纳米载体药物递送系统在动脉粥样硬化治疗中的研究进展Δ

贺茜影[1*]，卫靖靖[2]，马　腾[3]，苏　帆[1]，郑红梅[1]，李晓曼[1]，王小梅[4#]（1.郑州颐和医院心血管内科，郑州　450000；2.河南中医药大学第一附属医院心血管内科，郑州　450003；3.郑州大学第一附属医院中西医结合科，郑州　450040；4.锦州医科大学附属第一医院老年医学科，辽宁 锦州　121001）

中图分类号　R972；R943　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2026）20-2759-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.20.21

摘　要　纳米载体药物递送系统可通过调控药物的体内分布与释放行为，为动脉粥样硬化（AS）的病灶靶向干预提供新的研究策略。现有研究表明，聚合物与脂质纳米载体、细胞膜包裹系统及微环境响应型递药策略可通过调节巨噬细胞功能、促进胆固醇外排、控制炎症与氧化应激等途径干预AS的病理进程，部分递药系统尝试通过联合递送和诊疗一体化实现多靶点协同干预，还有部分纳米载体药物递送系统通过提高病灶药物富集来调节相关病理过程，但其长期安全性、病灶靶向稳定性、规模化制备及临床增量获益仍有待验证。未来需加强递送机制与病理特征的匹配，建立药动学和安全性的评价体系，为纳米载体药物递送系统的临床转化提供依据。

关键词　动脉粥样硬化；纳米载体药物递送系统；仿生纳米载体；斑块微环境；临床转化

Research progress of nanocarrier-based drug delivery systems in the treatment of atherosclerosis

HE Xiying[1], WEI Jingjing[2], MA Teng[3], SU Fan[1], ZHENG Hongmei[1], LI Xiaoman[1], WANG Xiaomei[4]（1. Dept. of Cardiology, Zhengzhou Yihe Hospital, Zhengzhou 450000, China; 2. Dept. of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 3. Dept. of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450040, China; 4. Dept. of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Liaoning Jinzhou 121001, China）

ABSTRACT　Nanocarrier-based drug delivery systems can provide new research strategies for targeted intervention at atherosclerosis (AS) lesions by regulating the *in vivo* distribution and release behavior of drugs. Existing studies have shown that polymeric and lipid nanocarriers, cell membrane-coated systems, and microenvironment-responsive drug delivery strategies can intervene in the pathological progression of AS by modulating macrophage function, promoting cholesterol efflux, and controlling inflammation and oxidative stress; some systems have attempted to achieve multi-target synergistic intervention through combined delivery and theranostics; some drug delivery systems can improve drug enrichment in lesions and modulate related pathological processes. However, their long-term safety, lesion-targeting stability, scale-up manufacturing, and incremental clinical benefit remain to be validated. In the future, it is necessary to strengthen the matching between delivery mechanisms and pathological features and to establish evaluation systems for pharmacokinetics and safety, thereby providing a basis for the clinical translation of nanocarrier-based drug delivery systems.

KEYWORDS　atherosclerosis; nanocarrier-based drug delivery systems; biomimetic nanocarriers; plaque microenvironment; clinical translation

动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）是冠心病、脑卒中等心血管不良事件的基础病理过程，长期危害人群健康并带来严重经济负担。AS的发生与内皮损伤、脂质沉积、炎症激活及氧化应激有关。随着巨噬细胞泡沫化和坏死核心形成，斑块稳定性下降，急性心血管事件风险随之增加[1]。尽管目前临床常用的降脂、抗炎及抗血小板治疗已能够有效改善相关危险因素并降低心血管事件风险，但受个体差异、病灶异质性及给药方式等因素影响，部分患者仍可能存在斑块局部药物暴露不足、治疗反应有限、耐受性下降或全身不良反应等问题[2-3]。因此，在保留现有标准治疗获益的基础上，如何进一步提高药物在病灶区域的选择性分布，并实现对斑块局部炎症及免疫微环境的针对性调控，具有重要研究价值。

纳米载体药物递送系统（以下简称“纳米递药系

Δ**基金项目**　河南省科技发展计划项目（No.252102311270）

＊**第一作者**　主治医师，硕士。研究方向：心血管疾病药物治疗及基础。E-mail：heqianying2025@126.com

＃**通信作者**　主任医师，博士。研究方向：老年心血管疾病药物治疗及基础。E-mail：wxm631229@163.com

统”）具有粒径可调、表面易修饰和载药方式灵活等特点，近年来被用于探索AS斑块局部递药[4]。纳米载体可通过表面修饰或微环境响应提高药物在斑块区域的富集，并在一定程度上延长局部作用时间。部分载体还可结合成像功能，在治疗的同时用于观察斑块分布或治疗反应[5]。

近年来，已有综述对纳米材料类型、靶向递送机制及诊疗应用进行了总结[6]。然而，不同病理环节对应的递药需求、载体设计与治疗的匹配关系，仍值得进一步分析。基于此，本文以AS的关键病理环节为主线，重点梳理代表性递药系统的载体构成、作用靶点及主要效应，并进一步比较不同递送策略的设计特点与证据局限，分析其临床转化面临的主要障碍，以期为相关研究的优化提供参考。

1　AS治疗靶点及纳米递药系统设计

AS的发生发展是一个由脂质沉积、免疫炎症激活、氧化应激增强及血管壁结构逐渐脆弱化共同推动的复杂过程，其早期通常与血管内皮功能障碍及低密度脂蛋白在血管内膜滞留和氧化修饰有关，继而触发巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞，炎症因子持续释放并形成坏死核心，最终导致纤维帽变薄、斑块易损性增加[7－8]。因此，AS的病理干预靶点不仅包括脂质代谢调控、免疫炎症抑制、氧化应激缓解，还涉及吞噬功能修复、坏死核心减少与纤维帽结构强化等多个环节[9]。基于上述病理特点，纳米递药系统可通过优化药物的病灶选择性分布与局部释放，提高治疗载荷对特定病理靶点的作用效率，并减少非靶组织暴露[10]。

纳米载体可根据斑块内皮损伤、炎症细胞富集、氧化应激及酶表达异常等特征进行设计，通过配体识别、细胞膜仿生或微环境响应，提高载体在病灶区域的药物递送选择性[4]。不同载体的实际应用价值取决于其理化性质、靶向机制、治疗载荷与斑块病理特征之间的匹配程度，同时受到给药方式及体内分布行为的影响[11－12]。不同病理环节对递药系统的设计提出了差异化要求：内皮损伤相关病变可重点考虑靶向炎症内皮，巨噬细胞富集区域可侧重靶向脂质代谢及免疫微环境调控，而氧化应激增强或结构不稳定的斑块则可探索作用于微环境响应释放与多靶点协同干预。因此，纳米递药策略的选择应综合考虑病灶病理特征、治疗载荷及载体递送能力，并结合病灶富集、细胞摄取和治疗效应等指标进行评价[4－5,7]。

2　纳米递药系统的主要类型

2.1　聚合物与脂质纳米颗粒

聚合物与脂质纳米颗粒具有材料组成相对明确、载药方式灵活和表面易于修饰等特点，可用于递送小分子药物、天然活性成分及核酸，并支持持续释放或联合递送[13－14]。此类系统具有包封率高、有助于提高药物稳定性、能够实现持续释放或控释、易于表面功能化靶向修饰等优势，因此特别适用于递送小分子心血管药物（如他汀类）、天然抗炎活性物质、抗氧化因子类药物，甚至用于双药或“药物-核酸”的联合递送[15]。例如，Wu等[16]将匹伐他汀与天然原花青素组装形成“聚合物-酚类”复合型纳米颗粒，该制剂可增强巨噬细胞对凋亡细胞的清除能力，并促进胆固醇外排，从而延缓晚期AS斑块进展。Kim等[17]研发了亲脂性微环境触发型纳米载体，利用材料与斑块中富含胆固醇的微环境具有高度相容性，实现了药物在病灶内的自发富集及微环境驱动释放，从而协同减少了AS斑块内胆固醇及巨噬细胞积聚。与此同时，在脂质纳米制剂方向，Luo等[18]使用磷脂基高密度脂蛋白样纳米颗粒干预*ApoE*$^{-/-}$小鼠模型，证明该系统能够减少AS斑块内胆固醇结晶形成并抑制局部炎症反应，改善血管病理，同时显示出更优的生物相容性及安全性，有助于弥补传统药物在组织分布与耐受性方面的不足。总体来看，聚合物类和脂质类纳米系统在制备工艺和理化性质控制方面相对成熟，具有一定的转化基础。但需要指出的是，在真实复杂血流动力学环境中，上述纳米递药系统的靶向效率仍可能下降，且长期安全性数据依然不足，仍需更多基于大动物与长期随访的数据支撑，以支持后续临床转化研究。

2.2　膜包裹纳米递药系统

膜包裹纳米递药系统是近年来AS纳米递药研究中较受关注的一类载体，其核心理念是利用天然细胞膜或仿生膜包裹纳米载体，赋予制剂免疫逃逸、病灶黏附、同源识别等天然生物特性[19]。这类纳米系统可能通过炎症趋化、黏附分子识别等机制促进载体在受损内皮和炎症区域富集，并延长循环时间[20]。例如，Gao等[21]设计了巨噬细胞膜包裹纳米系统，利用巨噬细胞同源黏附与炎症趋化特性，使药物递送体系能够识别斑块免疫微环境，实现脂质代谢改善与炎症因子清除，显著延缓AS的病程进展。除巨噬细胞膜外，近年来也出现使用外泌体样生物囊泡构建的天然载体系统。例如，Sui等[22]报道了一种来自桑椹果实的细胞外囊泡样纳米结构，其可携带植物来源的微小RNA，用于调控脂代谢紊乱并阻断早期斑块形成，提示天然来源囊泡具有安全性与可持续生产优势，在AS治疗研究中具有进一步探索价值。此外，血小板膜仿生纳米颗粒对AS的局部抗炎同样具有重要意义：Fontana等[23]采用血小板仿生颗粒递送姜黄素，其依托血小板对纤维蛋白与破损内皮的天然黏附能力，实现了对不稳定斑块的靶向干预，兼顾了炎症控制与血栓事件防范，有望应用于不稳定AS斑块相关场景。

2.3　智能响应型纳米递药系统

智能响应型纳米递药系统依据AS病灶区域在理化环境上存在的可识别特征，如活性氧（reactive oxygen species，ROS）增加、酸性微环境、蛋白酶表达升高等，对

病灶进行精准识别与动态调控，是近年来纳米治疗研究中较具特色的方向之一[24-25]。智能响应型纳米系统能够减少药物在正常组织中的非特异释放以提升疗效，从而提高递药的选择性及治疗效果，被用于构建病灶响应型递药系统[26]。在代表性成果中，Wu等[27]开发的ROS清除型仿生纳米颗粒，通过中性粒细胞介导的体内运输促进其在病灶富集，进而清除ROS，实现炎症缓解与氧化负荷下降的双通路协同作用，从而改善AS病程并提升斑块稳定性。此外，针对AS病灶中组织蛋白酶升高的问题，Fang等[28]提出了酶响应体系，其设计的组织蛋白酶响应型纳米颗粒可被炎症区域富集的组织蛋白酶K选择性降解并触发药物释放，有效抑制炎症内皮损伤与免疫细胞浸润，减少斑块形成，该研究提示炎症相关酶可作为触发药物释放的信号。此外，血流动力学异常同样可作为触发信号，例如Wang等[29]基于血管性血友病因子设计的响应型多功能“肽-纳米”复合结构，能够在动脉狭窄区域快速解离，实现抗炎或抗血小板黏附药物的应激释放，为AS相关血栓形成的干预提供了新的思路。

3 纳米递药系统治疗AS的作用机制与应用策略

3.1 靶向巨噬细胞与免疫微环境调控

巨噬细胞是AS斑块发生与发展的核心免疫细胞，参与脂质摄取、泡沫细胞形成、炎症因子释放以及坏死核心形成等关键环节[1]。针对巨噬细胞进行药物递送，能够在疾病的最关键病理节点发挥作用，是当前AS纳米治疗研究中较常见的靶向策略。Wu等[16]开发的原花青素自组装纳米颗粒不仅可调控脂质代谢，还显著增强了巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬能力，通过促进坏死核心清除改善斑块稳定性。Gao等[21]构建了负载阿托伐他汀的巨噬细胞膜包裹型ROS响应型纳米颗粒，借助巨噬细胞膜实现炎症病灶靶向，并通过局部ROS触发药物释放；同时，该系统可通过巨噬细胞膜表面相关受体吸附促炎细胞因子，从而减轻局部炎症反应。此外，靶向巨噬细胞的纳米递药策略不再局限于小分子药物递送，还延伸至核酸与蛋白的递送。例如，Qiu等[30]构建了一种由巨噬细胞膜与转铁蛋白受体过表达细胞膜组成的杂合膜纳米囊泡，结合超顺磁性氧化铁纳米颗粒实现磁导航递送，该囊泡可使*ApoE*$^{-/-}$小鼠的巨噬细胞恢复吞噬能力，减轻局部炎症并显著延缓AS进展。

3.2 促进胆固醇外排与改善脂代谢

胆固醇代谢紊乱与泡沫细胞形成是AS发生发展的中心机制之一[31]。Zhu等[32]构建了一种由巨噬细胞膜包裹甲氨蝶呤的纳米颗粒，该纳米颗粒能够选择性进入泡沫细胞并增强胆固醇外排能力，从而抑制巨噬细胞脂质沉积并减缓斑块形成。还有不少学者关注到脂质纳米颗粒的脂质溶解以及晶体瓦解能力，例如，Jiang等[33]利用壳聚糖复合纳米平台实现了对他汀类药物与核酸的双重递送，该平台能够在阻断脂质摄入的同时促进胆固醇由外周细胞向高密度脂蛋白转移，从而多通道抑制泡沫细胞形成。总体来看，仿生颗粒及相关纳米平台主要通过增强胆固醇外排、减少泡沫细胞形成和改善脂质代谢发挥作用。

3.3 抑制炎症与氧化应激

炎症反应与氧化应激在AS发生发展中相互促进，持续推动内皮损伤、泡沫细胞形成和斑块不稳定化[31]。Zhou等[34]构建了一种由血小板膜包裹的纳米颗粒，其共负载光敏剂二氢卟吩与化学发光底物，利用血小板膜实现斑块靶向，并通过病灶局部异常升高的过氧化氢水平触发化学发光，激活单线态氧，实现无需外部光照的局部光动力治疗，在AS模型小鼠中被证实可减少炎症性巨噬细胞及炎症因子表达，抑制斑块进展。氧化应激缓解同样是纳米递药系统作用的重要维度。Wu等[27]开发了一种细菌仿生膜包裹的普鲁士蓝纳米颗粒，其利用中性粒细胞对仿生膜的识别与摄取实现病灶递送，并通过清除细胞内ROS、抑制中性粒细胞胞外诱捕网形成，能在病灶高ROS微环境中动态消除自由基，从而减轻局部炎症反应。此外，Tang等[35]构建了一种巨噬细胞膜包裹的ROS响应型纳米颗粒，以雷帕霉素为治疗载荷，利用巨噬细胞膜的仿生特性靶向炎症病灶，可根据ROS水平逐级释放抗氧化药物并恢复内皮细胞稳态。针对炎症与氧化应激共同作用的联合策略，Zhou等[36]构建了一种共载青蒿素与原花青素的膜仿生普鲁士蓝纳米复合物，在*ApoE*$^{-/-}$小鼠模型中被证实可清除ROS、抑制炎症信号通路及调节自噬过程，减少巨噬细胞脂质摄取并促进胆固醇外排，进而减轻AS病变。

3.4 斑块稳定化与诊疗一体化应用

AS斑块的不稳定性与破裂是导致急性冠脉综合征以及猝死的关键事件[37]。对于易损斑块，纳米递药系统的设计不应局限于斑块面积变化，还应结合坏死核心、胶原分布、纤维帽厚度以及影像学结果监测治疗反应。He等[38]利用胶原杂交肽修饰白蛋白纳米颗粒，使其能够识别AS中的降解胶原，并分别负载吲哚菁绿和紫杉醇，实现斑块靶向光声成像与荧光成像，提高紫杉醇在斑块中的富集，在AS小鼠模型中减少斑块面积及胶原沉积量。Nankivell等[39]构建了一种含载脂蛋白模拟肽的卟啉脂质纳米颗粒，利用其荧光特性实现斑块荧光与正电子发射断层显像，并通过促进巨噬细胞胆固醇外排及抑制相关炎症信号发挥干预作用；经*ApoE*$^{-/-}$小鼠实验证实，其可减少AS斑块面积。Segers等[40]发现，超顺磁性氧化铁纳米颗粒可促进巨噬细胞源性泡沫细胞凋亡，重复给药后部分小鼠的斑块面积减小，但斑块稳定性同时下降，提示纳米材料的影像增强作用及细胞生物学效应可能伴随潜在风险，不能仅依据斑块面积变化判断治疗获益。

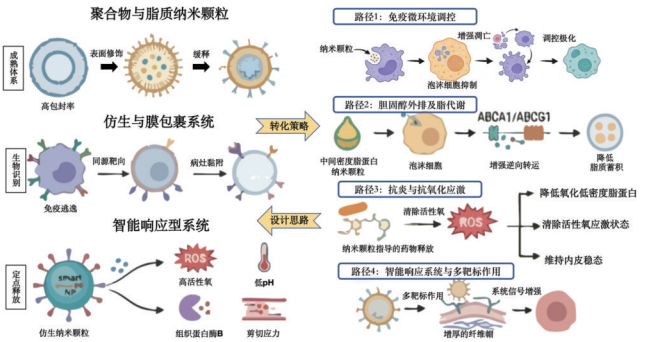
3.5 多靶点联合递送与协同干预

AS的发生发展涉及内皮损伤、脂质沉积、免疫炎症、氧化应激等多个相互关联的病理过程，针对单一靶点的干预可能难以同时逆转斑块内复杂的病理微环境。纳米递药系统不仅可将治疗分子定向递送至特定细胞或病灶区域，还可通过多细胞靶向、联合载药或多功能材料设计，在同一递送平台中整合不同作用机制。Deng等[41]构建了以姜黄素和人血清白蛋白复合物为核心、聚精氨酸与硫酸软骨素修饰的粒径可调纳米颗粒，该纳米颗粒可通过改善斑块组织穿透及细胞靶向能力，协同调节巨噬细胞炎症反应与血管内皮功能，减少斑块脂质沉积及炎症细胞浸润。Cheng等[42]设计了一种由血小板膜包裹的仿生纳米颗粒，可同时递送水蛭素与蚓激酶，利用病灶弱酸性环境促进载荷释放，发挥抗凝、溶栓及减轻局部炎症的作用。上述研究表明，多靶点递药系统可通过联合调节不同病理环节增强整体干预效应，尤其适用于炎症、脂质代谢异常和血栓风险相互交织的进展期或易损斑块。然而，多靶点设计并不意味着载荷和功能越多越好。不同药物在剂量、释放时序、作用部位及药动学方面可能存在差异，简单共载可能产生释放不同步、药物比例失衡或材料结构过于复杂等问题。

3.6 优化药动学，增加药物暴露

除直接调控AS相关病理环节外，纳米递药系统还可通过改善药物的吸收、分布、代谢和释放行为，间接增加病灶部位的有效药物暴露。对于水溶性较差、循环稳定性不足或易被快速代谢清除的治疗分子，纳米载体可提高其表观溶解度和体内稳定性，延长循环时间，并通过表面修饰或控释设计改善组织分布。与单纯提高给药剂量相比，此类药动学优化策略有望在维持治疗作用的同时减少非靶组织暴露。Dash等[43]构建了壳聚糖修饰的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米颗粒，负载阿托伐他汀及姜黄素偶联物，其通过壳聚糖修饰提高了药物的包封效率并减少了药物突释，在模型小鼠中表现出抗AS作用。该研究提示，纳米载体不仅是治疗药物的被动装载工具，还可通过材料选择和表面修饰改变药物的体内过程，为联合药物的稳定递送提供制剂学基础。需要指出的是，循环时间延长或斑块中药物含量增加并不必然等同于临床疗效改善。评价此类系统时，除检测包封率、释放曲线和病灶富集情况外，还应系统考察药动学改善能否转化为更高的治疗指数和更低的不良反应风险。

纳米递药系统治疗AS的设计思路及转化策略详见图1。



注：本图由作者根据相关文献综合整理并绘制，部分细胞插图来源于Flaticon网站（www.flaticon.com）。

图1 纳米递药系统治疗AS的设计思路及转化策略

4 临床转化的主要障碍

目前，AS的临床治疗仍以生活方式干预和危险因素控制为基础，并根据患者情况采用他汀类及其他降脂药物、抗血小板药物、抗炎治疗或血运重建[44]。与现有标准治疗相比，纳米递药系统的潜在优势目前主要体现在临床前研究中的病灶靶向、联合递送及微环境响应，其改善心血管临床结局的增量获益尚未得到证实。此外，复杂纳米制剂在生产成本、质量控制及给药便利性等方面仍存在潜在限制。因此，未来需在标准治疗基础上综合评价其疗效、安全性、成本-效益及患者可接受性，以明确其临床应用价值。

目前，纳米递药系统的临床转化仍面临以下主要障碍。首先，纳米递药系统的长期安全性与体内代谢行为仍存在显著不确定性。多数聚合物与脂质纳米颗粒虽具备降解潜力，但在血管壁长期滞留后是否诱发动脉慢性炎症或次级脂质沉积仍缺乏大动物与中长期毒性随访数据；尤其是仿生膜包裹体系，其来源依赖细胞膜剥离或外泌体提取，复杂成分及免疫学活性可能带来不可控风险。此外，智能响应系统依赖斑块局部ROS、pH或酶环境，其触发效果可能因患者代谢状态不同（如糖尿病、高血脂、长期炎症）而有显著差异，可能影响治疗效果的稳定性和重复性。其次，制剂工艺复杂性与规模化生产可行性尚存瓶颈。例如，巨噬细胞膜或外泌体类仿生纳米系统存在来源受限、膜提取纯度不稳定、批次一致性差、生产成本高等工业转化障碍；多模态诊疗一体化系统往往涉及多材料共组装，其成分复杂，质量一致性难保证，且伴随更严格的监管要求，如磁共振成像显影纳米材料需评估金属残留与蓄积风险。再次，血流动力学环境与真实病灶结构差异导致靶向效率显著下降。临床患者动脉病变常呈现钙化、纤维帽厚度变化、脂质核心异质性及不均匀渗透性，而多数实验研究仍基于*ApoE*$^{-/-}$小鼠斑块模型开展，其血管直径、流速、剪切应力均与人类差异较大。此外，目前纳米制剂尚缺乏成熟且统一的质量控制标准和针对性监管评价框架。实验室规模制备获得的粒径、形貌和载药性能在工艺放大后可能因混合方式、剪切条件、原料批次及设备差异而发生变化，因此需要明确关键质量属性和关键工艺参数，并建立从原料、中间体到成品的全过程控制体系。最后，缺乏可直接用于临床决策的评价体系。目前纳米治疗研究的终点仍主要停留在动物模型斑块面积变化、炎

症指标或脂质生化指标，尚未形成与临床真实风险指标（如纤维帽厚度、冠状动脉事件发生率）相匹配的评价系统；同时，诊疗一体化体系虽能够实现成像增强，但如何持续、准确地评价治疗获益，并据此指导后续治疗调整，仍缺乏明确策略[11-12]。

5 总结与展望

AS涉及脂质沉积、炎症反应、氧化应激、免疫失衡及斑块结构脆弱化等多个病理过程。近年来，纳米递药系统在动脉粥样硬化的病灶靶向、药物控释及多靶点协同干预方面取得了一定进展。聚合物与脂质纳米载体、细胞膜仿生系统及微环境响应型递药平台等，可通过改善药物在斑块区域的选择性分布，调节巨噬细胞功能、促进胆固醇外排并减轻炎症与氧化应激；部分诊疗一体化纳米递药系统还可结合斑块分子成像与药物干预，为病变识别及治疗效果评价提供了新的研究思路。然而，现有证据仍以细胞和小动物实验为主，其相对于标准治疗的临床增量获益尚未得到证实。未来研究应重点围绕长期安全性、制剂标准化、病灶靶向稳定性及临床疗效评价展开。一方面，需加强重复给药后的体内分布、材料蓄积及免疫安全性研究，建立涵盖载体组成、载药性能、释放行为及批次一致性的质量控制体系；另一方面，应结合大动物模型及人体病变特征，进一步验证复杂血流环境下的递送效率，并在标准治疗基础上开展临床研究，综合评价斑块稳定性、心血管事件、长期安全性及成本-效益，为纳米递药系统的临床转化提供依据。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Garrido A M, Kaistha A, Uryga A K, et al. Efficacy and limitations of senolysis in atherosclerosis[J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(7): 1713-1727.

[2] Li N, Pi C, Zhu S Y, et al. Opportunities for the treatment of atherosclerosis: selectins[J]. Pharmacol Res, 2025, 217: 107807.

[3] Liu S J, Yao J K, Huang H Y, et al. Endothelial MerTK impairment accelerates the development of atherosclerosis [J]. Redox Biol, 2025, 87: 103861.

[4] Alotaibi B S, Buabeid M, Ibrahim N A, et al. Potential of nanocarrier-based drug delivery systems for brain targeting: a current review of literature[J]. Int J Nanomed, 2021, 16: 7517-7533.

[5] 王婷婷，于莉莉，周阳，等. 纳米技术在动脉粥样硬化治疗中最新进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志，2023，25(6)：658-660.

[6] 陈亮，吴彪，袁良喜. 基于纳米材料的递送系统在动脉粥样硬化诊疗中的应用进展[J]. 上海交通大学学报（医学版），2025，45(12)：1687-1693.

[7] Mendieta G, Pocock S, Mass V, et al. Determinants of progression and regression of subclinical atherosclerosis over 6 years[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 82(22): 2069-2083.

[8] Zhao F, Shao M Y, Li M R, et al. Sphingolipid metabolites involved in the pathogenesis of atherosclerosis: perspectives on sphingolipids in atherosclerosis[J]. Cell Mol Biol Lett, 2025, 30(1): 18.

[9] Seijkens T T P, van Tiel C M, Kusters P J H, et al. Targeting CD40-induced TRAF6 signaling in macrophages reduces atherosclerosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(5): 527-542.

[10] Zhang J H, Tong J R, Sun Y, et al. How advanced is nanomedicine to treat atherosclerosis? A comprehensive review of the literature[J]. Int J Nanomed, 2026, 21: 563561.

[11] Cicha I, Chauvierre C, Texier I, et al. From design to the clinic: practical guidelines for translating cardiovascular nanomedicine[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(13): 1714-1727.

[12] Đorđević S, Gonzalez M M, Conejos-Sánchez I, et al. Current hurdles to the translation of nanomedicines from bench to the clinic[J]. Drug Deliv Transl Res, 2022, 12(3): 500-525.

[13] Mahmoud K, Swidan S, El-Nabarawi M, et al. Lipid based nanoparticles as a novel treatment modality for hepatocellular carcinoma: a comprehensive review on targeting and recent advances[J]. J Nanobiotechnol, 2022, 20(1): 109.

[14] Nele V, Campani V, Alia Moosavian S, et al. Lipid nanoparticles for RNA delivery: self-assembling vs. driven-assembling strategies[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2024, 208: 115291.

[15] Gunawan M, Boonkanokwong V. Current applications of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as vehicles in oral delivery systems for antioxidant nutraceuticals: a review[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2024, 233: 113608.

[16] Wu Y Z, Zhou H Y, Liu H, et al. Pitavastatin-loaded procyanidins self-assembled nanoparticles alleviate advanced atherosclerosis via modulating macrophage efferocytosis and cholesterol efflux[J]. Acta Pharm Sin B, 2025, 15(6): 3305-3320.

[17] Kim H, Kumar S, Kang D W, et al. Affinity-driven design of cargo-switching nanoparticles to leverage a cholesterol-rich microenvironment for atherosclerosis therapy[J]. ACS Nano, 2020, 14(6): 6519-6531.

[18] Luo Y H, Guo Y H, Wang H L, et al. Phospholipid nanoparticles: therapeutic potentials against atherosclerosis via reducing cholesterol crystals and inhibiting inflammation[J]. EBioMedicine, 2021, 74: 103725.

[19] Lopes J, Lopes D, Pereira-Silva M, et al. Macrophage cell membrane-cloaked nanoplatforms for biomedical applications[J]. Small Meth, 2022, 6(8): 2200289.

[20] Desai N, Rana D, Pande S, et al. "Bioinspired" membrane-coated nanosystems in cancer theranostics: a comprehen-

sive review[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(6): 1677.
[21] Gao C, Huang Q X, Liu C H, et al. Treatment of atherosclerosis by macrophage-biomimetic nanoparticles via targeted pharmacotherapy and sequestration of proinflammatory cytokines[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 2622.
[22] Sui Y C, Sun X Y, Liu Q, et al. Mori fructus-derived extracellular vesicle-like nanoparticles regulate dyslipidemia and prevent atherosclerosis progression via miRNAs[J]. Phytomedicine, 2025, 146: 157128.
[23] Fontana F, Molinaro G, Moroni S, et al. Biomimetic platelet-cloaked nanoparticles for the delivery of anti-inflammatory curcumin in the treatment of atherosclerosis [J]. Adv Healthc Mater, 2024, 13(15): e2302074.
[24] Joglekar M, Trewyn B G. Polymer-based stimuli-responsive nanosystems for biomedical applications[J]. Biotechnol J, 2013, 8(8): 931-945.
[25] Wei D S, Sun Y, Zhu H, et al. Stimuli-responsive polymer-based nanosystems for cancer theranostics[J]. ACS Nano, 2023, 17(23): 23223-23261.
[26] Das B. Transition metal complex-loaded nanosystems: advances in stimuli-responsive cancer therapies[J]. Small, 2025, 21(7): 2410338.
[27] Wu M, Chen M J, Zhao Y Z, et al. Neutrophil hitchhiking-mediated delivery of ROS-scavenging biomimetic nanoparticles for enhanced treatment of atherosclerosis[J]. Small Meth, 2025, 9(7): 2402019.
[28] Fang F, Ni Y H, Yu H C, et al. Inflammatory endothelium-targeted and cathepsin responsive nanoparticles are effective against atherosclerosis[J]. Theranostics, 2022, 12(9): 4200-4220.
[29] Wang A Q, Yue K, Yan X T, et al. Inhibition of platelet adhesion to exposed subendothelial collagen by steric hindrance with blocking peptide nanoparticles[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2024, 237: 113866.
[30] Qiu S, Liu J H, Chen J M, et al. Targeted delivery of MerTK protein via cell membrane engineered nanoparticle enhances efferocytosis and attenuates atherosclerosis in diabetic ApoE$^{-/-}$ Mice[J]. J Nanobiotechnol, 2024, 22(1): 178.
[31] Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, et al. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(24): 2979-2991.
[32] Zhu L, Li H J, Li J Y, et al. Biomimetic nanoparticles to enhance the reverse cholesterol transport for selectively inhibiting development into foam cell in atherosclerosis[J]. J Nanobiotechnol, 2023, 21(1): 307.
[33] Jiang T, Xu L, Zhao M X, et al. Dual targeted delivery of statins and nucleic acids by chitosan-based nanoparticles for enhanced antiatherosclerotic efficacy[J]. Biomaterials, 2022, 280: 121324.
[34] Zhou Q R, Huang M Q, Wang Y J, et al. Platelet membrane biomimetic chemiluminescent nanoparticles for targeted therapy of atherosclerosis[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2025, 17(33): 46680-46692.
[35] Tang D, Wang Y, Wijaya A, et al. ROS-responsive biomimetic nanoparticles for potential application in targeted anti-atherosclerosis[J]. Regen Biomater, 2021, 8(4): rbab033.
[36] Zhou H Y, You P D, Liu H, et al. Artemisinin and procyanidins loaded multifunctional nano complexes alleviate atherosclerosis via simultaneously modulating lipid influx and cholesterol efflux[J]. J Control Release, 2022, 341: 828-843.
[37] Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, et al. From subclinical atherosclerosis to plaque progression and acute coronary events: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(12): 1608-1617.
[38] He J N, Cai J X, Zhang J J, et al. Enhanced atherosclerosis molecular imaging and therapy with collagen hybridizing peptide functionalized albumin nanoparticles[J]. J Nanobiotechnol, 2025, 23(1): 691.
[39] Nankivell V A, Sandeman L, Stretton L, et al. Theranostic porphyrin nanoparticles identify atherosclerosis via multimodal imaging and elicit atheroprotective effects[J]. Mater Today Bio, 2025, 34: 102202.
[40] Segers F M E, Ruder A V, Westra M M, et al. Magnetic resonance imaging contrast-enhancement with superparamagnetic iron oxide nanoparticles amplifies macrophage foam cell apoptosis in human and murine atherosclerosis [J]. Cardiovasc Res, 2023, 118(17): 3346-3359.
[41] Deng Y P, Deng X, Li Y, et al. Size-adjustable nanoparticles co-target macrophages and endothelial cells for enhanced atherosclerosis therapy[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2025, 255: 114952.
[42] Cheng M Y, Yue T X, Wang H, et al. Biomimetic nanoparticles co-deliver hirudin and lumbrukinase to ameliorate thrombus and inflammation for atherosclerosis therapy[J]. Asian J Pharm Sci, 2025, 20(1): 100990.
[43] Dash R, Yadav M, Biswal J, et al. Modeling of chitosan modified PLGA atorvastatin-curcumin conjugate (AT-CU) nanoparticles, overcoming the barriers associated with PLGA: an approach for better management of atherosclerosis[J]. Int J Pharm, 2023, 640: 123009.
[44] Virani S S, Newby L K, Arnold S V, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2023, 148(9): e9-e119.

（收稿日期：2026-07-08　修回日期：2026-10-19）
（本文责编：孙　冰）