

· 综 述 ·

聚合物纳米颗粒对动脉粥样硬化病变的影响及相关机理研究进展

邹航¹, 龙彦², 任玉珍¹, 尹铁英^{1*}

1 重庆大学生物工程学院 血管植入物开发国家地方联合工程实验室, 重庆 400044

2 重庆市九龙坡区人民医院检验科, 重庆 400050

邹航, 龙彦, 任玉珍, 尹铁英. 聚合物纳米颗粒对动脉粥样硬化病变的影响及相关机理研究进展[J]. 生物工程学报, 2023, 39(4): 1390-1402.

ZOU Hang, LONG Yan, REN Yuzhen, YIN Tieying. Effect of polymer nanoparticles on atherosclerotic lesions and the associated mechanisms: a review[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2023, 39(4): 1390-1402.

摘 要: 聚合物纳米颗粒通常指基于疏水性聚合物的纳米粒子, 由于其良好的生物相容性、高效的长循环特性以及优于其他纳米颗粒物的代谢排出方式等, 在纳米医学领域中得到了广泛关注。现有研究证明聚合物纳米颗粒在心血管疾病, 尤其是在动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的诊断、治疗中具有独特的优点, 已经成功地由基础研究向临床应用转化。但是聚合物纳米颗粒引起的炎症反应诱导泡沫细胞形成、巨噬细胞自噬, 以及心血管系统疾病力学微环境改变引起的聚合物纳米颗粒富集等, 都可能最终诱导 AS 的发生发展。在此, 本文综述了近年来聚合物纳米颗粒在诊断、治疗 AS 疾病中的应用及其与 AS 病变的关系和机理, 为后续研究利用聚合物纳米颗粒开发新型纳米药物治疗 AS 提供理论依据。

关键词: 聚合物; 纳米颗粒; 动脉粥样硬化; 生物安全性

资助项目: 国家自然科学基金(12272071); 重庆市自然科学基金(cstc2019jcyj-zdxmX0009, cstc2019jcyj-msxmX0307)
This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (12272071) and the Chongqing Natural Science Foundation (cstc2019jcyj-zdxmX0009, cstc2019jcyj-msxmX0307).

*Corresponding author. E-mail: tieying_yin@cqu.edu.cn

Received: 2022-07-06; Accepted: 2022-09-13

Effect of polymer nanoparticles on atherosclerotic lesions and the associated mechanisms: a review

ZOU Hang¹, LONG Yan², REN Yuzhen¹, YIN Tieying^{1*}

1 State and Local Joint Engineering Laboratory for Vascular Implants, Bioengineering College, Chongqing University, Chongqing 400044, China

2 Clinical Laboratory Department of Chongqing Jiulongpo District People's Hospital, Chongqing 400050, China

Abstract: Polymer nanoparticles generally refer to hydrophobic polymers-based nanoparticles, which have been extensively studied in the nanomedicine field due to their good biocompatibility, efficient long-circulation characteristics, and superior metabolic discharge patterns over other nanoparticles. Existing studies have proved that polymer nanoparticles possess unique advantages in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases, and have been transformed from basic researches to clinical applications, especially in the diagnosis and treatment of atherosclerosis (AS). However, the inflammatory reaction induced by polymer nanoparticles would induce the formation of foam cells and autophagy of macrophages. In addition, the variations in the mechanical microenvironment of cardiovascular diseases may cause the enrichment of polymer nanoparticles. These could possibly promote the occurrence and development of AS. Herein, this review summarized the recent application of polymer nanoparticles in the diagnosis and treatment of AS, as well as the relationship between polymer nanoparticles and AS and the associated mechanism, with the aim to facilitate the development of novel nanodrugs for the treatment of AS.

Keywords: polymer; nanoparticle; atherosclerosis; biosafety

纳米颗粒是在三维尺度上小于 100 nm 的颗粒状物质, 又称之为纳米尘埃, 聚合物、金属颗粒等都是它可能的存在方式。纳米颗粒突出的宏观量子隧道效应、尺寸效应和表面效应使其在生物医药领域有着重要的科学研究价值^[1-2]。随着纳米颗粒在基础医学领域的广泛应用, 越来越多的学者关注到纳米颗粒对心血管系统潜在的危害性, 心血管系统也逐渐被认为是纳米颗粒毒性的靶系统之一。大量的研究表明, 长期暴露于无机非金属或金属纳米颗粒环境, 会引起心脑血管相关的疾病。与之相比, 当聚合物纳米颗粒被用于诊疗动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)等心血管病变时, 其对机体的影响关注较少, 特别是传统上认为具有

良好生物相容性的聚合物所制备的纳米颗粒^[3-4]。

研究表明, 当纳米颗粒以直接注射或通过呼吸道间接吸入的方式进入人体血管后, 会与管腔壁上的血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VECs)接触, 损伤 VECs 进而诱导炎症反应, 同时引起血小板聚集导致血栓形成, 进一步促进 AS 等心血管疾病的发生发展^[5-6]。近年来, 聚合物纳米颗粒由于其高效的长循环特性和优于其他纳米颗粒的代谢排出方式备受关注, 并且已成功在 AS 等心血管疾病临床治疗中得到应用。因此, 本文聚焦于聚合物纳米颗粒, 探讨其在 AS 等心血管疾病中的诊断和治疗中的作用, 以及对 AS 病变的影响和相关机理。

1 聚合物纳米颗粒在 AS 疾病诊疗中的应用

目前,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准多个可用于人体的聚合物,如聚乳酸(poly(lactic acid, PLA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]等,这些聚合物材料在生物医学领域得到广泛应用。通过设计具有特定 pH 值、温度、光、磁等敏感的聚合物纳米颗粒,可实现药物的体内定点、靶向释放^[7]。目前,聚合物纳米颗粒在 AS 诊疗中主要用于药物载体和显影剂等方面。

1.1 药物载体

1.1.1 纳米药物载体的组成

纳米药物载体可由多种材料和结构组成,包括形成胶束或脂质体的脂类、聚合物、树枝状大分子、碳纳米管和金属纳米粒子^[8]。目前, FDA 批准的两种聚合物材料(PLA 和 PLGA)被广泛用于合成可生物降解的高分子纳米药物载体。聚合物纳米颗粒作为基础的靶向给药可以随着时间的推移维持药物释放,因此,它在保证药物在靶组织的积累和分布的同时,还能最大限度地发挥治疗效果^[9]。与金属及氧化物纳米颗粒相比,聚合物纳米颗粒由于其具有更好的生物相容性和体内更快的新陈代谢等特性,成为许多研究者对于药物载体的首选。

1.1.2 聚合物纳米颗粒作为药物载体在 AS 中的应用

聚合物纳米颗粒作为药物载体在 AS 诊疗中的应用,主要利用增强血管通透性和单核吞噬细胞系统这两种药物传递机制。炎症性单核细胞的募集在 AS 斑块失稳和破裂的发病机制中起着关键作用, Katsuki 等在斑块破裂小鼠模型中静脉注射负载有异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)的 PLGA 纳米颗粒,通过流式细胞术等手段观察到 PLGA 纳米颗粒在 AS 病变部位的富

集,同时发现静脉注射的 PLGA 纳米颗粒会直接进入单核细胞^[10]。因此,有研究者应用 PLGA 纳米颗粒包载姜黄素(curcumin, Cur)和黑胡椒素(bioperine, Bio),构建 Cur-Bio PLGA 纳米颗粒,用 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 Cur-Bio PLGA 处理 THP-1 单核细胞衍生的巨噬细胞 24 h,然后利用红色荧光标记乙酰化低密度脂蛋白(Dil-Ac-LDL)孵育 4 h 以诱导泡沫细胞的形成,发现该 PLGA 纳米颗粒装载药物的靶向释放能够降低单核细胞所分化出的巨噬细胞中的胆固醇水平,同时减少巨噬细胞所介导的泡沫细胞形成,使 AS 发生过程中炎症通路相关基因的 mRNA 水平下调,进而干预 AS 的发生发展^[11]。

近年来,具有高度复杂功能的细胞膜包裹仿生纳米颗粒是一种有效的仿生纳米疗法^[12-14]。研究表明,当聚合物纳米颗粒包裹在红细胞膜内时,延长了其在血液中的半衰期,增强了对肿瘤组织的穿透和滞留^[15]。基于炎症和微血管屏障的内皮渗漏、高渗透长滞留效应也存在于 AS 病变中。最近一项研究将雷帕霉素(rapamycin, RAP)作为“核心”结构负载于 PLGA 纳米粒中(RAP@PLGA),随后将 RAP@PLGA 纳米颗粒包覆于红细胞膜囊泡,以制备基于红细胞膜仿生的“核-壳”结构纳米复合物(RBC/RAP@PLGA)。红细胞膜界面的仿生特性,减少了血液中巨噬细胞对聚合物纳米颗粒的吞噬作用,同时增强了 AS 斑块中聚合物纳米颗粒的积累,从而靶向斑块部位。在这项研究中,分别使用红细胞膜包裹的 PLGA 纳米颗粒和裸露的 PLGA 纳米颗粒静脉注射小鼠 48 h 后,发现这两种纳米颗粒在血液中的总保留率分别为 31%和 17%,证明了细胞膜仿生修饰这一策略提高了 RBC/RAP@PLGA 纳米粒子在循环中的半衰期。此外,这些仿生聚合物纳米颗粒可以在 AS 斑块内积聚,有效抑制 AS 的进展^[16]。

1.2 显影剂

1.2.1 诊断 AS 等心血管病变的造影方法

分子影像在 AS 及相关心血管疾病诊断中的研究大多集中在提高诊断成像相关药物和设备等方面,为后续的临床诊断提供有效信息^[17]。目前,临床上诊断冠状动脉疾病常用到的造影方法有计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)和超声^[18]。但是,这些常见成像方式在灵敏度、分辨率和对组织损害程度等方面各自具有不同的优缺点。例如, MRI 中的造影剂一般会选择直径为 50–180 nm 的超顺磁性氧化铁纳米颗粒和直径为 10–50 nm 超小型超顺磁性氧化铁颗粒,这些大多是被动造影剂,没有靶向性。因此,可以通过使用纳米材料来进一步完善,从而提高 MRI 中造影剂的靶向性^[19–20]。

1.2.2 聚合物纳米材料辅助 AS 斑块成像

纳米材料辅助分子成像可以靶向 AS 发病机制中的关键成分,这些潜在靶点可以是 AS 进展中相关细胞、蛋白质、小分子等。目前,多个研究小组的研究成果显示纳米材料对提高和辅助 AS 斑块成像具有极大的潜力^[21–22]。与金属及其氧化物纳米材料相比,聚合物纳米材料具有良好的生物相容性和可降解能力。有研究者将氨基化的低聚透明质酸(hyaluronic acid, HA)与胆汁酸酯反应,制备了透明质酸纳米颗粒(hyaluronic acid nanoparticles, HA-NPs),首先通过对 AS 模型兔注射 ⁸⁹Zr-HA-NPs,并进行 PET/MRI 成像,发现 ⁸⁹Zr-HA-NPs 组在 AS 主动脉中的放射性比对照组高 30%,表明该 HA-NPs 具有良好的 AS 靶向性,可用于 AS 相关炎症的 PET 成像。随后用 HA-NPs 处理 APOE^{-/-}小鼠,发现该 HA-NPs 可以明显减少 APOE^{-/-}小鼠斑块中巨噬细胞的数量,证明 HA-NPs 在 AS 中还具有较好的抗炎作

用^[23]。另有研究者用 ⁶⁴Cu 标记具有良好生物相容的甲基丙烯酸聚乙二醇酯共聚物与 C 型心房利钠因子(C-type atrial natriuretic factor, CANF)缀合得到的纳米颗粒应用于 AS 小鼠模型中, CANF 可靶向颈动脉斑块易损的标志物——CANF 清除受体,含有 25% CANF 的纳米颗粒相较于无靶向功能的纳米颗粒显著提高了 PET 成像的靶向特异性和灵敏度^[24]。此外, Keliher 等制备了一种新型 PET 示踪剂 Macroflor,对 AS 模型小鼠静脉注射(19 425 000±6 179 000) Bq Macroflor 120 min 后, PET/CT 成像获得的标准摄取值显著增加,且检测到其与脂肪斑块共定位的放射性。随后利用 Macroflor 将 PET 与 MRI 结合来检测 AS 病变中炎症髓过氧化物酶的存在情况,并以此来判断巨噬细胞群体的变化,反映 AS 病变的程度^[25]。另一个研究中, CHEN 等开发了可由 β-半乳糖苷酶(β-galactosidase, β-Gal)激活的近红外荧光纳米探针(BOD-L-βGal-NPs),该探针被封装在 PLGA 制备的纳米颗粒核心中,针对斑块中衰老的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)和 VECs 进行成像。通过在 ApoE^{-/-}小鼠的尾静脉注射 BOD-L-βGal-NPs 后,观察到 ApoE^{-/-}小鼠和对照小鼠之间的近红外荧光信号存在显著差异,因此证明该纳米颗粒成功地对 AS 小鼠的衰老细胞和脉管系统进行了成像。这项研究发现了一种新的方法来检测血管系统中与衰老相关的 AS 早期细胞,在 AS 和其他衰老相关疾病的早期诊断和治疗方面具有巨大潜力^[26]。

2 聚合物纳米颗粒与生理环境之间的相互作用

聚合物纳米颗粒进入生物体内后与细胞、组织之间的相互作用取决于它的生理特性,而这种

生理特性与纳米颗粒吸附的蛋白质密切相关,生理环境中蛋白质种类丰富,不同纳米颗粒吸附蛋白质的能力也不完全相同。接下来我们将从纳米颗粒进入机体后与蛋白质结合形成蛋白冠,进而与生理环境的相互作用对 AS 等心血管疾病的影响进行综述。

2.1 蛋白冠

2007 年 Dawson 和 Linse 等共同提出了“蛋白冠”这一概念,由此引发了科研工作者广泛关

注^[27]。由于组成蛋白冠的各种蛋白质生理功能主要涉及脂质转运、凝血、补体活化、病原体识别和离子转运等(图 1),因此蛋白冠形成后改变了纳米颗粒原本的大小、状态及表面性质,赋予其相应的生物特性^[28]。越来越多的研究表明,当纳米颗粒进入体内形成蛋白冠后,会影响纳米颗粒与细胞间的相互作用,同时对纳米颗粒在体内的生物效应产生一定影响^[29]。此外,某些具有特定表面工程化的纳米颗粒非特异性地吸附

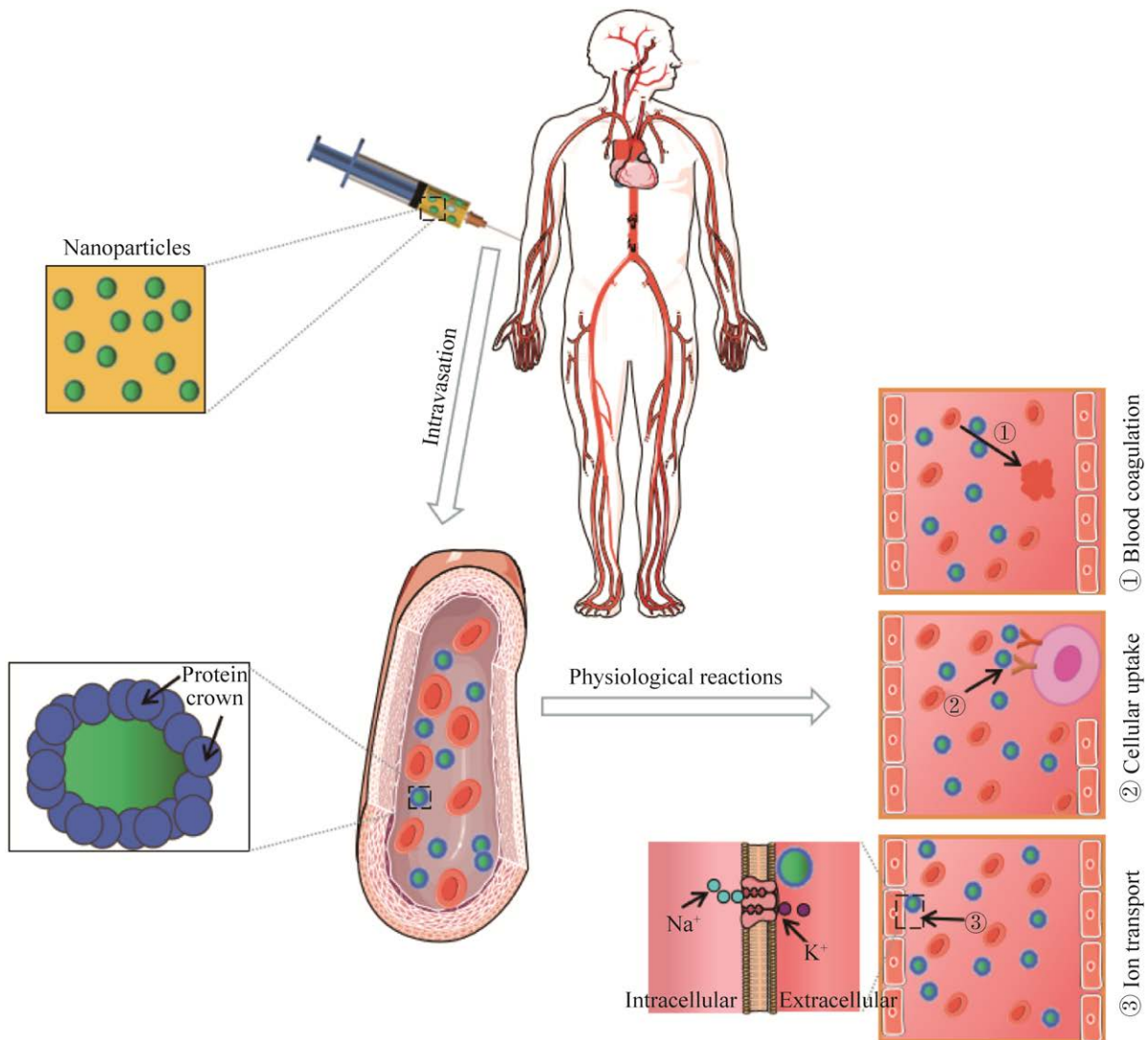


图 1 纳米颗粒进入机体后形成蛋白冠以及发生的生理反应

Figure 1 Nanoparticles enter the body to form a protein crown and the associated physiological reactions.

血液中的蛋白质后,最终会掩盖工程纳米颗粒的最外层,导致纳米颗粒的靶向性降低,进而削弱其治疗效果^[30-31]。

有研究表明,当蛋白质含量处于较低水平时,蛋白质可通过抵消纳米颗粒之间的电荷排斥力,导致纳米颗粒相互靠近并发生聚集。当蛋白质的含量逐渐增加,团簇增大,纳米颗粒的表面可以被足够的蛋白质包裹并形成致密的蛋白冠时,纳米颗粒发生聚集的概率会明显降低^[32]。因此,蛋白冠的形成会降低纳米颗粒的靶向性。由此,将纳米颗粒靶向输送至需要靶点部位是将其应用于临床的一项挑战。有研究者利用纳米颗粒治疗肿瘤发现,只有 0.7%的纳米颗粒到达靶向部位,这很有可能是纳米颗粒表面的靶向配体被蛋白冠所掩盖,使得配体与靶向受体间的信号识别受到阻碍^[33]。

为了提高纳米颗粒的靶向性,需要全方位地考虑蛋白质的结合模式、靶向配体的结合方式等因素。例如,有研究者通过将纳米颗粒与超分子预包被的重组融合蛋白结合在一起,当纳米颗粒与融合蛋白形成不影响其功能的蛋白冠后,会极大减少纳米颗粒与体内血清中蛋白质相互作用,防止巨噬细胞清除纳米颗粒,同时也确保了纳米颗粒的靶向性^[34]。

2.2 蛋白冠与生理环境的相互作用

血液中的非细胞成分含有超过 1 000 种蛋白质,静脉注射纳米颗粒最先接触到血液循环系统,这些蛋白质可以与纳米颗粒相互作用来发挥不同的生理功能,被巨噬细胞识别引起炎症反应、血栓形成和免疫毒性等^[35]。体内外研究表明,细胞的摄取速率与蛋白冠的形成正相关,血液中的调理素可以有效促进纳米颗粒被巨噬细胞吞噬^[36]。细胞摄取纳米颗粒的方式主要有内吞、胞饮^[37]。纳米颗粒进入细胞前首先与细胞膜相接触,纳米颗粒与细胞膜上脂质双分子层的

相互作用受纳米颗粒表面电荷和脂质堆积状态的影响^[38]。而当纳米颗粒表面形成蛋白冠后,也会影响其与细胞膜上脂质双分子层的相互作用。聚合物独有的化学结构使其具有了特殊的刚性,在与球状蛋白相互作用时可影响其蛋白冠的结构和理化性质。这一特性也可用于开发新型聚合物纳米颗粒,有效增强药物递送的靶向性。

早在 2004 年人们就关注到纳米颗粒由于其极小的粒径而存在潜在的安全性问题^[39-40]。聚合物纳米颗粒表面蛋白冠的形成可能会引起心血管系统功能障碍。已有研究表明,聚合物纳米颗粒 [poly(ethylene glycol)(PEG)-*b*-poly(ϵ -caprolactone)(PCL), PEG-*b*-PCL] 对斑马鱼胚胎发育及新生血管的生成产生不良影响。随着 PEG-*b*-PCL 的浓度升高,对新生血管的抑制作用更强。通过抑制抑癌基因编码的蛋白 P53 活性后发现 PEG-*b*-PCL 不再干预斑马鱼发育缺陷,表明了 PEG-*b*-PCL 通过激活 P53 依赖的细胞凋亡抑制斑马鱼的血管生成^[41]。其可能的作用机制是当一定浓度的 PEG-*b*-PCL 进入血液循环后,与 PEG-*b*-PCL 结合形成蛋白冠,随着 PEG-*b*-PCL 的浓度升高,其与蛋白冠在血液中的密度也增加,更有效地靶向介导 P53 依赖的细胞凋亡途径,进而抑制斑马鱼新生血管的生成。此外,为了进一步了解蛋白冠的形成对聚合物纳米颗粒在体内的影响,有研究开发了预测聚合物纳米颗粒体内靶向性的方法,发现其蛋白质结合亲和力与药代动力学参数之间呈线性关系,证明了聚合物纳米颗粒与蛋白结合亲和力可以直接指示其药代动力学^[42]。

3 聚合物纳米颗粒对 AS 病变影响的相关机理

AS 是最常见的心血管疾病,学术界广泛接

受的观点是 AS 的发生发展与炎症、氧化应激、自噬、力学环境变化等因素相关,而纳米颗粒进入机体后可以诱发这些因素导致 AS。由于动脉分支处急剧变化的血流动力学环境是 AS 发生过程中的一个重要原因,而力学微环境的改变又会引起纳米颗粒的富集,加重 AS 的发展。下面我们将从聚合物纳米颗粒对 AS 病变影响的相关机理展开论述。

3.1 与炎症反应相关

炎症是 AS 疾病发生发展的重要病理基础,会引发血管细胞的功能障碍。在 AS 病变的过程中,会有多种炎症细胞(如单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞、白细胞等)参与进来,同时也会产生许多炎症因子(如白介素 6、白介素 8 和肿瘤坏死因子等),这些炎症因子共同促使 AS 疾病的发生和发展。当纳米颗粒黏附于 VECs 的细胞膜上,会触发各种机制诱导炎症因子的表达与释放^[43],引起单核细胞与 VECs 的黏附,从而透过血管壁,进一步分化成巨噬细胞,导致 AS 的发生,纳米颗粒还可以诱导不稳定斑块内积累脂质,炎症反应进一步加剧,促进 AS 发展^[44]。

聚合物纳米颗粒会引起包括炎症反应等多种机制导致巨噬细胞脂质负荷,进而诱导泡沫细胞形成^[45]。例如,向 ApoE^{-/-}小鼠静脉注射的 PLGA 纳米颗粒可在 AS 斑块局域聚集,加速 AS 斑块的形成。在高脂喂养的 ApoE^{-/-}小鼠 AS 动物模型中,尾静脉注射 PLGA 纳米颗粒 12 周,较之 C57 小鼠对照组,显著促进了 AS 斑块的形成,并在斑块部位聚集,且与炎症标记物 CD68 和 CD11b 共定位,这一结果表明 PLGA 纳米颗粒促进了炎症因子释放,与炎症反应密切相关。AS 的典型病理特征之一是巨噬细胞中氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, Ox-LDL)和胆固醇酯过度积聚并转化为泡沫细胞。细胞实验结果进一步表明,PLGA 纳米颗粒和吸附

蛋白冠后的 PLGA 纳米颗粒(PLGA nanoparticles with protein crown, PLGA Nps+PC)均能被巨噬细胞模型细胞 Raw264.7 吞噬,促进 Raw264.7 细胞向泡沫细胞转化,且 PLGA Nps+PC 的促进作用显著高于 PLGA 纳米颗粒,提示所吸附的蛋白冠在介导巨噬细胞向泡沫细胞转化过程中起着重要作用,可加快 AS 的发展^[46]。

在炎症状态下,血管组织周围的细胞也可产生泡沫细胞。另有研究表明,巨噬细胞吞噬金纳米颗粒(Au nanoparticles, Au NPs)后,可诱导免疫细胞钝化,激活炎症因子并降低其对凋亡细胞的清除能力,通过在 Au NPs 上涂覆聚乙烯吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone, PVP)、聚丙烯酸(polyacrylic acid, PAA)和聚乙烯亚胺(polyethyleneimine, PEI)这 3 种聚合物,赋予 Au NPs 不同的表面电荷,可以减少裸露 Au NPs 对体内外细胞毒性等不利影响^[47]。此外,聚合物纳米颗粒还可以活化中性粒细胞的弹性蛋白酶,进而分解弹性蛋白和各类胶原蛋白,使 VECs 和基底膜受损,并与机体的补体系统、凝血功能和纤溶等相互作用诱发炎症反应,加重 AS 斑块的形成和不稳定^[45]。

3.2 与氧化应激相关

氧化应激是心血管系统功能异常的重要诱因^[48]。在生理代谢中,少量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)对机体正常代谢是有益的,而过量的 ROS 会导致血管细胞膜上的蛋白肽键断裂等危害,产生氧化损伤的不利影响,进而导致 AS 的发生。纳米颗粒比表面积大,其表面存在众多具有生物活性的反应基团。经循环系统进入体内的纳米颗粒可诱导产生 ROS 等自由基,干扰细胞内氧化与抗氧化系统,导致各类抗氧化酶失活,从而导致更加严重的氧化应激反应^[49]。大量的 ROS 氧化心肌细胞内低密度脂蛋白,而血管内巨噬细胞吞噬低密度脂蛋白后形成泡沫

细胞,最终促使 AS 的发生和发展^[50-51]。此外,ROS 在细胞内的过量表达使得其与生物大分子反应,导致细胞膜和线粒体膜受损,通透性增加,相关离子通道功能改变,使纳米颗粒更容易进入细胞和线粒体内,诱发细胞的遗传损伤,激活细胞内的关键的信号通路^[52-53],如丝裂原活化蛋白激酶(mitosolysis-activates protein kinase, MAPK)、核因子 NF- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)、P53 等,引发 VECs 功能障碍,导致一氧化氮产生受阻,进一步使血管舒缩功能失衡,加快 AS 的发展^[54-55]。

3.3 与自噬相关

自噬与多种疾病有关,包括癌症和心血管疾病。在 AS 中,适当的自噬作用可以使得斑块趋于稳定状态,但过度应激所产生的自噬作用可能会导致 VECs 和 VSMCs 等血管细胞的死亡,引起斑块破裂,进而诱导急性心肌梗死的发生^[56]。例如,有研究者利用 3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)或 siRNA 抑制自噬相关蛋白 5 (autophagy-related proteins 5, ATG5)的自噬会阻碍血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)诱导的血管生成,而 ATG5 过表达所诱导的自噬会促进血管生成^[57]。一般而言,纳米颗粒被巨噬细胞识别为异物并吞噬,进而诱导巨噬细胞自噬,而且纳米颗粒的尺寸和浓度会影响自噬反应,这可能解释了自噬体中存在的颗粒通常是纳米尺寸而非微米尺寸^[58-59]。此外,纳米颗粒在自噬体内的积累,会干扰小泡运输、细胞骨架聚合,抑制自噬体与溶酶体的融合^[60]。最近,有研究者利用聚合物纳米颗粒包裹 RAP 与氧化型磷脂 1-(palmitoyl)-2-(5-keto-6-octene-diyl) phosphatidylcholine[KOdia-PC] 来治疗 AS。通过对巨噬细胞的活性研究发现,当巨噬细胞被 Nano (不含 KOdia-PC)和 KP-Nano (含 KOdia-PC)的悬浮液以 1 μ g/mL 浓度处理后,

这两种纳米颗粒在 2 h 后均能被巨噬细胞内化,但处理 4 h 后 KP-Nano 的细胞内化程度更高,被包裹的药物在培养的巨噬细胞上也能保持其活性。随后的研究也证明该聚合物纳米颗粒不仅减轻了巨噬细胞的过度自噬,并且在高浓度下也不会对细胞产生毒性^[61]。这表明通过对聚合物纳米颗粒的适当修饰或改造,可以减少聚合物纳米颗粒对宿主产生的由自噬产生的危害,进而减轻 AS 的发生发展。

3.4 AS 的局灶性及血流动力学因素

Pober 和 Cotran 总结并提出 AS 发病与血流剪切应力学说^[62]。目前,学界普遍认为 AS 发病部位主要集中于血流变化较大的部位,比如在某些大血管的分叉处或者血管弯曲等。当 AS 斑块形成后,狭窄的动脉对血液的流动又会对其产生影响,进一步加重动脉狭窄,因此 AS 的发生和发展具有局灶性^[63-65]。

然而,当纳米颗粒进入体内后,主要集中在梗塞前区域,已有研究发现由缺血性损伤引起的内皮屏障功能受损,使得具有长效血液循环特征的纳米颗粒更容易透过内皮屏障并积聚在梗死区域。而且聚集的纳米颗粒会被机体当做异物,进一步激发机体的免疫功能。血流中的纳米颗粒都会受到异常切应力^[66],流体剪切应力的大小、扰动流和流动变化引起的 VECs 生理功能变化调节着纳米颗粒在血管局部的定位,并且纳米颗粒会优先聚集于低剪切应力或扰动流区域^[67]。最新的研究表明,红细胞来源的细胞外囊泡容易聚集在血管分叉和弯曲的低震荡流区域,并被该处的 VECs 所吞噬,这为基于细胞外囊泡的体内纳米药物递送系统的开发和利用提供理论基础,并可以基于此开发出更多的聚合物纳米药物来治疗 AS^[68]。因此,聚合物纳米颗粒与细胞之间的相互作用不仅受血流动力学调控,剪切力也会影响其摄取。更重要的是,低

剪切应力和扰动流区域是 AS 的好发部位,其中 VECs、VSMCs 与巨噬细胞参与了 AS 的发生发展。因此,当聚合物纳米颗粒注射入体内后,会聚集在 AS 斑块部位,与病变的 VECs、VSMCs 和巨噬细胞相互作用,可能进一步导致炎症反应、内皮功能障碍和泡沫细胞的形成,最终促使 AS 的发展。

4 展望

随着聚合物纳米药物在基础研究领域的迅速发展及临床转化应用的逐步兴起,越来越多的研究者和临床工作者关注到它对人体的潜在危害。虽然聚合物纳米颗粒是一种可降解的功能性高分子有机化合物,具有良好的生物相容性,甚至一些聚合物纳米颗粒已经通过 FDA 认证,如 PLA、PLGA 等。但是这些聚合物纳米颗粒被制备成纳米药物后,其对 AS 等心血管病变可能产生的影响,以及在机体内长期安全性的相关研究较少。此外,聚合物纳米颗粒与机体的相互作用,对 AS 等病变的影像学相关检测存在的潜在影响,也尚未得到足够的关注。

因此,为了在今后研究中使聚合物纳米颗粒在 AS 等心血管病变中得到更充分的应用,本文建议从以下 4 个方面着手。首先,聚合物纳米颗粒在 AS 的诊断中常用作显影剂,由于已有研究表明 PEG-*b*-PCL 聚合物纳米颗粒可以损害斑马鱼的心血管发育^[41],因此在今后使用聚合物纳米颗粒作为显影剂时,更多的研究应当集中在对孕妇、儿童和老人等纳米材料易感人群的长期毒性上。其次,当聚合物纳米颗粒进入血液循环后会与其中的蛋白质结合形成蛋白冠,而蛋白冠的形成会使聚合物纳米颗粒的理化性质发生改变,导致其治疗效果往往达不到预期。在未来,可以进一步明确聚合物纳米颗粒在体内形成蛋白冠的详细机制,然后设计并合成出具有特殊性质的

聚合物纳米颗粒,使其疗效不再受蛋白冠的干扰。且许多聚合物纳米颗粒本身的参数被发现会影响其药物释放效率,包括网格材料的溶解能力、生物降解性、聚合物的类型和自身尺寸大小。再次,聚合物纳米颗粒在治疗过程中会诱发一系列不利因素导致 AS 加重,如炎症反应、氧化应激、自噬等。聚合物纳米颗粒的吞噬作用会导致 AS 斑块明显增多,并与炎症和血流动力学等心血管有害因素密切相关。因此,在今后可以通过改良聚合物纳米颗粒表面的化学基团,增强聚合物纳米颗粒的生物相容性,使其减轻对 VECs 和 VSMCs 的危害,同时不被巨噬细胞识别为异物而发生自噬。例如聚乙二醇是一种常用于纳米颗粒表面改性的非离子亲水性聚合物,它可以使纳米颗粒在血浆中的半衰期延长。最后,由于经皮冠状动脉介入治疗是针对 AS 等心血管疾病最直接的治疗方法,现已有研究利用聚合物纳米颗粒开发血管支架药物涂层^[69],且对于支架涂层的药物释放相关研究,最好使用兔颈动脉等肌性动脉作为植入模型^[70]。当聚合物纳米颗粒被用于制备支架药物涂层时,还应考虑到支架与血管之间的力学相互作用,特别是对 VECs 和 VSMCs 中力学响应蛋白的影响^[71]。基于以上四点建议,期望聚合物纳米颗粒在 AS 的诊疗中能得到更加合理的使用,并促进其从基础研究领域进一步向临床应用转化。

REFERENCES

- [1] MAHMOUDI M, YU M, SERPOOSHAN V, WU JC, LANGER R, LEE RT, KARP JM, FAROKHZAD OC. Multiscale technologies for treatment of ischemic cardiomyopathy[J]. *Nature Nanotechnology*, 2017, 12(9): 845-855.
- [2] CHENG CT, CASTRO G, LIU CH, LAU P. Advanced nanotechnology: an arsenal to enhance immunotherapy in fighting cancer[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2019, 492: 12-19.
- [3] GUO CX, LIU YF, LI YB. Adverse effects of

- amorphous silica nanoparticles: focus on human cardiovascular health[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2021, 406: 124626.
- [4] WANG YZ, WANG GX. Polymeric nanomicelles: a potential hazard for the cardiovascular system?[J]. *Nanomedicine (London, England)*, 2017, 12(12): 1355-1358.
- [5] HADRUP N, ZHERNOVKOV V, JACOBSEN NR, VOSS C, STRUNZ M, ANSARI M, SCHILLER HB, HALAPPANAVAR S, POULSEN SS, KHOLODENKO B, STOEGER T, SABER AT, VOGEL U. Acute phase response as a biological mechanism-of-action of (nano)particle-induced cardiovascular disease[J]. *Small (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany)*, 2020, 16(21): e1907476.
- [6] HAJAL C, CAMPISI M, MATTU C, CHIONO V, KAMM RD. *In vitro* models of molecular and nano-particle transport across the blood-brain barrier[J]. *Biomicrofluidics*, 2018, 12(4): 042213.
- [7] LI XS, KIM J, YOON J, CHEN XY. Cancer-associated, stimuli-driven, turn on theranostics for multimodality imaging and therapy[J]. *Advanced Materials (Deerfield Beach, Fla)*, 2017, 29(23): 10.1002/adma.201606857.
- [8] LOMBARDO D, KISELEV MA, CACCAMO MT. Smart nanoparticles for drug delivery application: development of versatile nanocarrier platforms in biotechnology and nanomedicine[J]. *Journal of Nanomaterials*, 2019, 2019: 1-26.
- [9] OU LC, ZHONG S, OU JS, TIAN JW. Application of targeted therapy strategies with nanomedicine delivery for atherosclerosis[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2021, 42(1): 10-17.
- [10] KATSUKI S, MATOBA T, NAKASHIRO S, SATO K, KOGA JI, NAKANO K, NAKANO Y, EGUSA S, SUNAGAWA K, EGASHIRA K. 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.
- [11] PILLAI SC, BORAH A, LE MNT, KAWANO H, HASEGAWA K, KUMAR DS. Co-delivery of curcumin and bioperine via PLGA nanoparticles to prevent atherosclerotic foam cell formation[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(9): 1420.
- [12] ZHEN X, CHENG PH, PU KY. Recent advances in cell membrane-camouflaged nanoparticles for cancer phototherapy[J]. *Small (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany)*, 2019, 15(1): e1804105.
- [13] AI XZ, HU M, WANG ZM, ZHANG WM, LI J, YANG HH, LIN J, XING BG. Recent advances of membrane-cloaked nanoplatforms for biomedical applications[J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2018, 29(4): 838-851.
- [14] ZHANG N, LI MH, SUN XT, JIA HZ, LIU WG. NIR-responsive cancer cytomembrane-cloaked carrier-free nanosystems for highly efficient and self-targeted tumor drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2018, 159: 25-36.
- [15] GAO M, LIANG C, SONG XJ, CHEN Q, JIN QT, WANG C, LIU Z. Erythrocyte-membrane-enveloped perfluorocarbon as nanoscale artificial red blood cells to relieve tumor hypoxia and enhance cancer radiotherapy[J]. *Advanced Materials (Deerfield Beach, Fla)*, 2017, 29(35): 1701429.
- [16] WANG Y, ZHANG K, QIN X, LI TH, QIU JH, YIN TY, HUANG JL, McGINTY S, PONTRELLI G, REN J, WANG QW, WU W, WANG GX. Biomimetic nanotherapies: red blood cell based core-shell structured nano complexes for atherosclerosis management[J]. *Advanced Science (Weinheim, Baden-Wuerttemberg, Germany)*, 2019, 6(12): 1900172.
- [17] TIAN L, LU LF, FENG J, MELANCON MP. Radiopaque nano and polymeric materials for atherosclerosis imaging, embolization and other catheterization procedures[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2018, 8(3): 360-370.
- [18] LI DL, KRONENBERG MW. Myocardial perfusion and viability imaging in coronary artery disease: clinical value in diagnosis, prognosis, and therapeutic guidance[J]. *The American Journal of Medicine*, 2021, 134(8): 968-975.
- [19] SYED MB, FLETCHER AJ, FORSYTHE RO, KACZYNSKI J, NEWBY DE, DWECK MR, van BEEK EJ. Emerging techniques in atherosclerosis imaging[J]. *The British Journal of Radiology*, 2019, 92(1103): 20180309.
- [20] CHEN J, ZHANG XX, MILLICAN R, SHERWOOD J, MARTIN S, JO H, YOON YS, BROTT BC, JUN HW. Recent advances in nanomaterials for therapy and diagnosis for atherosclerosis[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021, 170: 142-199.
- [21] MODAK M, FREY MA, YI SJ, LIU YG, SCOTT EA. Employment of targeted nanoparticles for imaging of cellular processes in cardiovascular disease[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2020, 66: 59-68.
- [22] LIANG MM, TAN H, ZHOU J, WANG T, DUAN DM,

- FAN KL, HE JY, CHENG DF, SHI HC, CHOI HS, YAN XY. Bioengineered H-ferritin nanocages for quantitative imaging of vulnerable plaques in atherosclerosis[J]. ACS Nano, 2018, 12(9): 9300-9308.
- [23] BELDMAN TJ, SENDERS ML, ALAARG A, PÉREZ-MEDINA C, TANG J, ZHAO YM, FAY F, DEICHMÖLLER J, BORN B, DESCLOS E, van der WEL NN, HOEBE RA, KOHEN F, KARTVELISHVILI E, NEEMAN M, REINER T, CALCAGNO C, FAYAD ZA, de WINTHER MPJ, LUTGENS E, et al. Hyaluronan nanoparticles selectively target plaque-associated macrophages and improve plaque stability in atherosclerosis[J]. ACS Nano, 2017, 11(6): 5785-5799.
- [24] WOODARD PK, LIU YJ, PRESSLY ED, LUEHMANN HP, DETERING L, SULTAN DE, LAFOREST R, McGRATH AJ, GROPLER RJ, HAWKER CJ. Design and modular construction of a polymeric nanoparticle for targeted atherosclerosis positron emission tomography imaging: a story of 25% ⁶⁴Cu-CANF-comb[J]. Pharmaceutical Research, 2016, 33(10): 2400-2410.
- [25] KELIHER EJ, YE YX, WOJTKIEWICZ GR, AGUIRRE AD, TRICOT B, SENDERS ML, GROENEN H, FAY F, PEREZ-MEDINA C, CALCAGNO C, CARLUCCI G, REINER T, SUN Y, COURTIES G, IWAMOTO Y, KIM HY, WANG CH, CHEN JW, SWIRSKI FK, WEY HY, HOOKER J, et al. Polyglucose nanoparticles with renal elimination and macrophage avidity facilitate PET imaging in ischaemic heart disease[J]. Nature Communications, 2017, 8: 14064.
- [26] CHEN JA, GUO W, WANG ZJ, SUN NN, PAN HM, TAN JH, OUYANG ZR, FU W, WANG YH, HU W, GU XF. *In vivo* imaging of senescent vascular cells in atherosclerotic mice using a β -galactosidase-activatable nanoprobe[J]. Analytical Chemistry, 2020, 92(18): 12613-12621.
- [27] CEDERVALL T, LYNCH I, LINDMAN S, BERGGÅRD T, THULIN E, NILSSON H, DAWSON KA, LINSE S. Understanding the nanoparticle-protein corona using methods to quantify exchange rates and affinities of proteins for nanoparticles[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007, 104(7): 2050-2055.
- [28] WALKEY CD, CHAN WCW. Understanding and controlling the interaction of nanomaterials with proteins in a physiological environment[J]. Chemical Society Reviews, 2012, 41(7): 2780-2799.
- [29] LIU N, TANG M, DING JD. The interaction between nanoparticles-protein corona complex and cells and its toxic effect on cells[J]. Chemosphere, 2020, 245: 125624.
- [30] ZHANG CY, YAN L, WANG X, ZHU S, CHEN CY, GU ZJ, ZHAO YL. Progress, challenges, and future of nanomedicine[J]. Nano Today, 2020, 35: 101008.
- [31] ZHDANOV VP, CHO NJ. Kinetics of the formation of a protein corona around nanoparticles[J]. Mathematical Biosciences, 2016, 282: 82-90.
- [32] CUKALEVSKI R, FERREIRA SA, DUNNING CJ, BERGGÅRD T, CEDERVALL T. IgG and fibrinogen driven nanoparticle aggregation[J]. Nano Research, 2015, 8(8): 2733-2743.
- [33] WILHELM S, TAVARES AJ, DAI Q, OHTA S, AUDET J, DVORAK HF, CHAN WCW. Analysis of nanoparticle delivery to tumours[J]. Nature Reviews Materials, 2016, 1: 16014.
- [34] OH JY, KIM HS, PALANIKUMAR L, GO EM, JANA B, PARK SA, KIM HY, KIM K, SEO JK, KWAK SK, KIM C, KANG S, RYU JH. Cloaking nanoparticles with protein corona shield for targeted drug delivery[J]. Nature Communications, 2018, 9: 4548.
- [35] PANDEY RK, PRAJAPATI VK. Molecular and immunological toxic effects of nanoparticles[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 107(Pt A): 1278-1293.
- [36] EHRENBERG MS, FRIEDMAN AE, FINKELSTEIN JN, OBERDÖRSTER G, McGRATH JL. The influence of protein adsorption on nanoparticle association with cultured endothelial cells[J]. Biomaterials, 2009, 30(4): 603-610.
- [37] DONAHUE ND, ACAR H, Wilhelm S. Concepts of nanoparticle cellular uptake, intracellular trafficking, and kinetics in nanomedicine[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2019, 143: 68-96.
- [38] CHEN XJ, TIELEMAN DP, LIANG Q. Modulating interactions between ligand-coated nanoparticles and phase-separated lipid bilayers by varying the ligand density and the surface charge[J]. Nanoscale, 2018, 10(5): 2481-2491.
- [39] BRUMFIEL G. Nanotechnology: a little knowledge[J]. Nature, 2003, 424(6946): 246-248.
- [40] SERVICE RF. American Chemical Society meeting. Nanomaterials show signs of toxicity[J]. Science, 2003, 300(5617): 243.
- [41] ZHOU T, DONG QL, SHEN Y, WU W, WU HD, LUO

- XL, LIAO XL, WANG GX. PEG- b-PCL polymeric nano-micelle inhibits vascular angiogenesis by activating p53-dependent apoptosis in zebrafish[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2016, 11: 6517-6531.
- [42] CAO ZT, GAN LQ, JIANG W, WANG JL, ZHANG HB, ZHANG Y, WANG YC, YANG XZ, XIONG MH, WANG J. Protein binding affinity of polymeric nanoparticles as a direct indicator of their pharmacokinetics[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(3): 3563-3575.
- [43] ZHANG J, ZOU Z, WANG B, XU G, WU Q, ZHANG YC, YUAN ZY, YANG X, YU C. Lysosomal deposition of copper oxide nanoparticles triggers HUVEC cells death[J]. *Biomaterials*, 2018, 161: 228-239.
- [44] CHEN L, JIANG Z, AKAKURU OU, YANG L, LI J, MA S, WU A. Recent progress in the detection and treatment of atherosclerosis by nanoparticles[J]. *Materials Today Chemistry*, 2020, 17: 100280.
- [45] FRÖHLICH E. Value of phagocyte function screening for immunotoxicity of nanoparticles *in vivo*[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2015, 10: 3761-3778.
- [46] YIN TY, LI YH, REN YZ, FUAD ARM, HU FF, DU RL, WANG Y, WANG GX, WANG YZ. Phagocytosis of polymeric nanoparticles aided activation of macrophages to increase atherosclerotic plaques in ApoE^{-/-} mice[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 121.
- [47] XU JX, WANG JX, QIU JH, LIU H, WANG Y, CUI YL, HUMPHRY R, WANG N, DURKAN C, CHEN YK, LU YQ, MA QF, WU W, LUO Y, XIAO LH, WANG GX. Nanoparticles retard immune cells recruitment *in vivo* by inhibiting chemokine expression[J]. *Biomaterials*, 2021, 265: 120392.
- [48] DUBOIS-DERUY E, PEUGNET V, TURKIEH A, PINET F. Oxidative stress in cardiovascular diseases[J]. *Antioxidants*, 2020, 9(9): 864.
- [49] ZHOU FR, LIAO F, CHEN LY, LIU YF, WANG WX, FENG SL. The size-dependent genotoxicity and oxidative stress of silica nanoparticles on endothelial cells[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2019, 26(2): 1911-1920.
- [50] KATTOOR AJ, POTHINENI NVK, PALAGIRI D, MEHTA JL. Oxidative stress in atherosclerosis[J]. *Current Atherosclerosis Reports*, 2017, 19(11): 42.
- [51] KIM KS, SONG CG, KANG PM. Targeting oxidative stress using nanoparticles as a theranostic strategy for cardiovascular diseases[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2019, 30(5): 733-746.
- [52] ZHU X, WANG H, ZHENG LB, ZHONG ZY, LI XS, ZHAO J, KOU JY, JIANG YQ, ZHENG XF, LIU ZN, LI HX, CAO WW, TIAN Y, WANG Y, YANG LM. Upconversion nanoparticle-mediated photodynamic therapy induces THP-1 macrophage apoptosis via ROS bursts and activation of the mitochondrial caspase pathway[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2015, 10: 3719-3736.
- [53] YIN H, CASEY PS, McCALL MJ, FENECH M. Size-dependent cytotoxicity and genotoxicity of ZnO particles to human lymphoblastoid (WIL2-NS) cells[J]. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2015, 56(9): 767-776.
- [54] NAGARAJAN M, MAADURSHNI GB, THARANI GK, UDHAYAKUMAR I, KUMAR G, MANI KP, SIVASUBRAMANIAN J, MANIVANNAN J. Exposure to zinc oxide nanoparticles (ZnO-NPs) induces cardiovascular toxicity and exacerbates pathogenesis-Role of oxidative stress and MAPK signaling[J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2022, 351: 109719.
- [55] LIU XT, LU B, FU JL, ZHU XK, SONG EQ, SONG Y. Amorphous silica nanoparticles induce inflammation via activation of NLRP3 inflammasome and HMGB1/TLR4/MYD88/NF-kB signaling pathway in HUVEC cells[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2021, 404(Pt B): 124050.
- [56] MIALET-PEREZ J, VINDIS C. Autophagy in health and disease: focus on the cardiovascular system[J]. *Essays in Biochemistry*, 2017, 61(6): 721-732.
- [57] DU JH, TENG RJ, GUAN TJ, EIS A, KAUL S, KONDURI GG, SHI Y. Role of autophagy in angiogenesis in aortic endothelial cells[J]. *American Journal of Physiology Cell Physiology*, 2012, 302(2): C383-C391.
- [58] JIN RR, LIU L, ZHU WC, LI DY, YANG L, DUAN JM, CAI ZY, NIE Y, ZHANG YJ, GONG QY, SONG B, WEN LP, ANDERSON JM, AI H. Iron oxide nanoparticles promote macrophage autophagy and inflammatory response through activation of toll-like Receptor-4 signaling[J]. *Biomaterials*, 2019, 203: 23-30.
- [59] LOPES VR, LOITTO V, AUDINOT JN, BAYAT N, GUTLEB AC, CRISTOBAL S. Dose-dependent autophagic effect of titanium dioxide nanoparticles in

- human HaCaT cells at non-cytotoxic levels[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2016, 14: 22.
- [60] WANG Y, LIU N, HUANG XQ, HU WC, MA Y, LIANG Y, XIE WJ, TANG M. Atmospheric particulate matter impedes autophagic flux by impairing lysosomal milieu and integrity in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs)[J]. *The Science of the Total Environment*, 2021, 761: 143290.
- [61] CRAPARO EF, CABIBBO M, CONIGLIARO A, BARRECA MM, MUSUMECI T, GIAMMONA G, CAVALLARO G. Rapamycin-loaded polymeric nanoparticles as an advanced formulation for macrophage targeting in atherosclerosis[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(4): 503.
- [62] POBER JS, COTRAN RS. Cytokines and endothelial cell biology[J]. *Physiological Reviews*, 1990, 70(2): 427-451.
- [63] LÜSCHER TF. Coronary artery disease: risk factors, haemodynamic significance, anatomic complexity, and platelet lipidome[J]. *European Heart Journal*, 2017, 38(25): 1939-1942.
- [64] SINGH J, BRUNNER G, MORRISETT JD, BALLANTYNE CM, LUMSDEN AB, SHAH DJ, DECUZZI P. Patient-specific flow descriptors and normalized wall index in peripheral artery disease: a preliminary study[J]. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering Imaging & Visualization*, 2018, 6(2): 119-127.
- [65] CICCARELLI G, BARBATO E, TOTH GG, GAHL B, XAPLANTERIS P, FOURNIER S, MILKAS A, BARTUNEK J, VANDERHEYDEN M, PIJLS N, TONINO P, FEARON WF, JÜNI P, de BRUYNE B. Angiography versus hemodynamics to predict the natural history of coronary stenoses: fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation 2 substudy[J]. *Circulation*, 2018, 137(14): 1475-1485.
- [66] HOWARD M, ZERN BJ, ANSELMO AC, SHUVAEV VV, MITRAGOTRI S, MUZYKANTOV V. Vascular targeting of nanocarriers: perplexing aspects of the seemingly straightforward paradigm[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(5): 4100-4132.
- [67] GOMEZ-GARCIA MJ, DOIRON AL, STEELE RRM, LABOUTA HI, VAFADAR B, SHEPHERD RD, GATES ID, CRAMB DT, CHILDS SJ, RINKER KD. Nanoparticle localization in blood vessels: dependence on fluid shear stress, flow disturbances, and flow-induced changes in endothelial physiology[J]. *Nanoscale*, 2018, 10(32): 15249-15261.
- [68] QIN X, ZHANG K, QIU JH, WANG N, QU K, CUI YL, HUANG JL, LUO L, ZHONG Y, TIAN T, WU W, WANG Y, WANG GX. Uptake of oxidative stress-mediated extracellular vesicles by vascular endothelial cells under low magnitude shear stress[J]. *Bioactive Materials*, 2021, 9: 397-410.
- [69] ZHAO J, MO ZC, GUO FF, SHI DL, HAN qian qian, LIU Q. Drug loaded nanoparticle coating on totally bioresorbable PLLA stents to prevent in-stent restenosis[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2018, 106(1): 88-95.
- [70] WANG Y, HUANG YH, DU RL, GE S, LI YH, WANG GX, WANG YZ, YIN TY. Crosstalk between arterial components and bioresorbable, 3-D printed poly-L-lactic acid scaffolds[J]. *Biomaterials Science*, 2022, 10(18): 5121-5133.
- [71] HUANG JY, ZHANG K, DU RL, LIU WL, ZHANG HJ, TIAN T, WANG YZ, WANG GX, YIN TY. The *Janus*-faced role of Piezo1 in cardiovascular health under mechanical stimulation[J]. *Genes & Diseases*. <https://doi.org/10.1016/j.gendis>.

(本文责编 郝丽芳)