUP T, DUIVENVOORDEN R, FAY F, et al. Imaging-assisted nanoimmunotherapy for atherosclerosis in multiple species[J]. Sci Transl Med, 2019, 11(506): eaaw7736.
- [51] KELIHER E J, YE Y X, WOJTKIEWICZ G R, et al. Polyglucose nanoparticles with renal elimination and macrophage avidity facilitate PET imaging in ischaemic heart disease[J]. Nat Commun, 2017, 8: 14064.
- [52] NAHRENDORF M, HOYER F F, MEERWALDT A E, et al. Imaging cardiovascular and lung macrophages with the positron emission tomography sensor ⁶⁴Cu-Macrin in mice, rabbits, and pigs[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2020, 13(10): e010586.
- [53] DWECK M R, AIKAWA E, NEWBY D E, et al. Noninvasive molecular imaging of disease activity in atherosclerosis[J]. Circ Res, 2016, 119(2): 330-340.
- [54] SENDERS M L, HERNOT S, CARLUCCI G, et al. Nanobody-facilitated multiparametric PET/MRI phenotyping of atherosclerosis[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2019, 12(10): 2015-2026.
- [55] PÉREZ-MEDINA C, BINDERUP T, LOBATTO M E, et al. *In vivo* PET imaging of HDL in multiple atherosclerosis models[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2016, 9(8): 950-961.
- [56] MAJMUDAR M D, YOO J, KELIHER E J, et al. Polymeric nanoparticle PET/Mr imaging allows macrophage detection in atherosclerotic plaques[J]. Circ Res, 2013, 112(5): 755-761.
- [57] QIAO R, QIAO H, ZHANG Y, et al. Molecular imaging of vulnerable atherosclerotic plaques *in vivo* with osteopontin-specific up-conversion nanoprobe[J]. ACS Nano, 2017, 11(2): 1816-1825.

- [58] NARITA Y, SHIMIZU K, IKEMOTO K, et al. Macrophage-targeted, enzyme-triggered fluorescence switch-on system for detection of embolism-vulnerable atherosclerotic plaques[J]. *J Control Release*, 2019, 302: 105-115.
- [59] FLORES A M, HOSSEINI-NASSAB N, JARR K U, et al. Pro-inflammatory nanoparticles are specifically taken up by lesional macrophages and prevent atherosclerosis[J]. *Nat Nanotechnol*, 2020, 15(2): 154-161.
- [60] WANG Q, WANG Y, LIU S, et al. Theranostic nanoplatform to target macrophages enables the inhibition of atherosclerosis progression and fluorescence imaging of plaque in ApoE^{-/-} mice[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 222.
- [61] 张斌, 冉海涛, 王志刚, 等. 适配子修饰的靶向超声/光声双模态造影剂的体外寻靶及显像研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2015, 24(2): 159-163.
- ZHANG B, RAN H T, WANG Z G, et al. Study on the *in vitro* targeting and imaging performance of aptamer modified targeted ultrasound/photoacoustic dual-modality contrast agent[J]. *Chin J Ultrasonogr*, 2015, 24(2): 159-163.
- [62] GAO W, LI X, LIU Z, et al. A redox-responsive self-assembled nanoprobe for photoacoustic inflammation imaging to assess atherosclerotic plaque vulnerability[J]. *Anal Chem*, 2019, 91(1): 1150-1156.
- [63] 曾佳玉, 程丹, 何隆薇. 荧光成像在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(5): 375-385.
- ZENG J Y, CHENG D, HE L W. Research progress of fluorescence imaging in atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(5): 375-385.
- [64] SONG G, PETSCHAUER J S, MADDEN A J, et al. Nanoparticles and the mononuclear phagocyte system: pharmacokinetics and applications for inflammatory diseases[J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2014, 10(1): 22-34.
- [65] WANG H, WU J, WILLIAMS G R, et al. Platelet-membrane-bio-mimetic nanoparticles for targeted antitumor drug delivery[J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1): 60.
- [66] XIA Q, ZHANG Y, LI Z, et al. Red blood cell membrane-camouflaged nanoparticles: a novel drug delivery system for antitumor application[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(4): 675-689.
- [67] XUAN M, SHAO J, DAI L, et al. Macrophage cell membrane camouflaged mesoporous silica nanocapsules for *in vivo* cancer therapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2015, 4(11): 1645-1652.
- [68] LI J, ZHEN X, LYU Y, et al. Cell membrane coated semiconducting polymer nanoparticles for enhanced multimodal cancer phototheranostics[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(8): 8520-8530.
- [69] WU Y, WAN S, YANG S, et al. Macrophage cell membrane-based nanoparticles: a new promising biomimetic platform for targeted delivery and treatment[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 542.
- [70] GAO C, HUANG Q, LIU C, et al. Treatment of atherosclerosis by macrophage-biomimetic nanoparticles via targeted pharmacotherapy and sequestration of proinflammatory cytokines[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2622.
- [71] WANG Y, ZHANG K, LI T, et al. Macrophage membrane functionalized biomimetic nanoparticles for targeted anti-atherosclerosis applications[J]. *Theranostics*, 2021, 11(1): 164-180.
- [72] LI M, LI S, DU C, et al. Exosomes from different cells: characteristics, modifications, and therapeutic applications[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 207: 112784.
- [73] WU G, ZHANG J, ZHAO Q, et al. Molecularly engineered macrophage-derived exosomes with inflammation tropism and intrinsic heme biosynthesis for atherosclerosis treatment[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(10): 4068-4074.
- [74] LU M, HUANG Y. Bioinspired exosome-like therapeutics and delivery nanoplatforms[J]. *Biomaterials*, 2020, 242: 119925.

(此文编辑 许雪梅)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

作者更正

发表在我刊2024年第32卷第5期由朱容蓉撰写的《葛花提取物通过激活PPAR γ 上调ABCA1的表达而抑制THP-1源性泡沫细胞形成》一文中,更正两处地方:一是作者单位中“2. 湖北文明学院基础医学院医学部,湖北省襄阳市441053”更正为“2. 湖北文理学院基础医学院医学部,湖北省襄阳市441053”,二是基金项目“湖北省自然科学基金青年项目(2023AFB043和2021JJ40485)”更正为“湖北省自然科学基金青年项目(2023AFB043);湖南省自然科学基金青年项目(2021JJ40485)”。