

· 综述 ·

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.06.010

纳米颗粒在动脉粥样硬化易损斑块靶向诊断成像中应用研究进展

刘培新, 王丹, 刘雪玲[✉], 张秀玲, 莫秋艳, 郝二伟
(广西中医药大学第一附属医院超声科, 广西 南宁 530023)

【摘要】 动脉粥样硬化是一种常见的血管疾病, 其特征是脂质的沉积及发生相关的炎性反应。动脉粥样硬化易损斑块是急性心血管事件的主要病理原因。因此, 易损斑块的早期发现和及时干预治疗具有重要的临床意义。尽管临床上已开发出多种针对易损斑块的诊疗方法, 但其导致的急性临床事件仍居高不下, 而纳米颗粒在这方面表现出了巨大的潜力。纳米颗粒在影像学中应用广泛, 因其独特的光学特性, 可以高效标记组织和细胞以检测疾病状态; 金属纳米颗粒能实现高分辨率成像; 还可用作药物递送载体, 提高治疗效果。文章回顾了纳米颗粒用于动脉粥样硬化易损斑块靶向诊断的研究进展, 探讨纳米颗粒在相关领域的未来发展以及向临床转化的挑战与机遇。

【关键词】 动脉粥样硬化; 易损斑块; 纳米颗粒; 靶向诊断; 造影剂; 分子成像技术

Research progress in nanoparticles in targeted diagnosis of vulnerable atherosclerotic plaques

LIU Peixin, WANG Dan, LIU Xueling[✉], ZHANG Xiuling, MO Qiuyan, HAO Erwei

(Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

Corresponding author: LIU Xueling, E-mail: nnlxl@sina.com

【Abstract】 Atherosclerosis is a common vascular disease, which is characterized by lipid deposition and related inflammatory reactions. Vulnerable atherosclerotic plaque is the main pathological cause of acute cardiovascular events. Therefore, early detection and timely interventional treatment of vulnerable plaques are of clinical significance. Although a variety of clinical methods have been developed for the diagnosis and treatment of vulnerable plaques, the acute clinical events caused by vulnerable plaques frequently occur. Nanoparticles have shown huge potential in this regard. Nanoparticles are widely applied in imaging because their unique optical properties can efficiently label tissues and cells to detect the state of disease. Metal nanoparticles can achieve high-resolution imaging, which can also be used as drug delivery carriers to improve therapeutic effect. In this article, recent research progress in the use of nanoparticles in targeted diagnosis of vulnerable atherosclerotic plaques was reviewed, and the future development of nanoparticles in related fields and the challenges and opportunities for clinical transformation were also illustrated.

【Key words】 Atherosclerosis; Vulnerable plaque; Nanoparticles; Targeted diagnosis; Contrast medium; Molecular imaging technique

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种慢性炎症性疾病, 其发生发展与内皮细胞损伤、脂质沉积、炎症细胞浸润密切相关。AS 在西方国家是主要死因之一, 而随着中国人民生活水平的提高, 其病死率在中国也逐渐上升。流行病学研究显示, 由易损斑块破裂引起的心血管事件病死率从 1990 年的 11% 上升到 2016 年的 25%^[1]。AS 是进行性疾病, 早期无明显症状, 但会逐渐形成

斑块。斑块容易破裂形成血栓, 引发心脑血管事件。准确评估斑块进展和易损程度对预防心脑血管病至关重要。因此, 迫切需要一种长期可重复评估且风险最小的非侵入性诊断方法。而纳米科技的发展为 AS 的诊断提供了新工具, 纳米颗粒具有均一粒径, 可到达全身各组织和病变部位, 甚至能够主动或被动地穿透血管到达病变部位^[2], 并在不同成像模式下成像。同时纳米颗粒的比表面

收稿日期: 2024-01-15

基金项目: 广西自然科学基金 (2022JJA141189)

作者简介: 刘培新, 硕士研究生, 研究方向: 骨骼与肌肉系统中的影像学, E-mail: 1005142248@qq.com; 刘雪玲, 通信作者, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 心血管、腹部、肌骨超声诊断及治疗研究, E-mail: nnlxl@sina.com

积较大,这使得在其表面可以修饰大量的化学基团(包括氨基、羧基或巯基)^[3]。所以纳米颗粒可设计为新型诊断AS的分子水平成像平台^[4]。

1 AS发展过程中可作为纳米颗粒靶向表位的分子细胞事件

AS的发展过程通常从内皮细胞损伤和炎症反应开始,随后脂质和胆固醇积聚在血管壁上形成脂质斑,逐渐发展为斑块。过程中一系列特异性细胞和分子事件发挥着重要作用,例如平滑肌细胞的增殖和迁移、炎症细胞的浸润、氧化应激和细胞凋亡等。而纳米颗粒可以将这些特异性的分子事件作为局部靶向表位,用于探测和治疗AS^[5]。

内皮细胞功能障碍是AS发展的起始阶段^[6],可引发炎症反应和细胞黏附分子的表达,吸引炎症细胞的迁移和聚集,导致动脉壁的永久性炎症状态^[7,8]。因此,内皮细胞功能障碍被认为是检测早期或仍然可逆的AS的特定特征之一^[9]。泡沫巨噬细胞是AS斑块从稳定阶段进展到不稳定阶段的关键特征。巨噬细胞在脂质摄入的刺激下转化为泡沫细胞^[10]。在这个阶段,促炎性巨噬细胞会表达清道夫受体(包括巨噬细胞清道夫受体1、CD36受体和凝集素样氧化受体),以促进炎症反应,因此被认为是斑块不稳定性的理想标志物^[11]。除了巨噬细胞,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)也在泡沫巨噬细胞形成中发挥重要作用^[12]。一些直接对VSMC具有致AS作用的蛋白质(如profilin-1),被认为是泡沫巨噬细胞在不稳定斑块中的可靶向治疗的目标^[13]。新血管形成也是AS进展的重要特征之一^[14],斑块内缺氧和炎症刺激促使血管壁释放血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等^[15],促进血管的新生和扩张,容易导致斑块出血,加剧炎症反应和斑块的不稳定^[16]。易损斑块的形成和破裂是AS发展的关键过程。氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, OX-LDL)导致巨噬细胞形成泡沫细胞,造成斑块侵蚀、组织溶解和纤维帽破裂^[17],引起炎症反应^[18]。一般认为易损斑块具有薄的纤维帽、大的脂质核心和大量巨噬细胞,容易破裂引发心血管事件^[19]。

以上事件为纳米颗粒辅助诊断AS提供了很多有潜力的目标,同时有研究者发现AS与肿瘤发生

存在相似的病理过程和炎症反应^[20],因此肿瘤诊断中使用的关键靶向成像原理可以为AS的诊断提供一种有希望的策略。

2 纳米颗粒在AS靶向诊断成像中的应用

目前,被用于AS斑块风险分层的非侵入性成像模式有CT、MRI、超声成像、PET、单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT)^[21],但这些方法在评估斑块特征和监测AS进展方面存在局限性。纳米科技的发展为医学带来新机遇,纳米颗粒直径在1 nm~10 μm,可被精确控制物理特性(如形状、尺寸、表面电荷和生物降解性)^[22],并可作为成像造影剂,如Gd³⁺和Fe³⁺用于MRI、金用于X射线和CT、⁶⁴Cu用于PET以及¹¹¹In用于SPECT、荧光团和量子点则常用于光学成像^[23-25]。纳米颗粒成像利用纳米颗粒作为载体,表面修饰靶向性分子以定位特定目标,并可添加其他功能性分子增强信号或提供生物活性。修饰后的纳米颗粒通过血液循环到目标区域,可使用成像技术检测纳米颗粒的存在和分布。这为AS斑块的高风险识别、病情监测和治疗评估提供了新的工具。

2.1 纳米颗粒在CT诊断AS中的应用

CT是一种常用的医学影像技术,用X线探测人体组织并对不同组织对于X线的吸收程度进行测量,以获得人体内部结构和病变信息。在AS的诊断中,斑块钙化被认为是AS的标志,长期以来钙评分被用于冠状动脉斑块负荷,高分辨率CT可用于检测斑块钙化^[26]。然而,大多数斑块并没有钙化,软组织对X线的吸收程度低,因此用CT来诊断非钙化斑块的易损性比较困难。为了更好地诊断易损性,通常使用碘化造影剂,但血液循环中的小分子碘化剂被快速清除,需要使用高剂量才能获得清晰的CT图像,这又可能引发肾毒性和碘超敏反应。因此,可以考虑利用纳米颗粒来提高循环时间和递送效率,开发新一代的高性能斑块成像CT造影剂。

研究人员为了解决无机小分子碘造影剂在体内的问题,对比了各种元素及物理化学方法,合成了一系列新型的碘造影剂,包括碘纳米脂质体、碘酰胺乳以及聚合物纳米粒子和其他碘化纳米造

影剂。这些创新材料和造影剂可以改善体内非特异性分布和体内循环时间短等问题,并减少过敏反应。研究人员设计了用于CT检测巨噬细胞的碘化纳米颗粒造影剂 N1177^[27] 和一种直径 80 nm 的量子点碘化油纳米乳液^[28] 作为 CT/ 荧光双模态造影剂,结果表明这两种造影剂都可以特异性靶向巨噬细胞并可用于 AS 斑块成像。研究表明,金属纳米粒子如金、钽、钨、铋等具有强 X 射线吸收能力,已作为 CT 造影剂引起广泛关注。Khademi 等^[29] 报道了一种通过半胱胺连接的叶酸金纳米粒子 (AuNPs) 的体内靶向成像,用于 CT 靶向鼻咽头颈癌可获得清晰的影像,且相比传统碘造影剂具有更长的最佳检测时间和高水平的 CT 衰减。金是具有高 X 射线吸收能力的元素,其单位质量的 X 射线吸收效果是碘的 2.7 倍^[30]。Cormode 等^[31] 用含有金纳米颗粒的纳米晶体制作了多模态 HDL 模拟纳米颗粒,可用于小鼠 AS 斑块巨噬细胞的成像。并且这个研究小组还开发了 Au-HDL 在多色 CT 上的应用,用于检测巨噬细胞负荷、钙化和 AS 斑块狭窄^[32]。Si-Mohamed 等^[33] 也证实了利用多色 CT 与金纳米颗粒相结合来检测钙化 AS 斑块中巨噬细胞负荷的可行性,该技术有望用于评估 AS 等多种诊断任务。

2.2 纳米颗粒在 MRI 诊断 AS 中的应用

MRI 是一种能够提供高软组织对比度、高信噪比和高分辨率的成像工具,被广泛应用于 AS 斑块的临床诊断和评估^[34]。MRI 与其他成像方式相比具有独特优势,不同的斑块结构(如纤维帽和坏死核心)可生成不同的参数图像序列^[35], T_1 加权像可显示脂质核心的高信号强度, T_2 加权像可显示出血或水分的高信号强度。然而,MRI 成像时间较长、敏感性较低,对患者合作度要求较高,而且运动伪影会扰乱其在 AS 易损斑块早期识别和风险评估方面的应用。随着对医学和纳米技术的深入研究,未来可以通过纳米材料在分子水平上检测生物学过程,评估斑块易损性。

MRI 造影剂分为正性和负性^[36],正造影剂 T_1 含有铬络合物和 Gd_2O_3 及 MnO 纳米材料等顺磁性物质,负造影剂 T_2 使用 Fe_3O_4 、 $ZnFe_2O_4$ 、 Fe_3C_2 等超顺磁性氧化铁纳米材料。这些纳米颗粒可以通过表面修饰被特定细胞摄取,从而在特定组织或细胞中积聚并增强磁共振信号。基于铬的 T_1 造影剂可产生“亮”信号,增强靶组织的对比度。然而,MRI 分辨率有限,识别纤维帽等微结构仍具

挑战性,而纤维帽的完整性对斑块的诊断和治疗具有重要意义。为了克服分辨率限制,Ramirez-Carracedo 等^[37] 通过使用富含铬的顺磁性荧光胶束纳米颗粒检测出斑块内基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 诱导剂的水平,证实纤维帽的脆性与相关酶的变化存在可靠的关系。Wei 等^[38] 采用血小板膜作为铬仿生纳米颗粒的功能涂层,增强了纤维帽区域在体内的对比度,靶向检测出 AS 部位。这种方法还提供了关于靶向区域的潜在生物学信息,可能有助于更完整地揭示疾病随时间发展的过程。

T_2 造影剂则是 MRI 图像中的“暗”信号,用于更清晰地观察和诊断病变区域。它们被广泛应用于肿瘤诊断、血管成像和炎症检测。 T_2 造影剂包含超顺磁性氧化铁纳米颗粒 (superparamagnetic iron oxide, SPIO),它们具有小体积和较长的半衰期,可以在体内保持较长时间,而且易于在体内扩散和分布,并最终被生物降解,减少潜在副作用。因此, T_2 造影剂被认为是重要的 MRI 对比剂之一^[13]。右旋糖酐包被的超小超顺磁性氧化铁颗粒 (ultrasmall superparamagnetic iron oxide, USPIO) 易被巨噬细胞吸收,引起 T_2 缩短效应。注射 USPIO 后, MRI 可检测到斑块中的信号空洞,并定位于积累铁颗粒的巨噬细胞区域。因此 USPIO 可用于靶向检测斑块中的巨噬细胞含量^[39],评估易破裂斑块的进展或脆弱性^[40]。Mo 等^[41] 将白介素 (IL) -6 当作靶点来构建抗 IL-6-USPIO,可检测巨噬细胞渗透和斑块稳定性。组织因子是一种存在于细胞表面的跨膜糖蛋白,可以促进斑块的内膜和血管生成^[42],魏求哲^[43] 将增强型绿色荧光蛋白 (enhanced green fluorescent protein, EGFP) 标记的 EGF1 融合蛋白 (EGFP-EGF1) 和 SPIONs 通过缩合反应构建了 EGFP-EGF1-SPIONs 纳米探针,可靶向组织因子高表达的细胞、组织或器官,有效靶向 AS 斑块。

2.3 纳米颗粒在 PET/SPECT 诊断 AS 中的应用

PET 和 SPECT 是核成像技术,使用放射性示踪剂检测动脉系统内病理过程的分子靶标。PET 通过测量正电子放射示踪剂在体内分布和动态变化,反映器官或组织的生理功能和代谢活动。SPECT 则用 γ 射线示踪剂测量组织或血流情况^[44]。 ^{18}F - 氟脱氧葡萄糖 (^{18}F -FDG) 是最常见的示踪剂,可检测斑块破坏的关键特征,包括新生血管的形成^[45]。研究人员开发了 ^{68}Ga pentixafor (对炎性细胞上表

达的 CXCR4 受体成像)和 ^{68}Ga -DOTATATE (对生长抑素受体亚型 -2 的高特异性结合亲和力)两种 ^{68}Ga 标记的示踪剂,用于研究 AS 斑块相关受体的表达情况^[46-47]。但 PET/SPECT 的空间分辨率较低,难以提供高清晰度的图像,且不能提供解剖学信息^[48],需与 CT 或 MRI 联合使用。所以优化放射性示踪剂以提高 AS 斑块靶向的精准度和分辨率是关键。

有学者研究发现叶酸受体是检测炎症疾病和肿瘤病变的理想标志物^[49]。叶酸探针 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC20 的肽衍生物能够靶向叶酸受体阳性活化巨噬细胞,对病理部位进行成像^[50]。 ^{18}F 氟化铝标记的 1, 4, 7-三氮杂环壬烷 -1, 4, 7-三乙酸偶联叶酸 (^{18}F -FOL) 通过 PET/CT 成像,成为一种新的 AS 斑块检测工具^[51]。在这些研究中,CT 可以更准确地界定病理特征,多模式成像平台结合了 CT 和 SPECT 的高灵敏度和高分辨率,为临床医生提供了更全面、更准确的信息。Guo 等^[52]开发了一种叶酸缀合的 Pd@Au 纳米材料 (Pd@Au-PEG-FA),通过 SPECT、CT 和光声多模式成像,为叶酸受体存在的情况下 AS 斑块的检测提供了有效方法。PET/MRI 也是靶向检测易损斑块的常用方法,Beldman 等^[53]使用 ^{68}Zr 标记的透明质酸纳米颗粒 (^{68}Zr -HA NP) 进行 PET/MRI,对小鼠 AS 斑块相关巨噬细胞表现出高度选择性。另一项研究利用镱 $^{99\text{m}}$ 标记的天然人重链铁蛋白纳米笼 (human heavy chain ferritin, HFn) ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HFn) 可用于 SPECT 和 CT 联合检测,识别小鼠富含巨噬细胞的 AS 斑块^[54]。这些研究为利用生物工程化的内源性人铁蛋白纳米笼识别易损和早期活性斑块以及评估抗炎治疗的潜力奠定了基础。

2.4 纳米颗粒在超声成像诊断 AS 中的应用

超声成像在血管疾病诊断中应用广泛,可实现实时成像,检测动脉病变,还具有无创、方便、经济等优点。但因物理特性所限,检测深部和小血管结构中的斑块以及确定斑块组成还有难度,通常需要使用造影剂增强成像效果。微泡或纳米泡是常用的造影剂^[55],微泡或纳米泡的外壳由生物可降解聚合物以及其他表面活性剂组成,其内部含有气体^[56]。可以通过静脉注射或直接注入体内,与超声波产生回声信号,被接收器捕获并转换成图像,显示出血管、器官或组织的形态和功能。所以分子超声成像可在 AS 早期非侵入性评估易损斑块。

动物 AS 模型中的研究中,微泡或纳米泡可用于检测炎症分子及血管细胞黏附分子 (vascular cell adhesion molecular-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、P-选择素或 von-Willebrand 因子的变化^[57]。Kaufmann 等^[58]成功使用 VCAM-1 靶向微泡来检测 AS 斑块中的血管炎症变化,针对 VEGF-2^[59] 和 IL-8^[60] 的靶向研究也取得了同样的成果。正如前文所述,巨噬细胞的凋亡对斑块的易损性有影响,而膜联蛋白 V-PS 结合物可以作为巨噬细胞凋亡早期阶段的指标。所以 Ma 等^[61]通过优化膜水合和生物素-抗生物素蛋白方法制备了携带凋亡分子探针 AV 的纳米泡,可以靶向凋亡的巨噬细胞来评估 AS 病变和识别易损斑块。这些研究主要关注斑块内皮细胞表面的细胞因子,但利用血小板和血栓来检测 AS 斑块表型的研究较少,尽管血小板活化和血栓形成在 AS 斑块的发展和破裂中起着关键作用。郭胜存^[62]针对这一研究空白,通过靶向活化血小板上的 GPIIb/IIIa 受体来评价 AS 易损斑块。采用共价结合的方法构建出携带环精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (RGD) 寡肽的靶向超声微泡 (MB-cRGD),证实这些微泡能够在流体冲击下与 GP IIb/IIIa 受体特异结合,成功实现了血流速度大、剪切应力高的大动脉血栓的超声分子成像。

2.5 纳米颗粒在光学成像诊断 AS 中的应用

光学成像是一种常用的血管病变观察方法,具有高分辨率、高灵敏度、无辐射等优点,但由于光在组织中穿透深度有限,深部器官中的斑块成像会受到限制。光学造影剂可以帮助定位斑块中的特定生物标志物,提供更清晰的图像信息,并可以通过特定的荧光特性增强对斑块的特异性和定量分析能力。

近红外荧光成像 (near-infrared fluorescence, NIRF) 技术解决了组织穿透力差的问题,通过降低组织自发荧光产生的噪声,可以精确检测小动物体内深层组织,提高了血管壁成像的准确性。NIRF 成像具有高灵敏度,可以通过修饰具有近红外荧光发射的染料分子来靶向斑块,是具有荧光成像功能的双功能生物纳米材料^[63]。Narita 等^[64]开发了新的荧光成像系统,以吡啶菁绿包裹肽标记的磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS) 脂质体 (P-ICG2-PS-Lip),可检测易发生栓塞的 AS 斑块。Kim 等^[65]将巯基乙二醇壳聚糖与氯甲酸胆甾醇等化学偶联,特异性靶向高风

险斑块中丰富的巨噬细胞亚群。Qiao等^[66]通过将 NaGdF₄:Yb,Er@NaGdF₄ 纳米粒子与骨桥蛋白抗体 (anti-OPN) 相结合,构建出一种具有特异性的上转换发光探针,对于检测体内易损斑块具有重要意义。脆弱和稳定斑块可以引发不同的信号,分别降低剪切应力和振荡剪切应力,并产生不同强度的信号。核壳粒子的平均尺寸为 18.3 nm,可区分脆弱和稳定斑块所诱发的信号,为精确诊断提供潜在价值。

近红外 II 区域 (1 000~1 700 nm) 的光学成像技术是一种在生物医学中应用广泛的技术。近红外 II 区域的光子能够穿透更深的生物组织,同时不会对组织造成明显的热损伤或化学损伤。常见的是利用近红外 II 区域的光吸收效应,通过测量组织对特定波长光线的吸收程度,来获取组织的结构和功能信息^[67]。例如,Zhang等^[68]开发了一种新的人源单链可变片段 (scFv) 抗体 ASA6-NPs,通过 NIR-II 成像技术的高分辨率和出色的信号背景比,在较短时间内准确地识别斑块中的氧化特异性表位 (oxidation specific epitopes, OSE) 水平,从而间接评估易损斑块的程度。

2.6 纳米颗粒在多模态成像诊断 AS 中的应用

多种成像技术和诊断模式联合使用可以克服单一成像模式引导的诊断方法的局限性,从而获得更可靠、全面和准确的诊断信息^[69]。AS 斑块具有复杂的细胞和组织成分,所以综合 MRI、NIRF、PET/SPECT 的多模态成像平台是未来的发展趋势,多模态成像技术的发展和成像对比剂的进步带来了巨大创新。例如,Li等^[70]合成了膜联蛋白 V (Annexin V) 修饰的杂化金纳米成像探针 ^{99m}Tc-GNPsAnnexin V 用于 SPECT/CT 成像。Cheng等^[71]同样通过结合 Annexin V 成功制备了基于 USPIO 的混合靶向纳米颗粒系统,可作为 PET/MRI 或 SPECT/MRI 的靶向成像探针,有望应用于更多疾病。

在材料科学的推动下,针对 AS 的多模态成像纳米颗粒正在深入探索。其中,Sun等^[72]利用生物矿化反应成功制备了光学成像/MRI 双模态的纳米探针 Gd₂O₃/AuNCs@BSA,修饰靶向多肽 RGD 后实现了在体内肿瘤的靶向富集;Wang等^[73]通过缩合反应将多克隆 MARCO 抗体缀合至 NaGdF₄:Yb,Er@NaGdF₄ 表面来构建了光学成像/MRI 双模态成像探针,光学成像具有高灵敏度和高空间分辨率,而 MRI 提供解剖信息,可以可视化 M1 巨噬细胞

和识别易损斑块;Yao等^[74]将铁酸锰、血卟啉单甲醚和全氟戊烷包封到聚乳酸-乙醇酸壳中,并与抗 VEGFR-2 抗体进行偶联,设计成用于斑块血管生成治疗诊断中的多模态 (超声成像/MRI/PA) 成像颗粒。

通过将纳米颗粒与不同成像技术相结合,可以提供疾病的多参数信息,非侵入性地评估斑块中的血管生成和诊断早期不稳定的 AS 斑块。同时多模态成像引导的治疗提高了成像的灵敏度和特异性,实现了深层组织成像,实时监测和治疗,减少了不良反应,提高患者依从性。

3 纳米颗粒的代谢与排出人体过程

纳米颗粒在体内代谢时会失去原有结构,纳米结构裂解,药物释放到病变部位发挥作用。纳米材料是纳米颗粒代谢的关键,金、银、二氧化硅等有机纳米颗粒能在体内稳定存在长达数月甚至数年^[75],而一些无机纳米颗粒可以被降解,释放出金属离子并与生物分子发生反应。生物可降解的有机纳米颗粒可以被降解成小分子并排出体外,但其代谢物可能具有药理学活性,影响药物运输并产生毒性^[76]。

纳米颗粒在完成其特定功能后,同样需要尽快从体内排出,以防潜在的毒性反应。在人体内,肝脏和肾脏是主要的排泄器官,尤其是肾脏的滤过作用,研究发现,直径 >15 nm 的纳米粒子无法通过肾脏进行排出;相反,对于那些直径 ≤ 5.5 nm 的纳米粒子来说,它们能够高效地经由尿液途径被排出体外^[77]。未通过肾脏排出的纳米颗粒主要由肝胆系统处理。肝胆排泄比肾脏慢,但对于难以降解或无法通过肾脏排出的纳米颗粒,可以通过靶向配体修饰促进肝细胞吸收和肝胆清除^[78],颗粒大小和电荷均影响胆汁排泄。

4 总 结

现代成像技术快速进步,提高了心血管疾病检测和表征的能力。相较于传统医学影像技术,现代成像技术具有早期特异性诊断、动态观察病情发展、深入了解疾病发生和发展的分子机制、无创性评估、对特定分子标记物具有高亲和力等优势,实现靶向诊断和治疗,并提高诊断准确性,为心血管疾病的早期诊断和治疗提供了新的机会。

纳米颗粒在AS易损斑块靶向诊断中取得成果,但仍面临生产过程复杂、成本高、缺乏直接诊断斑块易损性的方法等挑战和限制,另外其生物相容性与安全性也需深入研究。需进一步研究易损斑块的形成机制与演变过程,优化制备工艺,寻找更具针对性的标志物与治疗靶点。同时纳米技术在心血管疾病中的应用远不止于可注射纳米颗粒,其在心血管疾病治疗和管理的其他方面也发挥着重要作用。

参 考 文 献

- [1] ZHAO D, LIU J, WANG M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16 (4): 203-212. DOI: 10.1038/s41569-018-0119-4.
- [2] PARK C M, KIM Y M, KIM K H, et al. Potential utility of graphene-based nano spinel ferrites as adsorbent and photocatalyst for removing organic/inorganic contaminants from aqueous solutions: a mini review[J]. *Chemosphere*, 2019, 221 : 392-402. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.01.063.
- [3] RUNOWSKI M, STOPIKOWSKA N, SZEREMETA D, et al. Upconverting lanthanide fluoride Core@Shell nanorods for luminescent thermometry in the first and second biological windows: β -NaYF₄: Yb³⁺-Er³⁺@SiO₂ temperature sensor[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11 (14): 13389-13396. DOI: 10.1021/acsami.9b00445.
- [4] GUO B, LI Z, TU P, et al. Molecular imaging and non-molecular imaging of atherosclerotic plaque thrombosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8 : 692915. DOI: 10.3389/fcvm.2021.692915.
- [5] 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. DOI: 10.1038/s41569-019-0169-2.
- [6] SU Z, WANG J, XIAO C, et al. Functional role of Ash2l in oxLDL induced endothelial dysfunction and atherosclerosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81 (1): 62. DOI: 10.1007/s00018-024-05130-5.
- [7] JIN T, WANG H, LIU Y, et al. Circular RNAs: Regulators of endothelial cell dysfunction in atherosclerosis[J]. *J Mol Med*, 2024, 102 (3): 313-335. DOI: 10.1007/s00109-023-02413-5.
- [8] KWON S P, JEON S, LEE S H, et al. Thrombin-activatable fluorescent peptide incorporated gold nanoparticles for dual optical/computed tomography thrombus imaging[J]. *Biomaterials*, 2018, 150 : 125-136. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.10.017.
- [9] TIWARI A, ELGRABLY B, SAAR G, et al. Multi-scale imaging of vascular pathologies in cardiovascular disease[J]. *Front Med*, 2021, 8 : 754369. DOI: 10.3389/fmed.2021.754369.
- [10] 黄松雄, 张玉琴, 刘巧婷, 等. 基于巨噬细胞自噬探讨畅脉乐胶囊对动脉粥样硬化大鼠斑块稳定性及凝血功能影响的机制[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44 (4): 871-876. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2024.04.030.
HUANG S X, ZHANG Y Q, LIU Q T, et al. Based on macrophage autophagy, the mechanism of Changmaile capsule on plaque stability and coagulation function in atherosclerotic rats was discussed[J]. *Chin J Gerontol*, 2024, 44 (4): 871-876. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2024.04.030.
- [11] BENTZON J F, OTSUKA F, VIRMANI R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture[J]. *Circ Res*, 2014, 114 (12): 1852-1866. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
- [12] LIU P, WANG Y, TIAN K, et al. Artesunate inhibits macrophage-like phenotype switching of vascular smooth muscle cells and attenuates vascular inflammatory injury in atherosclerosis via NLRP3[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2024, 172 : 116255. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116255.
- [13] 王亚斌. Profilin-1 靶向的多模态纳米探针动脉粥样硬化斑块的分子影像研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2014.
WANG Y B. Multimodality molecular imaging of the features of atherosclerotic plaque via profilin-1 targeted multifunctional nanoprobe[D]. Xi'an: Fourth-Military-Medical-University, 2014.
- [14] BALMOS I A, SLEVIN M, BRINZANIUC K, et al. Intraplaque neovascularization, CD68+ and iNOS2+ macrophage infiltrate intensity are associated with atherothrombosis and intraplaque hemorrhage in severe carotid atherosclerosis[J]. *Biomedicines*, 2023, 11 (12): 3275. DOI: 10.3390/biomedicines11123275.
- [15] ABELA G S, KATKOORI V R, PATHAK D R, et al. Cholesterol crystals induce mechanical trauma, inflammation, and neo-vascularization in solid cancers as in atherosclerosis[J]. *Am Heart J Plus*, 2023, 35 : 100317. DOI: 10.1016/j.ahjo.2023.100317.
- [16] SLEPZOF A, BELYAEVA S, NAZARENKO M. Low T-cell content associated with high rate of neovascularization in atherosclerosis of carotid arteries[J]. *Atherosclerosis*, 2023, 379 : S26. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.132.
- [17] TING K K Y, YU P, IYAYI M, et al. Oxidized low-density lipoprotein accumulation in macrophages impairs lipopolysaccharide-induced activation of AKT2, ATP citrate lyase, acetyl-coenzyme A production, and inflammatory gene H3K27 acetylation[J]. *Immunohorizons*, 2024, 8 (1): 57-73. DOI: 10.4049/immunohorizons.2300101.
- [18] KARUNAKARAN D, GEOFFRION M, WEI L, et al. Targeting macrophage necroptosis for therapeutic and diagnostic interventions in atherosclerosis[J]. *Sci Adv*, 2016, 2 (7): e1600224. DOI: 10.1126/sciadv.1600224.
- [19] 丁恩慈, 陆东燕, 魏利娟, 等. 动脉粥样硬化易损斑块无创检测的分子影像研究进展[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2022, 20 (12): 184-185, 187. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2022.12.068.
DING E C, LU D Y, WEI L J, et al. The progress of molecular imaging in non-invasive detection of atherosclerotic vulnerable

- plaque[J]. Chin J CT MRI, 2022, 20(12): 184-185, 187. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2022.12.068.
- [20] 高晓宇, 王文萍. 基于“血脉癥积”理论探讨动脉粥样硬化与肿瘤的关系[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(9): 141-145. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2022.09.031.
- GAO X Y, WANG W P. Exploration of the relationship between atherosclerosis and cancer based on the theory of “gynecologic abdominal lumps arise from vessels” [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2022, 24(9): 141-145. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2022.09.031.
- [21] LANGER H, SCHÖNBERGER T, BIGALKE B, et al. Where is the trace? Molecular imaging of vulnerable atherosclerotic plaques[J]. Semin Thromb Hemost, 2007, 33(2): 151-158. DOI: 10.1055/s-2007-969028.
- [22] 胡晓华, 胥义周, 白正林, 等. 巨噬细胞靶向的纳米载药平台治疗 RA 滑膜炎研究新进展[J]. 新医学, 2024, 55(2): 101-105. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.02.005.
- HU W H, XU Y Z, BAI Z L, et al. Recent advances in macrophage-targeted nanoparticle drug delivery platforms for treating synovitis in rheumatoid arthritis[J]. J New Med, 2024, 55(2): 101-105. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.02.005.
- [23] CHEN J, ZHANG X, MILLICAN R, et al. Recent advances in nanomaterials for therapy and diagnosis for atherosclerosis[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 170: 142-199. DOI: 10.1016/j.addr.2021.01.005.
- [24] 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 Healthc Mater, 2020, 9(16): e2000336. DOI: 10.1002/adhm.202000336.
- [25] SHI C, XIE H, MA Y, et al. Nanoscale technologies in highly sensitive diagnosis of cardiovascular diseases[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2020, 8: 531. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00531.
- [26] 姚杏红, 邱艳, 曾焯, 等. 动脉粥样硬化斑块钙化机制的研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2020, 47(7): 574-581. DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0039.
- YAO X H, QIU Y, ZENG Y, et al. Recent advances in calcification mechanism of atherosclerotic plaque[J]. Prog Biochem Biophys, 2020, 47(7): 574-581. DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0039.
- [27] 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. DOI: 10.1038/nm1571.
- [28] 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. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.09.025.
- [29] KHADEMI S, SARKAR S, SHAKERI-ZADEH A, et al. Targeted gold nanoparticles enable molecular CT imaging of head and neck cancer: an *in vivo* study[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2019, 114: 105554. DOI: 10.1016/j.biocel.2019.06.002.
- [30] VEDHANAYAGAM M, NAIR B U, SREERAM K J. Effect of functionalized gold nanoparticle on collagen stabilization for tissue engineering application[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 123: 1211-1220. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.11.179.
- [31] CORMODE D P, SKAJAA T, VAN SCHOONEVELD M M, et al. Nanocrystal core high-density lipoproteins: a multimodality contrast agent platform[J]. Nano Lett, 2008, 8(11): 3715-3723. DOI: 10.1021/nl801958b.
- [32] CORMODE D P, ROESSLE E, THRAN A, et al. Atherosclerotic plaque composition: analysis with multicolor CT and targeted gold nanoparticles[J]. Radiology, 2010, 256(3): 774-782. DOI: 10.1148/radiol.10092473.
- [33] SI-MOHAMED S A, SIGOVAN M, HSU J C, et al. In vivo molecular K-edge imaging of atherosclerotic plaque using photon-counting CT[J]. Radiology, 2021, 300(1): 98-107. DOI: 10.1148/radiol.2021203968.
- [34] GONG Y, CAO C, GUO Y, et al. Quantification of intracranial arterial stenotic degree evaluated by high-resolution vessel wall imaging and time-of-flight MR angiography: reproducibility, and diagnostic agreement with DSA[J]. Eur Radiol, 2021, 31(8): 5479-5489. DOI: 10.1007/s00330-021-07719-x.
- [35] THOMAS K E, FOTAKI A, BOTNAR R M, et al. Imaging methods: magnetic resonance imaging[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2023, 16(1): e014068. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.122.014068.
- [36] CASPANI S, MAGALHÃES R, ARAÚJO J P, et al. Magnetic nanomaterials as contrast agents for MRI[J]. Materials(Basel), 2020, 13(11): 2586. DOI: 10.3390/ma13112586.
- [37] RAMIREZ-CARRACEDO R, TESORO L, HERNANDEZ I, et al. Non-invasive detection of extracellular matrix metalloproteinase inducer EMMPRIN, a new therapeutic target against atherosclerosis, inhibited by endothelial nitric oxide[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10): 3248. DOI: 10.3390/ijms19103248.
- [38] 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. DOI: 10.1021/acsnano.7b07720.
- [39] SATO H, FUJIMOTO S, KOGURE Y, et al. Feasibility of macrophage plaque imaging using novel ultrasmall superparamagnetic iron oxide in dual energy CT[J]. Eur J Radiol Open, 2018, 5: 87-91. DOI: 10.1016/j.ejro.2018.05.003.
- [40] LI Y, PAN Y, WU X, et al. Dual-modality imaging of atherosclerotic plaques using ultrasmall superparamagnetic iron oxide labeled with rhodamine[J]. Nanomedicine(Lond), 2019, 14(15): 1935-1944. DOI: 10.2217/nmm-2019-0062.
- [41] 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. DOI: 10.1039/C9RA10509C.
- [42] 马晓菊. AV 纳米微泡靶向凋亡巨噬细胞抑制组织因子表达对动脉粥样硬化易损斑块影响实验研究[D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2021.

- MA X J. Experimental study on the effect of AV nanobubbles on atherosclerotic vulnerable plaques by targeting apoptotic macrophages to inhibit tissue factor expression [D]. Xi'an: Chinese People's Liberation Army Air Force Military Medical University, 2021.
- [43] 魏求哲. 组织因子靶向性磁性纳米探针动脉粥样硬化斑块检测研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- WEI Q Z. Improved *in vivo* detection of atherosclerotic plaques with a tissue factor-targeting magnetic nano probe [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2019.
- [44] 朱德建, 韩瑶瑶, 吴利生, 等. 易损斑块的诊断进展 [J]. 辽宁医学杂志, 2020, 34 (6): 54-59.
- ZHU D J, HAN Y Y, WU L S, et al. Advances in the diagnosis of vulnerable plaques [J]. Med J Liaoning, 2020, 34 (6): 54-59.
- [45] 丁恩慈, 陆东燕, 魏利娟, 等. ^{18}F -NaF 及 ^{18}F -FDG PET/CT 显像对动脉粥样硬化易损斑块的诊断价值 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(11): 170-173. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2022.11.062.
- DING E C, LU D Y, WEI L J, et al. The diagnostic value of ^{18}F -NaF and ^{18}F -FDG PET/CT imaging in atherosclerotic vulnerable plaque [J]. Chin J CT MRI, 2022, 20 (11): 170-173. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2022.11.062.
- [46] TARKIN J M, JOSHI F R, EVANS N R, et al. Detection of atherosclerotic inflammation by ^{68}Ga -DOTATATE PET compared to ^{18}F FDG PET imaging [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69 (14): 1774-1791. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.060.
- [47] HYAFIL F, PELISEK J, LAITINEN I, et al. Imaging the cytokine receptor CXCR4 in atherosclerotic plaques with the radiotracer ^{68}Ga -pentixafor for PET [J]. J Nucl Med, 2017, 58 (3): 499-506. DOI: 10.2967/jnumed.116.179663.
- [48] BALAJI V, SONG T A, MALEKZADEH M, et al. Artificial intelligence for PET and SPECT image enhancement [J]. J Nucl Med, 2024, 65 (1): 4-12. DOI: 10.2967/jnumed.122.265000.
- [49] LIAN S, YANG L, FENG Q, et al. Folate-receptor positive circulating tumor cell is a potential diagnostic marker of prostate cancer [J]. Front Oncol, 2021, 11: 708214. DOI: 10.3389/fonc.2021.708214.
- [50] AYALA-LÓPEZ W, XIA W, VARGHESE B, et al. Imaging of atherosclerosis in apolipoprotein e knockout mice: targeting of a folate-conjugated radiopharmaceutical to activated macrophages [J]. J Nucl Med, 2010, 51 (5): 768-774.
- [51] SILVOLA J M U, LI X G, VIRTA J, et al. Aluminum fluoride-18 labeled folate enables *in vivo* detection of atherosclerotic plaque inflammation by positron emission tomography [J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 9720. DOI: 10.1038/s41598-018-27618-4.
- [52] GUO Z, YANG L, CHEN M, et al. Molecular imaging of advanced atherosclerotic plaques with folate receptor-targeted 2D nanoprobes [J]. Nano Res, 2020, 13 (1): 173-182. DOI: 10.1007/s12274-019-2592-4.
- [53] BELDMAN T J, SENDERS M L, ALAARG A, et al. Hyaluronan nanoparticles selectively target plaque-associated macrophages and improve plaque stability in atherosclerosis [J]. ACS Nano, 2017, 11 (6): 5785-5799. DOI: 10.1021/acsnano.7b01385.
- [54] LIANG M, TAN H, ZHOU J, et al. Bioengineered H-ferritin nanocages for quantitative imaging of vulnerable plaques in atherosclerosis. ACS Nano, 2018, 12 (9): 9300-9308. DOI: 10.1021/acsnano.8b04158.
- [55] ALPHANDÉRY E. Nanomaterials as ultrasound theragnostic tools for heart disease treatment/diagnosis [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (3): 1683. DOI: 10.3390/ijms23031683.
- [56] HO Y J, HUANG C C, FAN C H, et al. Ultrasonic technologies in imaging and drug delivery [J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78 (17/18): 6119-6141. DOI: 10.1007/s00018-021-03904-9.
- [57] JANSEN K, VAN DER STEEN A F, WU M, et al. Spectroscopic intravascular photoacoustic imaging of lipids in atherosclerosis [J]. J Biomed Opt, 2014, 19 (2): 026006. DOI: 10.1117/1.JBO.19.2.026006.
- [58] KAUFMANN B A, CARR C L, BELCIK J T, et al. Molecular imaging of the initial inflammatory response in atherosclerosis: implications for early detection of disease [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30 (1): 54-59. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.196386.
- [59] LIU H, WANG X, TAN K B, et al. Molecular imaging of vulnerable plaques in rabbits using contrast-enhanced ultrasound targeting to vascular endothelial growth factor receptor-2 [J]. J Clin Ultrasound, 2011, 39 (2): 83-90. DOI: 10.1002/jcu.20759.
- [60] LU Y, WEI J, SHAO Q, et al. Assessment of atherosclerotic plaques in the rabbit abdominal aorta with interleukin-8 monoclonal antibody-targeted ultrasound microbubbles [J]. Mol Biol Rep, 2013, 40 (4): 3083-3092. DOI: 10.1007/s11033-012-2382-5.
- [61] MA X, WANG J, LI Z, et al. Early assessment of atherosclerotic lesions and vulnerable plaques *in vivo* by targeting apoptotic macrophages with AV nanobubbles. Int J Nanomedicine, 2022, 17: 4933-4946. doi: 10.2147/IJN.S382738.
- [62] 郭胜存. 超声分子成像靶向活化血小板上的糖蛋白 IIb/IIIa 受体评价动脉粥样硬化易损斑块 [D]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- GUO S C. Evaluation of atherosclerotic vulnerable plaques with ultrasound molecular imaging of glycoprotein IIb/IIIa receptor on activated platelets [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2016.
- [63] HU Z, CHEN W H, TIAN J, et al. NIRF nanoprobes for cancer molecular imaging: approaching clinic [J]. Trends Mol Med, 2020, 26 (5): 469-482. DOI: 10.1016/j.molmed.2020.02.003.
- [64] 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. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.03.025.
- [65] KIM J B, PARK K, RYU J, et al. Intravascular optical imaging of high-risk plaques *in vivo* by targeting macrophage mannose receptors [J]. Sci Rep, 2016, 6: 22608. DOI: 10.1038/srep22608.

- [66] QIAO R, QIAO H, ZHANG Y, et al. Molecular imaging of vulnerable atherosclerotic plaques *in vivo* with osteopontin-specific upconversion nanoprobes. *ACS Nano*, 2017, 11 (2): 1816-1825. DOI: 10.1021/acsnano.6b07842.
- [67] WANG Z, WANG X, WAN J B, et al. Optical imaging in the second near infrared window for vascular bioimaging[J]. *Small*, 2021, 17 (43): e2103780. DOI: 10.1002/sml.202103780.
- [68] ZHANG L, XUE S, REN F, et al. An atherosclerotic plaque-targeted single-chain antibody for MR/NIR-II imaging of atherosclerosis and anti-atherosclerosis therapy[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19 (1): 296. DOI: 10.1186/s12951-021-01047-4.
- [69] WANG Y, HU Y, YE D. Activatable multimodal probes for *in vivo* imaging and theranostics[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2022, 61 (50): e202209512. DOI: 10.1002/anie.202209512.
- [70] 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. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.08.048.
- [71] 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. DOI: 10.1021/am508118x.
- [72] SUN S K, DONG L X, CAO Y, et al. Fabrication of multifunctional Gd₂O₃/Au hybrid nanoprobe via a one-step approach for near-infrared fluorescence and magnetic resonance multimodal imaging *in vivo*[J]. *Anal Chem*, 2013, 85 (17): 8436-8441. DOI: 10.1021/ac401879y.
- [73] 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. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119378.
- [74] YAO J, YANG Z, HUANG L, et al. Low-intensity focused ultrasound-responsive ferrite-encapsulated nanoparticles for atherosclerotic plaque neovascularization theranostics[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8 (19): e2100850. DOI: 10.1002/advs.202100850.
- [75] SU C, LIU Y, LI R, et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of the biomaterials used in Nanocarrier drug delivery systems[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 143: 97-114. DOI: 10.1016/j.addr.2019.06.008.
- [76] ZHANG A, MENG K, LIU Y, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of nanocarriers *in vivo* and their influences[J]. *Adv Colloid Interfac*, 2020, 284: 102261. DOI: 10.1016/j.cis.2020.102261.
- [77] ZHANG C, MOONSHI S S, WANG W, et al. High F-content perfluoropolyether-based nanoparticles for targeted detection of breast cancer by ¹⁹F magnetic resonance and optical imaging[J]. *ACS Nano*, 2018, 12 (9): 9162-9176. DOI: 10.1021/acsnano.8b03726.
- [78] ZHANG Y N, POON W, TAVARES A J, et al. Nanoparticle-liver interactions: cellular uptake and hepatobiliary elimination[J]. *J Control Release*, 2016, 240: 332-348. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.01.020.

(责任编辑: 杨江瑜)