文章编号:1000-5404(2014)02-0087-05

专家述评



纳米医学在动脉粥样硬化防治中的进展

张建祥 (400038 重庆,第三军医大学药学院药剂学教研室暨药物研究所)

[关键词] 纳米医学;动脉粥样硬化;分子影像;靶向治疗
[中图法分类号] R972.6 [文献标志码] A

Nanomedicine in atherosclerosis management

Zhang Jianxiang (Institute of Materia Medica, College of Pharmacy, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] Cardiovascular disease (CVD) is one of the most important diseases threatening human health worldwide. Atherosclerosis (AS) is the common pathological change of a broad spectrum of lethal CVDs such as myocardial infarction and stroke. Pharmaceutical treatment based on early diagnosis of vulnerable plaques is the most effective strategy for the management of AS. Unfortunately, accurate diagnosis and effective therapy of AS by traditional reagents have been largely limited due to critical issues such as low resolution/sensitivity, low drug concentration at diseased sites, and severe side effects. Rapid development in nanomedicine has offered great promise for the targeted therapy of AS. This review summarized the state-of-the-art of nanosystems for molecular imaging and targeted therapy of AS. Future development in this field was also discussed.

[**Key words**] nanomedicine; atherosclerosis; molecular imaging; targeted therapy

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81271695). Corresponding author: Zhang Jianxiang, E-mail: jxzhang1980@gmail.com

过去的半个多世纪,尽管公共卫生、临床心脏病学的发展和新的治疗药物的发现使得心血管疾病的死亡率逐渐下降,全球范围内依然有 30% 的死亡由心血管疾病导致,超过包括癌症在内的其他所有疾病[1]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是冠状动脉疾病、颈动脉疾病、外周血管疾病和中风等心脑血管疾病的共同病理改变[2-3],因此,它也是导致全球范围内心脑血管疾病发病率和死亡率不断上升的最常见因素。对于 AS 而言,基于早期诊断发现不稳定或易损性斑块(vulnerable plaque)、减小斑块面积或提高其稳定性是诸多研究的焦点[4]。然而,传统小分子造影剂在 AS 影像中存在体内分布无特异性,且消除快等缺点,致使影像分辨率和灵敏度均不高,且无法用于分子、细胞与功能性分子影像领域。同样,AS 防治药物以传统剂型给药后,其血浆半衰期短,迅速从靶部位消除,导致 AS 斑块部位药物难以维持最低有效治疗浓度,故治疗效果十分有限;若采用频繁给药或提高给药剂量的方法则会引起毒副作用的显著增加。

基于纳米科技和医学交叉研究的纳米医学(nanomedicine)近年来迅猛发展,为重大疾病的诊断和治疗提供了新的机遇[5-6]。在肿瘤治疗领域已有数个品种获批临床使用,亦有上百个抗肿瘤纳米药物(nanopharmaceutical)目前正在进行临床试验[7]。近期研究[8]表明纳米粒(nanoparticle, NP)在血管性疾病的早期诊断、治疗及治疗效果评估等方面具有突出优势。主要体现在以下几个方面:①提高造影剂或药物在血液循环中的稳定性,延长其半衰期;②通过特异性生物分子实现血管病灶部位及相关细胞的特异性靶向,实现血管性疾病发生、发展相关细胞(比如单核细胞、巨噬细胞、血小板、T 细胞等)的特异性胞内递送;③提高病灶部位造影剂或药物浓度,减少其在非靶组织器官的分布,从而提高成像灵敏度和分辨率,降低或避免药

[基金项目] 国家自然科学基金(81271695)
[通信作者] 张建祥,男,博士,教授,博士生导师。目前为北美生物材料学会会员,担任第十届中国药理学会抗炎免疫药理学专业委员会委员,中国药理学会会员;同时受邀担任 Biomaterials、Chemical Society Reviews、Nanotechnology 等 20 余种高影响国际期刊的审稿人。在相关领域主流刊物发表并被 SCI 收录论文 40 余篇;受邀参编国外专著 1 部;申请、授权国家发明专利 9 项,美国专利 1 项。主要从事新型药物递送系统、纳米医学与药用生物材料等领域的研究。E-mail: jxzhang1980@gmail.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131022.1554.025.html(2013-10-22)

物毒副作用与不良反应;④降低给药剂量,降低临床治疗费用;⑤以可控或刺激响应方式实现诊断试剂、造影分子或治疗药物的病灶选择性传输;⑥有望实现个体化诊断与治疗。本文将对纳米医学在AS防治中的进展情况做一综述,并探讨其发展趋势。

1 纳米材料

不管是诊断还是治疗,在至少一个维度具有纳米尺度的纳米材料(nanomaterial)是纳米医学的基础。根据材料组成,目前纳米医学领域应用的纳米材料可以分为有机、无机、金属及复合型几大类[9]。

1.1 有机纳米材料

1.1.1 脂质纳米粒 脂质纳米粒(lipid NP)主要包括脂质体(liposome)和固态脂质纳米粒(solid lipid NP)。其中,脂质体为磷脂双分子层形成的囊泡(vesicle)结构,有单层囊泡,也有多层囊泡;其外表面和内腔表面均为极性或荷电基团,在水溶液中构成内部亲水微环境。这种结构决定了脂质体既可以负载疏水物质,也可以包裹水溶性物质;其中疏水物质倾向分布于磷脂双分子层中,而亲水物质往往处于内部;具有阳离子磷脂的脂质体可以作为核酸类药物的非病毒载体(non-viral vector)。固态脂质纳米粒主要为磷脂分子形成的纳米聚集体结构,其内部无亲水空腔存在,故往往作为疏水药物的载体。总的来说,脂质纳米粒,尤其是脂质体是转化方面最为成功的纳米药物,在临床上已有数个品种在应用(比如阿霉素脂质体Doxil),同时亦有诸多脂质体纳米药物尚在进行临床评价。

1.1.2 聚合物纳米系统 主要包括聚合物纳米粒(polymer NP)、聚合物-药物键合物(polymer-drug conjugate)、聚合物纳米组装体(polymer nanoassembly)、聚合物纳米凝胶(polymer nanogel)及聚电解质纳米复合物(polyelectrolyte nanocomplex)。

聚合物纳米粒通常指基于疏水性聚合物的纳米微粒,一般通过物理化学方法制备。通过含双键可聚合单体的乳液聚合可制备其聚合物纳米粒,而采用物理方法则可制备基于可降解聚合物的纳米粒。例如,可以通过乳液法(emulsion method)、纳米沉淀法(nanoprecipitation)、微流控技术(microfluidics)等方法来制备聚酯(polyester)和聚酸酐(polyanhydride)纳米粒。取决于纳米粒合成方法,此类纳米载体既可以递送疏水或亲水物质,也可以作为纳米晶体(如量子点和超顺磁性氧化铁纳米粒)的纳米载体。

聚合物-药物键合物是指将药物通过共价键连接于聚合物得到的聚合物前体药物(prodrug)。此类系统通常使用水溶性的线性、接枝、嵌段或树枝状聚合物,其中药物通过酸敏性、还原敏感性或可酶解的共价键与聚合物相连接,实现游离药物在特定环境的释放;由此得到的聚合物前体药物分子尺寸在10~50 nm之间。此外,聚合物-药物键合物可进一步通过自组装方式形成纳米组装体或聚集体。

聚合物纳米组装体一般为两亲性聚合物分子通过非共价键作用自发缔合而成的、结构规则的纳米聚集体,最为常见的有聚合物胶束(polymeric micelle)和聚合物囊泡(polymeric vesicle 或 polymersome)。前者常用于疏水药物的增溶和靶向递送,而后者对于疏水和亲水药物均适用。由于亲水性链段,如聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)的存在可大大降低单核吞噬系统(mononuclear phagocytic system)对纳米粒的吞噬清除,故含有PEG链的聚合物组装体系统多具有长循环的优点,从而有利于提高靶向效率。

与上述聚合物纳米系统不同,聚合物纳米凝胶和聚电解质纳米复合物更适用于亲水性药物的靶向递送,尤其是多肽、蛋白和核酸类药物。聚合物纳米凝胶一般是由亲水性聚合物通过物理或化学交联得到的纳米尺度的水凝胶系统,其中所用材料包括非荷电亲水聚合物、阳离子聚合物和阴离子聚合物。由于其亲水性微环境对保持生物药的生物活性有独特优势,故常用于易于失活的蛋白类药物和疫苗的纳米载体。

聚电解质纳米复合物是由离子型聚合物通过物理交联得到的纳米尺度的复合物,比如阳离子聚合物壳聚糖(chitosan)或阴离子聚合物海藻酸钠(alginate)可以采用相反电荷的多价离子或化合物来交联制备相应的纳米复合物。这类纳米系统中,研究最多的是作为非病毒基因治疗载体的阳离子聚合物复合物,其中涉及的材料主要有壳聚糖、聚赖氨酸(polylysine)、聚乙烯亚胺(polyethyleneimine)及其衍生物。这些聚阳离子与核酸类药物(包括siRNA、microRNA、pDNA等)可以直接通过静电力缔合形成纳米复合物,实现其体内外靶向递送。从转化角度来看,聚合物纳米系统具有极大的应用前景;目前有几十个基于聚合物的纳米药物(包括传统小分子药物和基因药物)正在进行临床试验。

1.2 金属纳米材料

金属纳米材料中以金和银纳米材料为典型,其结构有纳米粒、纳米棒(nanorod)、纳米壳(nanoshell)、纳米正方体(nanocube)以及纳米线(nanowire)等。除了作为纳米造影剂用于CT和表面增强拉曼光谱成像,金纳米材料在光热治疗肿瘤和类风湿性关节炎中的应

用研究较多;而银纳米材料的应用主要涉及抗菌、抗感染和抗肿瘤。此外,一些治疗药物可以物理负载于中空金或银纳米结构内部,或化学键合于纳米粒表面来实现所携带药物的靶向递送。不过,金纳米材料体内清除过慢,而银离子的体内毒性问题限制了该类纳米材料在治疗中的应用,尤其是慢性疾病的治疗。

1.3 无机非金属纳米材料

无机非金属纳米材料主要包括量子点(quantum dot)、氧化铁(iron oxide)、氧化硅(silicon oxide)、硅(silica)、石墨烯(graphene)等纳米材料。量子点,即半导体纳米晶体由于其独特的发光性能在荧光成像中格外受关注,而氧化铁纳米粒则是新型磁共振成像(MRI)造影剂研究的焦点。介孔硅(mesoporous silica)纳米材料由于其多孔结构和极大表面积近年来在药物靶向递送治疗肿瘤方面受到较多关注。与金属纳米材料类似,无机非金属纳米材料的体内安全性问题是限制其治疗应用的主要因素。

1.4 复合型纳米材料

除了上述各种纳米材料,对不同性能的材料通过复合来制备复合型纳米材料也是诸多研究的焦点。比如,在聚合物或脂质纳米材料中引入金属或无机非金属纳米材料来制备同时含有治疗药物和造影剂的多功能纳米系统;对金属及无机纳米材料通过有机材料进行改性或修饰以改善其理化特性、体内动力学行为和体内相容性;不同金属与无机材料的复合来制备结构特殊、功能多样化的纳米系统。

2 靶向方式

2.1 被动靶向

AS是一种进展缓慢的慢性炎症过程,与实体瘤局部存在高渗漏性血管等病理特征相似,AS发生部位常伴随有血管通透性的增加。内皮损伤是AS发生的关键病理生理因素,它又会导致血管内皮对大分子和纳米粒的通透性增加;微脉管的渗透性和缺血诱导新生血管(或滋养管)的渗漏性进一步加强了局部通透性[10]。而AS慢性炎症的病理特征使得在其发生、发展的整个过程中,局部血管的内皮通透性都较正常内皮偏高。这些病理特征是纳米微粒系统被动靶向(passive targeting)AS斑块部位的前提和基础。此外,静脉注射后纳米微粒会被循环中的炎症细胞(如单核细胞和巨噬细胞)或脾脏中的细胞摄取或与之结合,这些细胞之后迁移至AS炎症部位,从另一种途径实现被动靶向[11]。

2.2 主动靶向

在AS发生、发展的不同阶段,血管内皮多种分子和细胞水平明显增高,这些分子为纳米粒的主动靶向(active targeting)提供了重要靶标[3]。比如,在内皮损伤阶段血管细胞黏附分子-1呈现高表达,可以通过靶向VCAM-1的多肽(如VHSPNKK)或抗体(如单抗P14G11)实现激活内皮的靶向;在明显的斑块形成阶段,通过巨噬细胞清道夫受体(scavenger receptor)靶向巨噬细胞或泡沫细胞(foam cell);在新生血管形成期,通过RGD多肽靶向整合素(integrin);在斑块部位形成血栓阶段,可通过多肽配体(如GPRPP)靶向血纤维蛋白,通过抗血小板反应素抗体靶向激活的血小板,而通过抗体靶向溶栓系统酶(比如组织血纤维蛋白溶酶原激动剂)[12]。此外,AS斑块部位往往高表达许多蛋白酶,其中包括基质金属蛋白酶(MMP)、组织蛋白酶(cathepsin)和髓质过氧化物酶(MPO)。这些水解酶的存在为设计刺激响应性靶向纳米诊疗系统提供了基础。不管是被动靶向,还是主动靶向,其最终靶向效率依赖于纳米微粒系统的生物理化特性,如粒径大小及其分布、形貌、表面化学、靶向单元种类及其密度[13]。从机体方面来看,斑块发展阶段、斑块大小及其分布、血管壁剪切速率、流体类型及血液组成等因素会极大地影响最终靶向效率[14]。尽管主动靶向纳米系统在临床诊疗中的应用极其诱人,其开发仍然面临巨大挑战。这主要体现在两个方面:一是受限于理想靶标和靶向单元的发现;二是能够实现有效靶向的纳米系统的设计和制备依然存在许多瓶颈问题。

3 靶向治疗

通过将药物靶向递送至AS斑块部位,可以克服传统给药后血浆半衰期短、靶部位消除快和非靶组织毒副作用大等问题。现有研究[15]表明,载药治疗性纳米粒可以通过被动或主动方式靶向AS斑块部位,一定程度上减缓局部炎症程度、抑制血管新生发生,从而减小斑块面积、稳定斑块或抑制AS发病进程。其中研究的纳米释药系统包括脂质体、纳米乳液、聚合物纳米粒、聚合物胶束以及无机纳米粒等,涉及高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)水平调节、抗炎、抗血管新生、抗凝、抗再狭窄等治疗策略[16-24]。例如,兔AS模型中静脉注射糖皮质激素脂质体纳米药物可以靶向AS炎症部位,在降低药物毒副作用的同时,具有良好的抗炎效果[16]。通过$\alpha_v\beta_3$整合素靶向纳米粒,可以将烟曲霉素(fumagillin)靶向至AS血管/滋养管发生部位,从而抑制血管增生[25];将此靶向纳米药物与阿托伐他汀联合使用能够更加有效地延长其抑制血管发生作用[26]。

除了靶向传统小分子治疗药物,通过纳米载体尚可实现核酸类药物的靶向递送。近期一项研究[27-28]表明,小鼠静脉注射包裹有趋化因子受体CCR2-siRNA的脂质纳米粒后,被动富集于脾脏和骨髓,并被单核细胞吞噬,导致单核细胞中CCR2 mRNA的有效降解,故降低其在炎症部位的募集,最终通过减少斑块部位单核细胞数量抑制AS发展。

4 分子影像

分子影像(molecular imaging)在AS及相关心脑血管疾病诊断中的应用近年来受到广泛关注[29-30]。除了各种影像技术的不断革新,新型造影剂是实现实时、快速、高灵敏度和高分辨率诊断的关键。传统小分子造影剂由于清除较快、无特异性分布等缺点使得成像的灵敏度和分辨率均不高。近年来的研究[15,31]表明,各种理化性能不同的纳米粒在AS的诊断与治疗中具有巨大的应用前景。其中广泛研究的纳米造影剂包括金属纳米材料(如胶体金),无机纳米材料(量子点、超顺磁性氧化铁、硅纳米粒),物理包裹不同造影剂的脂质体、聚合物胶束和聚合物纳米粒,共价键合不同小分子造影剂的大分子和聚合物造影剂,结合小分子造影剂的脂蛋白,以及这些不同纳米系统的复合体等[12,15,32-38]。其中,超顺磁性氧化铁纳米粒作为MRI造影剂已被美国FDA批准临床使用。通过在不同纳米粒表面共价或非共价结合靶向AS发生部位不同细胞及细胞外基质的特异性靶向单元,能够大大提高造影的疾病位点特异性、灵敏度和对比度,为易损性AS斑块的临床早期诊断提供新一代造影剂。

5 多功能纳米系统

通过将长循环性、主动靶向特性、有效药物负载能力和造影性能集成于同一纳米粒可以得到多功能纳米系统(multifunctional nanosystem)。由于在个体化治疗中的潜在优势,集造影和治疗功能于一体的多功能纳米系统近年来尤其受到青睐。目前研究的造影剂主要用于CT、PET、SPECT等核素影像,生物发光、荧光、荧光分子断层成像术(FMT)等光学成像,MRI,以及超声影像。此外,尚有用于不同影像技术组合的多模态造影剂[39]。通过在含有PEG亲水链的两亲性分子(DSPE-PEG)中引入靶向凝血蛋白的多肽CREKA和近红外荧光探针分子,制备了多功能胶束,在实现不同药物(如抗凝血多肽Hirulog)递送的同时,可以实时观察纳米粒的分布情况[22]。另一方面,通过多功能纳米造影剂实现多模态分子影像(multimodality molecular imaging),能够检测AS损伤或斑块部位特定分子(比如血管黏附分子-1)的异常表达或细胞的活化[39-42]。此外,药物靶向治疗效果可以通过MRI或PETCT等分子影像手段来实时评估[16,21,31]。

6 展望

综上所述,现有的研究明确证明了靶向纳米系统在心血管疾病,尤其是AS诊断和治疗中的独特优点。毫无疑问,这些纳米诊疗系统由基础研究向临床应用的成功转化将会为心血管疾病的个体化治疗提供重要手段。然而,目前该领域的研究在国内外均处于初步阶段,尤其在靶向纳米系统治疗AS方面的研究极少,尚有诸多问题亟待解决和进一步研究探索。深入认识并理解不同生物理化性能的靶向纳米诊疗系统与AS发生、发展不同阶段中起主导作用的分子、细胞及局部血管组织间的相互作用及其对靶向效率的影响是该领域取得重大突破的关键科学问题,也是设计并构建高效、安全、有望用于临床使用的理想AS靶向诊疗纳米系统的前提和基础。可以预见,基于合理设计并成功开发的靶向纳米系统将会给AS等心血管疾病的早期诊断、预防和治疗带来新的希望,甚至实现彻底变革。

参考文献:

[1] Swirski F K, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure[J]. Science, 2013, 339(6116): 161-166.

[2] Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(8 Suppl): C7-C12.

[3] Glass C K, Witztum J L. Atherosclerosis: the road ahead[J]. Cell, 2001, 104(4): 503-516.

[4] Libby P, Ridker P M, Hansson G K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis[J]. Nature, 2011, 473(7247): 317-325.

[5] Kim B Y, Rutka J T, Chan W C. Nanomedicine[J]. N Engl J Med, 2010, 363(25): 2434-2443.

[6] Cheng Z, Al-Zaki A, Hui J Z, *et al*. Multifunctional nanoparticles: cost versus benefit of adding targeting and imaging capabilities[J]. Science, 2012, 338(6109): 903-910.

[7] Davis M E, Chen Z G, Shin D M. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer[J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(9): 771-782.

[8] Psarros C, Lee R, Margaritis M, *et al*. Nanomedicine for the prevention, treatment and imaging of atherosclerosis[J]. Nanomedicine, 2012, 8(Suppl 1): S59-S68.

[9] Zhang J X, Li X H, Lou L P, *et al*. Non-viral gene therapy[M]// Prokop A. Intracellular delivery: fundamentals and applications. New York: Springer, 2011: 599-699.

[10] van-Bochove G S, Paulis L E, Segers D, *et al*. Contrast enhancement by differently sized paramagnetic MRI contrast agents in mice with two

phenotypes of atherosclerotic plaque[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2011, 6(1): 35-45.

[11] Flogel U, Ding Z, Hardung H, *et al*. *In vivo* monitoring of inflammation after cardiac and cerebral ischemia by fluorine magnetic resonance imaging[J]. Circulation, 2008, 118(2): 140-148.

[12] Douma K, Prinzen L, Slaaf D W, *et al*. Nanoparticles for optical molecular imaging of atherosclerosis [J]. Small, 2009, 5(5): 544-557.

[13] Morachis J M, Mahmoud E A, Almutairi A. Physical and chemical strategies for therapeutic delivery by using polymeric nanoparticles [J]. Pharmacol Rev, 2012, 64(3): 505-519.

[14] Charoenphol P, Mocherla S, Bouis D, *et al*. Targeting therapeutics to the vascular wall in atherosclerosis--carrier size matters[J]. Atherosclerosis, 2011, 217(2): 364-370.

[15] Lobatto M E, Fuster V, Fayad Z A, *et al*. Perspectives and opportunities for nanomedicine in the management of atherosclerosis [J]. Nat Rev Drug Discov, 2011, 10(11): 835-852.

[16] Lobatto M E, Fayad Z A, Silvera S, *et al*. Multimodal clinical imaging to longitudinally assess a nanomedical anti-inflammatory treatment in experimental atherosclerosis [J]. Mol Pharm, 2010, 7(6): 2020-2029.

[17] Iverson N M, Plourde N M, Sparks S M, *et al*. Dual use of amphiphilic macromolecules as cholesterol efflux triggers and inhibitors of macrophage athero-inflammation [J]. Biomaterials, 2011, 32(32): 8319-8327.

[18] Lee G Y, Kim J H, Oh G T, *et al*. Molecular targeting of atherosclerotic plaques by a stabilin-2-specific peptide ligand [J]. J Control Release, 2011, 155(2): 211-217.

[19] Tavares E R, Freitas F R, Diament J, *et al*. Reduction of atherosclerotic lesions in rabbits treated with etoposide associated with cholesterol-rich nanoemulsions [J]. Int J Nanomedicine, 2011, 6: 2297-2304.

[20] Chan J M, Zhang L, Tong R, *et al*. Spatiotemporal controlled delivery of nanoparticles to injured vasculature [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(5): 2213-2218.

[21] Lanza G M, Yu X, Winter P M, *et al*. Targeted antiproliferative drug delivery to vascular smooth muscle cells with a magnetic resonance imaging nanoparticle contrast agent: implications for rational therapy of restenosis[J]. Circulation, 2002, 106(22): 2842-2847.

[22] Peters D, Kastantin M, Kotamraju V R, *et al*. Targeting atherosclerosis by using modular, multifunctional micelles [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(24): 9815-9819.

[23] Lewis D R, Kamisoglu K, York A W, *et al*. Polymer-based therapeutics: nanoassemblies and nanoparticles for management of atherosclerosis [J]. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2011, 3(4): 400-420.

[24] McCarthy J R, Korngold E, Weissleder R, *et al*. A light-activated theranostic nanoagent for targeted macrophage ablation in inflammatory atherosclerosis [J]. Small, 2010, 6(18): 2041-2049.

[25] Winter P M, Neubauer A M, Caruthers S D, *et al*. Endothelial alpha(v)beta3 integrin-targeted fumagillin nanoparticles inhibit angiogenesis in atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(9): 2103-2109.

[26] Winter P M, Caruthers S D, Zhang H, *et al*. Antiangiogenic synergism of integrin-targeted fumagillin nanoparticles and atorvastatin in atherosclerosis [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2008, 1(5): 624-634.

[27] Leuschner F, Dutta P, Gorbatov R, *et al*. Therapeutic siRNA silencing in inflammatory monocytes in mice [J]. Nat Biotechnol, 2011, 29(11): 1005-1010.

[28] Majmudar M D, Keliher E J, Heidt T, *et al*. Monocyte-directed RNAi targeting CCR2 improves infarct healing in atherosclerosis-prone mice[J]. Circulation, 2013, 127(20): 2038-2046.

[29] Sinusas A J, Bengel F, Nahrendorf M, *et al*. Multimodality cardiovascular molecular imaging, part I [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2008, 1(3): 244-256.

[30] McCarthy J R. Multifunctional agents for concurrent imaging and therapy in cardiovascular disease [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2010, 62(11): 1023-1030.

[31] Quillard T, Libby P. Molecular imaging of atherosclerosis for improving diagnostic and therapeutic development [J]. Circ Res, 2012, 111(2): 231-244.

[32] Choudhury R P, Fuster V, Fayad Z A. Molecular, cellular and functional imaging of atherothrombosis [J]. Nat Rev Drug Discov, 2004, 3(11): 913-925.

[33] Sanz J, Fayad Z A. Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease [J]. Nature, 2008, 451(7181): 953-957.

[34] Owen D R, Lindsay A C, Choudhury R P, *et al*. Imaging of atherosclerosis [J]. Annu Rev Med, 2011, 62: 25-40.

[35] Choudhury R P, Fisher E A. Molecular imaging in atherosclerosis, thrombosis, and vascular inflammation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(7): 983-991.

[36] Gupta A S. Nanomedicine approaches in vascular disease: a review [J]. Nanomedicine, 2011, 7(6): 763-779.

[37] McCarthy J R, Weissleder R. Multifunctional magnetic nanoparticles for targeted imaging and therapy[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(11): 1241-1251.

[38] Wickline S A, Neubauer A M, Winter P M, *et al*. Molecular imaging and therapy of atherosclerosis with targeted nanoparticles[J]. J Magn Reson Imaging, 2007, 25(4): 667-680.

[39] Jaffer F A, Libby P, Weissleder R. Molecular imaging of cardiovascular disease [J]. Circulation, 2007, 116(9): 1052-1061.

[40] Kelly K A, Allport J R, Tsourkas A, *et al*. Detection of vascular adhesion molecule-1 expression using a novel multimodal nanoparticle [J]. Circ Res, 2005, 96(3): 327-336.

[41] Nahrendorf M, Jaffer F A, Kelly K A, *et al*. Noninvasive vascular cell adhesion molecule-1 imaging identifies inflammatory activation of cells in atherosclerosis [J]. Circulation, 2006, 114(14): 1504-1511.

[42] 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.

(收稿:2013-06-14;修回:2013-07-24)

(编辑 张 维)