

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2025.03.018

## 无机纳米材料用于动脉粥样硬化的诊断和治疗

周艺彤<sup>1</sup> 综述 王冠男<sup>2</sup> 审校

(<sup>1</sup> 沈阳医学院基础医学院; <sup>2</sup> 沈阳医学院药学院沈阳市医药分子诊疗探针重点实验室, 沈阳 110034)

**摘要** 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)在世界范围内越来越普遍,其相关疾病已成为导致死亡的主要原因之一。目前 AS 的临床治疗方法主要包含药物治疗和手术治疗。药物治疗(如他汀类药物等)可能会引起肝功能损害、消化道出血、肌肉不适、心律失常等不良反应。手术治疗(如内膜剥脱术、球囊扩张术或支架植入术等)还可能致术后狭窄等预后问题。因此,早发现、早诊断、早治疗应该是 AS 首要的关注策略。近些年来,无机纳米材料由于其独特的性质(例如超顺磁性、光响应性、小尺寸效应等)引起了研究人员的广泛关注,并被认为是开发改进 AS 治疗策略的关键。因此,本综述将近些年来用于成像和治疗 AS 的无机纳米材料进行了分类总结。

**关键词** 无机纳米材料;动脉粥样硬化;诊断;治疗

**中图分类号**:R318 **文献标识码**:B **文章编号**:1000-9760(2025)06-273-06

### Inorganic nanomaterials for diagnosis and treatment of atherosclerosis

ZHOU Yitong<sup>1</sup>, WANG Guannan<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> School of Basic Medicine; <sup>2</sup> Shenyang Key Laboratory of Medical Molecular Theranostic Probes in School of Pharmacy, Shenyang Medical College, Shenyang 110034, China)

**Abstract:** Atherosclerosis (AS) is becoming increasingly prevalent worldwide, with related diseases now a leading cause of death. Current clinical treatment methods for AS mainly include drug treatment and surgical treatment. Drug therapy (such as statins) may lead to adverse reactions like liver damage, gastrointestinal bleeding, muscle discomfort, and arrhythmias. Surgical treatments (such as endarterectomy, angioplasty, or stent implantation) may also result in post-operative restenosis and other prognosis issues. Therefore, early detection, diagnosis, and treatment should be the primary focus for atherosclerosis. In recent years, inorganic nanomaterials have garnered significant attention from researchers due to their unique properties (eg, superparamagnetism, photoresponsiveness, small size effects) and are considered crucial for developing improved strategies for atherosclerosis treatment. Hence, this review categorizes and summarizes the use of inorganic nanomaterials for imaging and treating AS in recent years.

**Keywords:** Inorganic nanomaterials; Atherosclerosis; Diagnosis; Therapy

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种以血管组织脂质沉积为特征的慢性疾病。据美国国家卫生研究院统计,每年约有 1760 万人死于 AS 导致的心血管疾病,占全球死亡人数的 31%<sup>[1]</sup>。随着 AS 进展,冠状动脉管壁内斑块积聚限制了血液流向重要器官甚至引起一些急性并发症,如中风、心肌梗死等疾病。因此,早发现、早诊断、早治疗是 AS 首要的关注策略。现有临床治疗分药物与手术,药物长期服用有肝功能损害等不良反应,手术要考虑生命体征和预后。诊断筛查方法常无法在疾病表现前确诊。常用成像

方式信息有限。所以,亟需开发高效治疗和检测方法,以减少患者不良反应、提升生活质量。得益于纳米技术的快速发展,基于无机纳米材料的药物和造影剂在抗 AS 领域中受到广泛关注<sup>[2]</sup>。本综述将近些年来用于诊断和治疗 AS 的无机纳米材料进行了分类总结。

### 1 无机纳米材料

纳米材料具有较高的比表面积,可以将治疗药物和诊断物质(成像/造影剂)与纳米材料进行结合,此外它们还可以通过修饰相应的配体来提高纳米材料的靶向能力。其次,纳米材料具有非常小的尺寸,使它们很容易穿透各种生物屏障。因此,他们可以作为载体,将治疗或诊断物质递送

[基金项目] 沈阳医学院高层次人才引进(310010029009)

[通信作者] 王冠男, Email: chemwangguannan@126.com

到目标位置<sup>[3]</sup>。基于纳米材料的以上特点,其在 AS 诊疗领域中具有广阔的前景。其中无机纳米材料(如  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 、Au、CuS 以及碳纳米材料等)由于其独特的性质(例如,超顺磁性、光响应性、小尺寸效应、出色的载药性能等)可用作显影剂和治疗剂。无机纳米材料成像在一些方面优于传统成像模式。在成像分辨率上,无机纳米材料尺寸通常为纳米级别,能进入细胞内部对微观结构成像,而 CT 分辨率一般在毫米级别,超声在几百微米左右。同时,许多无机纳米材料具备多模态成像潜力,可结合不同成像方式的优势来提高分辨率和准确性,CT 和超声成像模式相对单一。在成像对比度方面,无机纳米材料可通过表面修饰与生物标志物结合,产生强烈信号形成鲜明对比,其成像信号还可调节,而 CT 和超声成像信号调节范围较窄。得益于无机纳米材料的上述特点,使其在 AS 诊疗领域中,受到研究人员的青睐。目前用于 AS 的无机纳米材料,主要分为金属基纳米材料、金属化合物纳米材料、碳纳米材料和硅纳米材料等。

## 2 无机纳米材料在 AS 诊断和治疗中的应用

### 2.1 金属纳米材料

近几年来,金属纳米材料在生物医学领域的应用备受关注,尤其在 AS 的诊断和成像方面具有巨大潜力。金、铂和钯等金属纳米材料因其优异的理化性质,在 AS 的诊断和成像中具有独特的优势。

金纳米材料(AuNP)是目前纳米医学领域中应用最广泛的金属纳米材料,具有形状和尺寸可控(如金纳米棒、金纳米片以及金纳米颗粒)、生物相容性高等优点。由于表面等离子体共振效应(SPR)的存在,其在可见光和近红外区域具有显著的吸收特性,所以基于 AuNPs 的光学成像技术引起了科研人员的广泛关注。如 Calvert 等<sup>[4]</sup>将小金纳米材料聚集成簇(AuSC)作为血管内光学相干断层扫描(IV-OCT)分子成像对比剂。该材料通过等离子体耦合和聚集效应提高散射效率,以适应 IV-OCT 的波长需求,并能靶向血管内皮的 P-选择素,使材料能够在血管炎症区域聚集,局部成像对比度显著提高。目前 IV-OCT 主要用于解剖成像以观察 AS 斑块形态,但缺乏能够实时检测血管炎症等分子标记的造影剂,这限制了其早期诊断的应用。该材料的出现,有望实现 AS 早期的 IV-OCT 成像<sup>[4]</sup>。此外, Cai 等<sup>[5]</sup>利用功能性纳米探针技术平台,结合 AS 斑块独特的泡沫细胞骨桥蛋白(osteopontin, OPN)高表达的病理微环境特点,设计合成的 OPN 特异性纳米探针 OPN Ab-Au/FeNiPO<sub>4</sub>@ICG 纳米探针。该探针具有多光谱光声断层扫描/计算机断层扫描(multispectral photoacoustic tomography/computed tomography, MSOT/CT)双模态成像性能,不仅能实现对颈动脉和主动脉弓处斑块的 3D 可视化,而且其 MSOT 信号与斑块易损风险高度相关,可对 AS 斑块的易损性进行预测,实现了对 AS 斑块的解剖学成像与分子功能成像<sup>[5]</sup>。

钯基(Pd 基)纳米材料因其独特的光学性能,出色的生物相容性和在生理环境中的高稳定性使其在生物医学领域

中显示出了巨大的潜力。最近,贵金属 Pd 基纳米酶由于其高生物相容性和强抗氧化活性受到广泛关注。如 Hu 等<sup>[6]</sup>选择将  $\text{H}_2$  嵌入到 Pd 纳米酶晶格中,增强了所设计的 Pd 基纳米酶的抗氧化和抗炎活性,缓解了  $\text{H}_2$  由于组织穿透能力强和水溶液中溶解度低导致其治疗效果差的问题。并在合成过程中添加  $\text{Fe}^{2+}$ ,进一步制备了 PdH 基金属纳米酶的特殊四足针状结构,赋予其额外的自噬能力,协同发挥最佳的抗 AS 作用,不仅为延缓 AS 的发展提供了新方法,同时也揭示了纳米结构形态可以影响巨噬细胞自噬。此外, Xu 等<sup>[7]</sup>开发了一种由透明质酸修饰的负载苦豆碱的钯八面体纳米酶(Pd@HA/ALO),通过协同清除 ROS 和下调环氧化酶-2 来诱导巨噬细胞极化,从而减轻 AS。由于透明质酸的靶向作用,合成的纳米酶可以在 AS 斑块中富集并发挥抗氧化作用清除 ROS。近红外触发释放的苦豆碱抑制环氧化酶-2 的表达,发挥抗炎作用,从而达到治疗 AS 的目的。

铂(Pt)纳米材料具有类超氧化物歧化酶(SOD)和类过氧化氢酶(CAT)的催化活性,可以降低炎症部位的 ROS 水平,因此在治疗 AS 的领域中引起了研究人员的广泛关注。但单独使用 Pt-NPs 会导致氧水平升高,过高的氧分压甚至会导致 LDL 氧化为 oxLDL,从而引起斑块积累。由于二氧化铈纳米材料能够有效处理高  $\text{O}_2$  水平,避免 oxLDL 的产生。Wang 等<sup>[8]</sup>设计了一种负载替格瑞洛和聚乙二醇(PEG)化的树莓状铂(Pt)和铈(Ce)双金属纳米结构(PtCe NRs)通过协同抑制泡沫细胞和抗血小板聚集来削弱斑块,用于 AS 治疗。此外, Yang 等<sup>[9]</sup>开发了一种将 37pA 肽嵌入 Pt 的脂质纳米材料(37pA-PtLNPs),并通过其酶促能力减少斑块内的 ROS,此外还负载肿瘤坏死因子相关因子 6 的抑制剂,组成了一个巨噬细胞靶向纳米系统,实现了抑制剂和 Pt-NPs 的靶向递送。该纳米材料通过减少斑块内的 ROS,降低氧化应激和抑制促炎细胞因子的释放来实现对 AS 炎症免疫反应的调节。

### 2.2 金属化合物纳米材料

金属化合物纳米材料与金属纳米材料相比,具有理化性质可控、生物分布广泛以及更强的生物活性等优点,其中氧化铁、二氧化钛、硫化铜以及四硫化三铁纳米材料得益于优异的磁学特性、良好的光热转换效率和高生物相容性,被广泛研究和应用于 AS 的成像和治疗监测中。

氧化铁纳米材料(IONPs)是一类重要的磁性纳米材料,包括磁铁矿( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )、赤铁矿( $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ )、磁赤铁矿( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ )和混合铁氧体等。由于其超顺磁性、高生物相容性和独特的催化特性,IONPs 已成为一种很有前途的诊断和治疗剂,应用于多种疾病的治疗。在医学影像领域,IONPs 作为 MRI 造影剂已被广泛研究。它们可以通过改变周围组织中氢质子的弛豫特性来调节信号强度,从而增强组织分化和对比度<sup>[10]</sup>。Muñoz-Hernando 等<sup>[11]</sup>制备了以鞘磷脂(SPH)分子稳定的疏水性氧化铁纳米颗粒(IONPs)为核心的鞘磷脂氧化铁纳米胶束(SPHIONMs)。由于 AS 斑块内

含有大量的分泌型神经鞘髓磷脂酶 (SMase), 因此该探针对于 AS 斑块具有高度敏感性, 所以荧光、磁共振成像和电子显微镜显示该探针在斑块内高度聚集。同时该探针测量的弛豫效率表明在 T<sub>2</sub> 加权 MRI 上产生对比的能力保持不变。这些发现证实了可以应用 SMase 将纳米探针保留在斑块内, 从而为未来的治疗干预开辟了可能性。低剪切应力 (LSS) 被认为是导致慢性炎症并进一步诱发 AS 发生和发展的重要因素。在此基础上, Lin 等<sup>[12]</sup> 开发了一种具有磁性和抗体双重靶向作用的 US 引导的治疗性高分子纳米气泡, 该纳米气泡由 PLGA (聚乳酸-羟基乙酸共聚物)、R406 (抗炎药物)、Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (提供磁性) 和生物素-VCAM-1 (提供抗体靶向性) 组成, 并采用双乳化法和生物素-亲和素桥接法构成。在外部磁场和抗体的联合靶向作用下, 药物治疗 NBs 能有效地聚集在 LSS 引起的炎症区域。通过应用超声, 纳米气泡可被选择性破坏, 然后将负载的药物在靶点处快速释放, 达到治疗 AS 的目的。

当二氧化钛 (TiO<sub>2</sub>) 纳米材料与光热、声动力和近红外光 (NIR) 疗法协同作用时, 可以显示出巨大的治疗潜力。TiO<sub>2</sub> NP 在生物医学领域中, 已经被证明了具有良好的生物相容性和化学稳定性。如 Dai 等采用了一种温和的光疗策略, 通过将透明质酸和卟啉负载到黑色 TiO<sub>2</sub> 纳米材料上作为光敏剂, 制备了允许光热治疗 (PTT) 并靶向泡沫细胞的纳米探针, 该探针在近红外光照射后可以将局部温度升高到相对温和的水平 (44.5°C) 来避免 AS 病变部位中细胞凋亡数目增加导致斑块破裂。并实现了在不杀死泡沫细胞的情况下降低细胞内脂质水平<sup>[13]</sup>。此外, Cao 等<sup>[14]</sup> 设计了一种透明质酸 (HA) 和 PEG 修饰的 CuS/TiO<sub>2</sub> 异质结构纳米片 (HA-HNSs) 作为一种有效的声动力/光热剂, 用于早期 AS 斑块的治疗。HA-HNSs 在体内和体外的近红外二区 (NIR-II) 窗口均表现出良好的声动力学性能 (SDT) 和光热性能 (PTT), 低强度 SDT 和轻度 PTT 在体外诱导促炎巨噬细胞凋亡方面显示出协同作用。在早期 AS 斑块小鼠模型中, 基于 SDT 和 PTT 的协同疗法通过消融病变巨噬细胞和减轻炎症显著抑制 AS 斑块的进展。

硫化铜 (CuS) 具有吸收近红外光的特征, 与金纳米结构和碳纳米管中基于 SPR 的光吸收不同, CuSNPs 的 NIR 吸收来源于 Cu<sup>2+</sup> 离子的 d-d 跃迁, 在体内配制或递送时不受溶剂或周围环境的影响。最近, 一些研究表明辣椒素激活的温敏性阳离子通道瞬时受体电位香草素亚家族 1 (TRPV1) 被发现可通过诱导氧化型低密度脂蛋白 (oxLDL) 处理的血管平滑肌细胞 (VSMCs) 自噬来抑制泡沫细胞的形成。但直接使用辣椒素作为 TRPV1 激动剂在临床应用中受到其毒副作用的限制, 如皮肤刺激和持续性脱敏等。因此, Gao 等<sup>[15]</sup> 通过利用近红外光将硫化铜 (CuS) 纳米颗粒与靶向 TRPV1 的抗体偶联, 作为 VSMCs 中 TRPV1 信号传导的光热开关, 可与 VSMCs 质膜上的 TRPV1 特异性结合。在照射后, 局部温度升高导致热敏性 TRPV1 通道开放并引起

Ca<sup>2+</sup> 内流。细胞内 Ca<sup>2+</sup> 增加激活自噬, 使 ATP 结合盒转运体 A1 (ABCA1) 介导的胆固醇流出增多, 减少了 oxLDL 处理中的 VSMCs 中的脂质积累和泡沫细胞形成。在体内, CuS-TRPV1 可以对高脂饮食喂养的 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠的心脏脉管系统进行光声成像, 并减少脂质储存和斑块形成, 且无明显的长期毒性<sup>[15]</sup>。

Fe<sub>3</sub>S<sub>4</sub> NPs 具有良好的光热转换效率、磁学性能以及 T<sub>2</sub> 加权磁共振成像性能。Liu 等<sup>[16]</sup> 将磁热疗 (MHT) 和光热疗 (PTT) 结合起来, 合成了 Fe<sub>3</sub>S<sub>4</sub> NPs。利用其固有的优势, 克服各自的局限性, 在目标部位产生累积热量。在体外实验中 Fe<sub>3</sub>S<sub>4</sub> NPs 展现出了优越的生物相容性和良好的 T<sub>2</sub> 加权的 MRI 特性, 并且可以在降低激光功率和降低磁场频率的情况下有效地消融炎症巨噬细胞。将该纳米粒子静脉注射到 AS 小鼠体内, 结果表明光热治疗和磁热疗的联合治疗可以有效地清除炎症巨噬细胞, 进一步抑制 AS 的发展<sup>[16]</sup>。

### 2.3 碳、硅纳米材料

碳 (C) 纳米材料如碳纳米管 (CNTs)、石墨烯、碳点等, 具有良好的生物相容性和高比表面积等性质。此外, 特殊设计的碳点还具有荧光特性和类酶活性。因此, 在纳米医学和生物医学领域中碳纳米材料得到了越来越广泛的应用。硅 (Si) 纳米材料中二氧化硅纳米材料 (MSNs) 由于具有较大的多孔面积和较小的尺寸, 已被广泛用于递送治疗药物 (如小分子药物等) 和诊断造影剂, 在 AS 诊疗领域中, 展现出了巨大潜力。因此, 在这一部分中, 我们主要介绍了 MSNs。

单壁碳纳米管 (SWCNTs) 是零维富勒烯分子的一维类似物, 在药物递送方面具有潜在的应用价值, 并且具有可生物降解的特性。碳纳米管被证实了能够对小鼠血液循环系统中的 Ly-6Chi 单核细胞具有前所未有的选择性靶向作用, 且不被其他外周血细胞摄取。由于在 AS 病变部位, Ly-6Chi 单核细胞及其产生的泡沫样巨噬细胞, 被认为是 AS 炎症反应的关键成分<sup>[17]</sup>, 因此应用碳纳米管选择性靶向 Ly-6Chi 单核细胞和泡沫巨噬细胞有望能更准确、更特异地对可能易破裂的炎症 AS 斑块进行生物成像和药物递送。如 Gifani 等<sup>[18]</sup> 将经 PEG 修饰的靶向 Ly-6Chi 单核细胞的 SWCNTs 作为造影剂与光声成像 (PAI) 相结合, 并在模拟人类易损斑块的小鼠模型中对炎症斑块进行了精确和特异性成像。此外, Flores 等<sup>[19]</sup> 采用了经 PEG 修饰的 SWCNTs 并负载能够阻断 CD47-SIRPα 信号轴的化学抑制剂。该纳米材料能够在特定的白细胞亚群 Ly-6Chi 单核细胞中积累并释放药物, 从而对 CD47-SIRPα-SHP-1 轴引起的斑块进行特异性调节, 来促进斑块中病变细胞的清除并最大程度地降低药物在体内对其他部位产生的副作用。

石墨烯 (Graphene) 是一种碳的同素异形体, 由单层 sp<sup>2</sup> 杂化的碳原子排列形成蜂窝状晶格, 具有超高的比表面积和良好的生物相容性。其中氧化石墨烯, 是一种众所周知的石墨烯衍生物, 由于含有丰富的含氧官能团和 sp<sup>3</sup> 杂化

的 C 原子,因此,可作为一种高效的药物递送系统。这主要是由于其具有较大的表面积,可以通过更强的  $\pi$ - $\pi$  相互作用增加材料与药物的结合能力,来提高载药效率。如 Yadav 等<sup>[20]</sup>合成了一种氧化石墨烯-明胶(GO-Gel)纳米片,它将 GO 偶联在 Gel 基质中,使材料在水介质中具有优异的分散性和出色的稳定性。随后将药物阿伐他汀(ATR)负载到 GO-Gel 上,得到 GO-Gel-ATR 纳米复合材料,用于治疗 AS 性血管疾病。由于斑块内环境的 PH 为 6.8,所合成的纳米复合材料在 PH=6.8 时显示出了持续且累积释放的特性,大大提高了其用效效率<sup>[20]</sup>。此外,You 等<sup>[21]</sup>以氧化石墨烯量子点(GOQDs)为纳米载体负载 ATR,得到 AT@GP,并用仿生膜包裹和 HA 修饰,以提高 ATR@GP 在血液循环过程中的免疫逃逸能力和在病变部位的靶向性。AS 斑块的酸性环境促进了药物的释放,并在斑块内长期维持较高的药物浓度。HA-M@ATR@GP 通过减轻炎症和促进自噬分别抑制脂质内流和增加胆固醇外流。因此,该纳米材料具有抑制斑块形成的潜力。

碳点(C-Dots, CDs)可以定义为尺寸小于 10nm 的类球形碳颗粒(石墨碎片),并且能表现出丰富的光致发光(PL)和光电化学性质。迄今为止,CDs 已被证明具有许多独特的性质,如可调的 PL、低毒性以及生物相容性等。这些特性使 CDs 在生物成像、癌症治疗等领域具有广阔的应用前景。某些特殊设计的 CDs 还可以具有深红色荧光(FL)发射特性和重要的类酶活性。如 Chen 等<sup>[22]</sup>将能与泡沫细胞膜上的磷脂酰丝氨酸(PS)特异性结合的多肽 CLIKKPF 偶联到 CDs 上,制备了具有增强斑块积累的多功能纳米材料(命名为 pep-CDs),用于特异性靶向并治疗 AS。所制备的 pep-CDs 继承了 CDs 良好的 PA/FL 反应、高效的抗氧化、清除 ROS 能力以及类 SOD 活性,使通过 PA 和 FL 成像引导的 AS 在体外和体内可以进行精确的双模式治疗。随后的实验证明了 pep-CDs 可以通过特异性识别 PS 来与泡沫细胞结合<sup>[22]</sup>。此外,Shen 等<sup>[23]</sup>设计了一种具有 ROS 响应性药物释放和靶向给药的纳米胶束,用于 AS 的诊断和治疗。该纳米胶束由 ROS 刺激响应的两嵌段聚合物(PGMA-PEG)、能够实现双模态成像(MRI 和 FL)的探针  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @ $\text{SiO}_2$ -CDs 和辛伐他汀构成的。在富含 ROS 的 AS 斑块中,PGMA-PEG 中的草酰氯的二羰基可以响应高浓度的 ROS 而裂解,从而释放双模态探针和 Sim,最终实现斑块处的成像和治疗。

介孔二氧化硅纳米材料(MSN)具有大的比表面积和孔体积,可控的粒径和孔径和良好的生物相容性,所以被广泛用于递送亲水性和疏水性药物如多柔比星和西罗莫司等。基于 MSN 以上特点,Xu 等<sup>[24]</sup>设计了一种能够向 AS 斑块递送药物的介孔二氧化硅纳米材料命名为 FITC-VHP- $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @ $\text{SiO}_2$ ,并用多肽 VHPKQHR(Val-His-Pro-Lys-Gln-HisArg)进行修饰,以增加其对 AS 的靶向能力,与此同时将铁纳米材料添加到介孔硅中用于 MRI,来验证该纳米材料

靶向 AS 的能力。随后的体外细胞实验、体外荧光成像实验和体内 MRI 实验,证明了该纳米粒子能够成功靶向 AS 病变部位。此外 Pham 等<sup>[25]</sup>开发一种精确而特异的纳米递送系统 CD9-HMSN@RVS,将抗衰老药物 RVS 装载在 CD9 修饰的 MSN 中,该 MSN 被透明质酸(HA)、聚 L-赖氨酸盐酸盐和甲氧基聚乙二醇-聚(L-谷氨酸钠盐)包覆。由于 HA 锚定壳的中间覆盖物可以被透明质酸酶削弱,因此当 HA 涂层解离,就可以在细胞外释放 CD9 单克隆抗体(mAb),使纳米材料被斑块摄取,与此同时释放 RVS,减少 ROS 产生,抑制 LDL 氧化,并下调促炎细胞因子如 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的分泌来延缓衰老泡沫巨噬细胞的发展。该纳米材料不仅可以将装载的药物特异性地运送到过表达 CD9 的 AS 斑块中,并且可以抑制 AS 中细胞衰老的进展。

#### 2.4 其他无机纳米材料

上述的无机纳米材料被广泛应用于 AS 的诊疗,但仍有一些不属于上述分类的无机纳米材料如超小无定形碳酸钙、磷酸钙、金属有机骨架以及普鲁士蓝等,具有良好的生物相容性、出色的载药性能以及较强的类酶活性等优点,并在 AS 诊疗领域中被广泛研究。

超小无定形碳酸钙(CC)纳米材料是形成生物碳酸钙的前体,生物碳酸钙是岩石、骨骼或外壳的主要成分,因此 CCNPs 具有良好的生物相容性。如 Martínez-Parra 等<sup>[26]</sup>开发了一种掺钆(Gd)的超小无定形碳酸钙 CCNPs 作为 MRI 造影剂,研究人员通过将该纳米探针进行表征,证明了经钆掺杂的纳米材料仍保持着无定形结构。此外,将三甘露糖配体和阿仑膦酸钠配体共价结合到这些 CCNPs 上,使纳米材料可以靶向炎症和微钙化部位,从而用于 AS 靶向成像的对比研究。阿仑膦酸钠配体对钙化的亲和力使纳米材料在 AS 斑块中随时间积累,导致 MRI 中的对比度噪声比信号显著增加<sup>[26]</sup>。

磷酸钙纳米材料,具有良好的生物相容性、生物可降解性以及与核酸和治疗药物(顺铂、卡铂、紫杉醇、吉非替尼、多柔比星等)结合的强亲和力,是一种很有前途的药物递送材料。由于在 AS 斑块内,血管平滑肌细胞(VSMCs)发生表型变化,从收缩表型转变为成骨或软骨表型。在这些成骨细胞样细胞产生骨基质蛋白并促进钙化过程中,常会导致磷酸钙沉积,因此磷酸钙对 AS 病变部位具有亲和力,所以可以采用磷酸钙纳米材料搭载药物作为先天药物递送锚来治疗 AS。如 Xiao 等<sup>[27]</sup>开发了一种负载西罗莫司(Rapamycin)的磷酸钙纳米颗粒(CaP@Rapa)球囊涂层。这种涂层在动脉中起到强效药物锚的作用,促进西罗莫司与斑块的黏附,从而提高西罗莫司的局部浓度。这种特异性确保了涂层能够深入渗透到 VSMC 中,利用 CaP@Rapa 内吞作用,从而显著抑制 VSMC 增殖和迁移<sup>[27]</sup>。

金属有机骨架材料(metal-organic frameworks, MOFs)是由金属基节点和有机桥连接体构筑而成,具有高度多孔结构和孔径可调性使其能够容纳高负荷的治疗剂和显像

剂,并广泛应用于 AS 的诊疗领域中。如 Liu 等<sup>[28]</sup>选择沸石咪唑酯骨架-8(ZIF-8)装载药物(anti-miR-155asa)作为纳米材料的“核”结构(AM@ZIF),然后在 AM@ZIF 纳米材料表面包覆中性粒细胞膜(NM),制备了具有“核-壳”结构的仿生纳米材料 AM@ZIF@NM。静脉注射该材料后,形成的仿生纳米材料可通过 NM 上的 CD18 与内皮细胞分泌的细胞间黏附分子-1(ICAM-1)相互作用,主动靶向 AS 病变中的内皮细胞,并将药物释放到内皮细胞细胞质中,从而延缓 AS 病变部位的炎症进展。

普鲁士蓝纳米材料(PBNPs)具有类 CAT 活性,可以减少细胞和组织内存在的 ROS。如 Liu 等<sup>[29]</sup>利用 PBNPs 这一优点,设计了一种用巨噬细胞膜包裹,并负载舒瑞伐他汀(RVS)的普鲁士蓝(PB)纳米材料(PRPNs)。用巨噬细胞膜来包裹,可以增强其靶向性,避免由于非靶向性导致的全身副作用。同时也能提高 RVS 的生物利用度和靶向能力,特别是针对高同型半胱氨酸血症(HHcy)诱导的 AS 相关的斑块病变。此外,Fu 等<sup>[30]</sup>选择了含有咪唑和双磷酸基团的唑来膦酸分子来辅助铈离子( $Ce^{3+}$ )的组装,制备了血小板膜包裹的功能化的铈-唑来膦酸纳米复合材料(CZ-NCS)并搭载 PBNPs,从而发挥高效的多酶活性实现协同治疗。所制备的纳米材料特异性地聚集在 AS 病变处,协同调节 ROS 水平和炎症反应,并有效地抑制了泡沫细胞的形成<sup>[30]</sup>。

### 3 小结与展望

在过去的几十年里,研究人员对 AS 病理生理机制的深入理解以及纳米材料和生物工程技术的快速发展有力地推动了 AS 诊疗策略的研究。但大部分无机纳米材料仍停留在实验阶段。一方面,无机纳米材料在体内的积累,可能会导致机体慢性炎症反应,甚至会引发机体免疫反应,因此调节机体免疫反应对于减少全身不良反应尤为重要。另一方面,无机纳米材料虽然在实验动物中的诊疗效果较好,但应用于人体后,却不一定能够展现出预期的诊疗效果,主要原因是由于动物模型通常是以与人类没有必然联系的方式进行基因操作而获得的;而在人体内,AS 通常以多基因遗传方式并结合环境因素发展而来的。

上述的这些问题在一定程度上对于无机纳米材料治疗 AS 的发展产生了阻力,但这些阻力也驱使着研究人员们进一步思考未来努力的方向,从多个维度来指导研究人员,进而推动着纳米技术的进一步发展,并促进纳米医学在 AS 诊疗领域中的发展和临床转化。此外 AS 作为一种在全球范围内广泛流行的慢性疾病,应给予重点关注,更加深入地了解其发病机制以及相应的潜在治疗靶点,有助于为 AS 衍生出更加完善的治疗体系。未来随着纳米医学相关的关键科学问题和技术挑战的攻破,以及纳米材料基于多学科领域的制备方法和评价措施的规范,使得纳米医学快速发展的同时能够为 AS 的诊断和治疗带来持续的创新。

随着纳米技术的发展以及我们对 AS 病理生理学机制

理解的更加深入,推动着无机纳米材料用于 AS 诊疗的发展。在现有的研究成果中,可以看出无机纳米材料在动脉粥样硬化的诊断和治疗领域存在着许多潜在优势,如超顺磁性、光响应性、小尺寸效应等。因此,无机纳米材料在 AS 的诊断和治疗领域中展现出了巨大的潜力。但是仍然需要更多的研究来解决其在临床应用中所面临的挑战,如毒性、代谢和长期效果等问题。因此,未来的研究需要进一步探讨无机纳米材料的安全性和有效性,以实现其在 AS 诊疗领域中的广泛应用。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

### 参考文献:

- [1] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2020, 141(9): e139-e596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Calvert ND, Baxter J, Torrens AA, et al. NIR-II scattering gold superclusters for intravascular optical coherence tomography molecular imaging [J]. *Nat Nanotechnol*, 2025, 20(2): 276-285. DOI: 10.1038/s41565-024-01802-2.
- [5] Cai J, Ge X, Lu S, et al. Au/FeNiPO<sub>4</sub>-based multiple spectra optoacoustic tomography/CT dual-mode nanoprobe for systemic screening of atherosclerotic vulnerable plaque [J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34(44): 2406192. DOI: 10.1002/adfm.202406192.
- [6] Hu R, Dai C, Dong C, et al. Living macrophage-delivered tetrapod PdH nanoenzyme for targeted atherosclerosis management by ROS scavenging, hydrogen anti-inflammation, and autophagy activation [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(10): 15959-15976. DOI: 10.1021/acsnano.2c03422.
- [7] Xu M, Ren C, Zhou Y, et al. Enhanced macrophage polarization induced by COX-2 inhibitor-loaded Pd octahedral nanozymes for treatment of atherosclerosis [J]. *Chinese Chem Lett*, 2023, 34(1): 107585. DOI: 10.1016/j.ccl.2022.06.008.
- [8] Wang S, Zhou Y, Liang X, et al. Platinum-cerium bimetallic nanoraspberry for atherosclerosis treatment via synergistic foam cell inhibition and P2Y12 targeted antiplatelet aggregation [J]. *Chem Eng J*, 2022, 430: 132859. DOI: 10.1016/j.cej.2021.132859.
- [9] Yang Q, Jiang H, Wang Y, et al. Plaque macrophage-targeting nanosystems with cooperative co-regulation of ROS and TRAF6 for stabilization of atherosclerotic plaques [J]. *Adv Funct Mater*, 2023, 33(28): 2301053. DOI: 10.1002/adfm.202301053.
- [10] Vazquez-Prada KX, Lam J, Kamato D, et al. Targeted molecular imaging of cardiovascular diseases by iron oxide nanoparticle-

- [ J ]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41 ( 2 ) : 601-613. DOI:10.1161/ATVBAHA.120.315404.
- [ 11 ] Muñoz-Hernando M, Nogales P, Fernández-Barahona I, et al. Sphingomyelinase-responsive nanomicelles for targeting atherosclerosis[ J ]. *Nanoscale*, 2024, 16 ( 13 ) : 6477-6487. DOI: 10.1039/d3nr06507c.
- [ 12 ] Lin J, Chen X, Li Y, et al. A dual-targeting therapeutic nanobubble for imaging-guided atherosclerosis treatment[ J ]. *Mater Today Bio*, 2024, 26: 101037. DOI:10.1016/j.mtbio.2024.101037.
- [ 13 ] Dai T, He W, Tu S, et al. Black TiO<sub>2</sub> nanoprobe-mediated mild phototherapy reduces intracellular lipid levels in atherosclerotic foam cells via cholesterol regulation pathways instead of apoptosis [ J ]. *Bioact Mater*, 2022, 17: 18-28. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.01.013.
- [ 14 ] Cao Z, Yuan G, Zeng L, et al. Macrophage-targeted sonodynamic/ photothermal synergistic therapy for preventing atherosclerotic plaque progression using CuS/TiO<sub>2</sub> heterostructured nanosheets [ J ]. *ACS Nano*, 2022, 16 ( 7 ) : 10608-10622. DOI: 10.1021/acsnano.2c02177.
- [ 15 ] Gao W, Sun Y, Cai M, et al. Copper sulfide nanoparticles as a photothermal switch for TRPV1 signaling to attenuate atherosclerosis[ J ]. *Nat Commun*, 2018, 9 ( 1 ) : 231. DOI: 10.1038/s41467-017-02657-z.
- [ 16 ] Liu J, Guo X, Zhao Z, et al. Fe<sub>3</sub>S<sub>4</sub> nanoparticles for arterial inflammation therapy: integration of magnetic hyperthermia and photothermal treatment [ J ]. *App Mater Today*, 2020, 18: 100457. DOI:10.1016/j.apmt.2019.100457.
- [ 17 ] Swirski FK, Libby P, Aikawa E, et al. Ly-6Chi monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytois and give rise to macrophages in atheromata[ J ]. *J Clin Invest*, 2007, 117 ( 1 ) : 195-205. DOI: 10.1172/JCI29950.
- [ 18 ] Gifani M, Eddins DJ, Kosuge H, et al. Ultra-selective carbon nanotubes for photoacoustic imaging of inflamed atherosclerotic plaques[ J ]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31 ( 37 ) : 2101005. DOI: 10.1002/adfm.202101005.
- [ 19 ] Flores AM, Hosseini-Nassab N, Jarr KU, et al. Pro-efferocytic nanoparticles are specifically taken up by lesional macrophages and prevent atherosclerosis[ J ]. *Nat Nanotechnol*, 2020, 15 ( 2 ) : 154-161. DOI: 10.1038/s41565-019-0619-3.
- [ 20 ] Yadav SK, Das S, Lincon A, et al. Gelatin-decorated Graphene oxide: A nanocarrier for delivering pH-responsive drug for improving therapeutic efficacy against atherosclerotic plaque[ J ]. *Int J Pharm*, 2024, 651: 123737. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.123737.
- [ 21 ] You P, Mayier A, Zhou H, et al. Targeting and promoting atherosclerosis regression using hybrid membrane coated nanomaterials via alleviated inflammation and enhanced autophagy[ J ]. *App Mater Today*, 2022, 26: 101386. DOI: 10.1016/j.apmt.2022.101386.
- [ 22 ] Chen Q, Duan X, Yu Y, et al. Target functionalized carbon dot nanozymes with dual-modal photoacoustic and fluorescence imaging for visual therapy in atherosclerosis[ J ]. *Adv Sci ( Weinh )*, 2024, 11 ( 6 ) : e2307441. DOI: 10.1002/advs.202307441.
- [ 23 ] Shen M, Jiang H, Li S, et al. Dual-modality probe nanodrug delivery systems with ROS-sensitivity for atherosclerosis diagnosis and therapy[ J ]. *J Mater Chem B*, 2024, 12 ( 5 ) : 1344-1354. DOI: 10.1039/d3tb00407d.
- [ 24 ] Xu W, Zhang S, Zhou Q, et al. VHPKQHR peptide modified magnetic mesoporous nanoparticles for MRI detection of atherosclerosis lesions[ J ]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47 ( 1 ) : 2440-2448. DOI: 10.1080/21691401.2019.1626411.
- [ 25 ] Pham LM, Kim EC, Ou W, et al. Targeting and clearance of senescent foamy macrophages and senescent endothelial cells by antibody-functionalized mesoporous silica nanoparticles for alleviating aorta atherosclerosis [ J ]. *Biomaterials*, 2021, 269: 120677. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120677.
- [ 26 ] Martínez-Parra L, Piñol-Cancer M, Sanchez-Cano C, et al. A comparative study of ultrasmall calcium carbonate nanoparticles for targeting and imaging atherosclerotic plaque [ J ]. *ACS Nano*, 2023, 17 ( 14 ) : 13811-13825. DOI: 10.1021/acsnano.3c03523.
- [ 27 ] Xiao Y, Lin J, Zhao Y, et al. Plaque-specific adhesive balloons coated with calcium phosphate nanoparticles loaded with rapamycin for atherosclerosis therapy [ J ]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34 ( 24 ) : 2315317. DOI: 10.1002/adfm.202315317.
- [ 28 ] Liu Y, He M, Yuan Y, et al. Neutrophil-membrane-coated biomimetic metal-organic framework nanoparticles for atherosclerosis treatment by targeting gene silencing[ J ]. *ACS Nano*, 2023, 17 ( 8 ) : 7721-7732. DOI: 10.1021/acsnano.3c00288.
- [ 29 ] Liu D, Yang A, Li Y, et al. Targeted delivery of rosuvastatin enhances treatment of hyperhomocysteinemia-induced atherosclerosis using macrophage membrane-coated nanoparticles [ J ]. *J Pharm Anal*, 2024, 14 ( 9 ) : 100937. DOI: 10.1016/j.jpha.2024.01.005.
- [ 30 ] Fu X, Yu X, Jiang J, et al. Small molecule-assisted assembly of multifunctional ceria nanozymes for synergistic treatment of atherosclerosis[ J ]. *Nat Commun*, 2022, 13 ( 1 ) : 6528. DOI: 10.1038/s41467-022-34248-y.

( 收稿日期 2024-09-25 )

( 本文编辑:石俊强 )