

纳米转运药物在心血管疾病诊断与治疗中的应用

戢艳琼 罗娟 陶晓军 张秋芳

【摘要】 纳米转运药物为心血管疾病的诊断与治疗提供了一种新型给药方式,可解决药物作用时间短、靶向特异性和靶组织浓度低等问题。纳米转运药物可利用血管通透性增加或通过巨噬细胞吞噬作用被动靶向转运至心肌组织,也可通过结合心血管疾病特异性靶点主动靶向转运至心肌组织。该文介绍纳米转运药物在动脉粥样硬化、心肌梗死、心力衰竭等疾病诊断与治疗中的应用。

【关键词】 纳米转运药物;心血管疾病;动脉粥样硬化;心肌梗死;心力衰竭

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.05.003

随着纳米技术的发展,药物与纳米技术相结合使药物的稳定性和水溶性增加,循环时间延长,靶点细胞或组织的摄取率增加,酶降解减少,从而提高了药物的安全性及有效性^[1]。纳米转运药物可通过吸入、口服或静脉注射等多种途径给药。近年来,较多学者开始着力开发用于心血管疾病诊断与治疗的纳米转运药物。本文介绍纳米转运药物在心血管疾病中的应用进展。

1 纳米转运药物在心血管疾病中的靶向策略

纳米靶向运载体主要包括聚合物-药物-耦连物(polymer-drug conjugates)、多聚体胶束、微脂囊和树枝状聚合物等。与常规制剂相比,纳米转运药物在血液循环中的代谢时间延长,通过调节 pH 值、温度、光、超声或生物酶等控制药物释放速率,可使其被动或主动地靶向转运至心血管系统。

1.1 被动靶向转运

被动靶向转运利用高通透性与高滞留性(enhanced permeability and retention, EPR)效应。EPR 是指某些分子或颗粒更趋向于聚集在肿瘤组织的特性。正常组织中的微血管内皮细胞间隙致密、结构完整,大分子物质和脂质颗粒不易透过血管壁;而肿瘤组织血管丰富,血管壁间隙较宽、结构完整性差,大分子物质和脂质颗粒可选择性透过血

管壁并滞留于肿瘤组织。研究发现,在缺血性心脏病中,缺血心肌区的血管也存在内皮细胞间隙增宽,麦冬多糖在缺血心肌的聚集浓度为正常大鼠心肌的 2 倍^[2]。红细胞的边聚效应可促使纳米转运药物扩散至血管壁,增加组织局部纳米颗粒的浓度。Tan 等^[3]发现血管壁剪切应力和血流剪切速率均可影响纳米颗粒聚集,在动脉粥样硬化或心肌梗死时,由于血管部分阻塞,血管内径减小,局部血管壁剪切应力和血流剪切速率增加,聚集于血管壁的纳米颗粒增加。纳米颗粒的形状与大小也影响其边聚效应^[4]。与普通药物制剂相比,静脉注射相对分子质量为 20 000、30 000 或 40 000 的聚乙二醇修饰麦冬多糖(采用共价键将聚乙二醇与麦冬多糖耦联)可明显提高其在缺血再灌注及梗死心肌中的分布;相对分子质量为 20 000 的聚乙二醇修饰麦冬多糖在心肌缺血小鼠模型心脏中的分布比正常小鼠高 30 倍,滞留时间延长 1.6 倍^[5]。

1.2 主动靶向转运

主动靶向转运技术主要是利用药物与特异性靶点通过抗原-抗体、配体-受体等形式结合,使药物到达特定部位。在心血管疾病中,血管内皮细胞可作为血小板内皮细胞黏附因子-1(PECAM-1)抗体的特异性靶点,超氧化物歧化酶模拟物脂质体与 PECAM-1 抗体共轭结合可增加脂质体向肺血管系统的转运及其抗炎效应。血管紧张素 II 1 型受体(AT1)是另一个特异性靶点,在心肌梗死或心力衰竭时,心肌 AT1 表达增高。Dvir 等^[6]用聚乙二醇装载细胞因子制备纳米转运功能颗粒,并在其表面连接血管紧张素 II 的氨基酸序列以增加纳米颗粒

基金项目:国家自然科学基金(81303254, 81641140);湖北省卫生计生委科研项目(WJ2017M214)

作者单位:442000 十堰,湖北医药学院太和医院心血管科(戢艳琼);湖北医药学院药理教研室(罗娟,张秋芳);410000 长沙,湖南师范大学医学院药物工程实验室(陶晓军)

通信作者:张秋芳,Email:zqf1112000@163.com

的靶向性,结果显示此纳米颗粒在梗死心肌中的浓度明显增加,且滞留时间可持续1周。

E-选择素为内皮细胞表面糖蛋白,在内皮细胞受损时表达明显增加,可促进单核/巨噬细胞、淋巴细胞的黏附,诱发炎症反应,最终导致动脉粥样硬化等心血管疾病的发生发展,E-选择素可作为纳米转运药物的靶点。Spragg等^[7]采用携带小鼠H18/7单抗(E-选择素的特异性抗体)的功能性脂质体作用于白细胞介素(IL)-1 β 活化的人脐静脉内皮细胞和非活化型人脐静脉内皮细胞,结果发现功能性脂质体对活化型人脐静脉内皮细胞的靶向作用是对非活化型人脐静脉内皮细胞的275倍。但E-选择素的表达无特异性,其他炎症部位也可表达E-选择素,这就导致功能性脂质体的心脏外细胞毒性增加。为克服E-选择素作为单一靶点特异性不足的缺点,可在功能性脂质体表面连接2种或2种以上的生物靶向分子,如连接E-选择素抗体和血管紧张素II的氨基酸序列,以增加药物靶向心脏组织的特异性。

2 纳米转运药物在心血管疾病诊断中的应用

早期、快速、准确检测是有效预防和治疗心血管疾病的关键,多种成像技术已应用于临床。与常规造影剂相比,纳米造影剂具有以下优势:(1)稳定,分布可调控;(2)物理化学性质(如化学成分、大小)和成像性能可控;(3)可特异性识别生物分子;(4)可实现多模态成像。

不同类型的纳米造影剂如固体脂质钆螯合物和超顺磁性Fe₃O₄纳米颗粒已被用于心血管磁共振成像(MRI),可检测疾病的早期病理变化^[8]。虽然钆(Gd)具有潜在的生物毒性,但与一定的配体螯合后毒性可降低。通过制备钆纳米造影剂,可增加钆的弛豫效能,用于T1加权像动态对比增强时其靶向性更强。Yoo等^[9]将亲水脂(两亲)性钆螯合剂二乙烯三胺五乙酸(DTPA)先装载到树枝状聚合物,再将此聚合物包裹在亲水脂性胶束的内核中,通过与纤维蛋白结合剂连接,增强其对粥样斑块的靶向性,可用于血栓的早期检测。含碘纳米颗粒已被应用在动脉粥样硬化的血管成像研究中。Galperin等^[10]将碘纳米颗粒造影剂(N1177)经静脉注射到小鼠体内,发现造影剂在巨噬细胞丰富的组织聚集,粥样斑块可被明显增强,增强时间可持续30 min以上。

在粥样斑块形成过程中,单核细胞不断从循环

血液募集至斑块中,形成泡沫细胞并释放细胞因子或酶蛋白,导致斑块进展、破裂,最终引起心肌梗死,所以单核细胞的募集可作为调节动脉粥样硬化的靶点。Chhour等^[11]利用11-巯基十一烷酸(11-MUDA)包裹金纳米颗粒,发现金纳米颗粒可聚集于动脉粥样硬化斑块的泡沫细胞内,增加成像的对比度。该纳米颗粒可用于CT检测动脉粥样斑块的形成动态,判断斑块预后。在颈动脉血栓小鼠模型中,乙二醇壳聚糖金纳米颗粒在血栓中的累积与血栓形成及血栓破裂程度呈正比,且循环半衰期长,能够在纤维蛋白基质中留存3周,可用于连续监测血栓形成和溶栓治疗效果^[12]。

整合素 $\alpha_v\beta_3$ 是表达在细胞表面的跨膜糖蛋白,其表达水平间接反映血管新生。Winter等^[13]将制备的以整合素 $\alpha_v\beta_3$ 为靶点的顺磁纳米颗粒静脉注射给高脂喂养的新西兰大白兔,可检测动脉粥样硬化早期阶段斑块中的新生血管。另外,利用以整合素 $\alpha_v\beta_3$ 为靶点的顺磁纳米颗粒作为转运体,装载抑制血管新生的烟曲霉素和抑制胆固醇合成的阿伐他汀,发现新生血管信号下降50%以上,提示此纳米颗粒既可用于新生血管的检测,也可用于治疗^[13]。

3 纳米转运药物在心血管疾病治疗中的应用

3.1 纳米转运药物在动脉粥样硬化中的应用

动脉粥样硬化的形成起始于内皮功能紊乱^[14]。斑块致冠状动脉狭窄可引起缺血性心肌病,而斑块破裂可引起急性心肌梗死。斑块不稳定的机制包括血管通透性增强、PECAM表达、巨噬细胞聚集和蛋白酶的表达,这些可成为干预的靶点^[15]。聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)是一种生物降解材料,已被FDA批准用于构建临床转运药物的载体^[16]。通过对ApoE基因敲除小鼠进行高脂喂养与血管紧张素II输注建立动脉粥样硬化模型,发现FITC标记的PLGA纳米颗粒聚集于主动脉弓的粥样斑块处,而且主要集中于斑块的巨噬细胞内,巨噬细胞清除剂氯膦酸二钠可部分抑制纳米颗粒的聚集,说明该纳米颗粒可以通过巨噬细胞的吞噬作用进入粥样斑块^[17]。他汀类药物是预防动脉粥样硬化的有效药物,但因他汀类药物在动脉粥样硬化斑块局部分布少、浓度低,对泡沫细胞中脂质的调节作用较弱,其在常规剂量下对已形成斑块的作用还达不到临床治疗终点。而PLGA纳米颗粒载运他汀类药物能靶向运输至动脉粥样硬化斑块处,被巨噬细

胞吞噬,一方面可减少泡沫细胞的形成,另外一方面可降低斑块内的炎症反应,减少斑块破裂的风险^[18]。脂质体转运小 RNA 分子(siRNA)敲除 CC 趋化因子受体 2(CCR2)可减少斑块内巨噬细胞聚集;透明质酸纳米颗粒靶向斑块内巨噬细胞,可抑制斑块形成,减少斑块破裂^[19]。阿魏酸酐酯纳米颗粒可下调巨噬细胞清道夫受体 MSR-1 和 CD36 的表达,减少巨噬细胞对氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)的摄取和氧自由基的生成,抑制动脉粥样硬化斑块的形成^[20]。

3.2 纳米转运药物在心肌梗死中的应用

心肌梗死早期主要采取再灌注治疗,但可致细胞凋亡、钙离子超载和活性氧(ROS)大量产生,这些因素引起线粒体膜通透性转换孔(MPTP)开放和线粒体外膜通透性增加,促进心肌细胞凋亡与坏死^[21]。亲环素 D 是调节 MPTP 开放的关键因素,敲除亲环素 D 基因可明显减少再灌注损伤,亲环素 D 抑制剂环孢素(CsA)也有相似的作用^[22-24]。他汀类药物与促红细胞生成素衍生物可减少动物模型心肌梗死面积,减轻炎症反应,但在临床试验中未见其对心肌梗死的保护作用,可能是因为在治疗时间窗内转运到梗死心肌区的药物浓度不够。心肌缺血时,血管通透性增强,有利于纳米转运药物聚集于受损组织。Sager 等^[25]利用纳米颗粒通过 RNA 干扰(RNAi)沉默细胞间黏附分子-1、-2,血管细胞黏附分子-1 和 E-、P-选择素,发现可减少心肌梗死区中性粒细胞和单核细胞的募集及基质的降解,降低心肌梗死并发症的发生率^[25]。Takahama 等^[26]用聚乙二醇脂质体转运腺苷可产生心肌保护作用,且药物在心肌梗死区浓度较高,而外周的不良反应相对减少。

心肌梗死治疗的另一目的是促进心肌血管生成。血管内皮生长因子(VEGF)和血小板源性生长因子(PDGF)与血管生成密切相关。VEGF 启动血管新生,促进内皮细胞激活与增殖,而 PDGF 是在 VEGF 作用后,通过募集平滑肌细胞促进血管成熟。Richardson 等^[27]用 PLGA 微球包被 VEGF 和 PDGF,使 VEGF 和 PDGF 具有不同的释放动力特性,即初始快速释放 VEGF,延迟释放 PDGF,进而促进血管生成,减少心肌梗死面积。除了减少心肌梗死,纳米药物还可减少瘢痕的形成,如在心肌梗死猪模型中,注射短肽纳米纤维支架可抑制瘢痕形成,防止心肌梗死远离区(remote zone)纤维化,减

少心脏重构和舒张功能紊乱^[28]。在将短肽纳米纤维支架与骨髓单个核细胞(MNC)联合注射给药时,纤维支架可为 MNC 提供合适的微环境,两者协同作用能更好地改善心功能^[29]。

3.3 纳米转运药物在心力衰竭中的应用

纳米转运药物可通过以下几个方面治疗心力衰竭:(1)减少 ROS 形成。氧化应激产生的 ROS 在心脏重构导致心力衰竭的过程中发挥重要作用。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶是心脏产生 ROS 的主要酶,NADPH 氧化酶 2-NADPH 在梗死心肌组织中显著增加。体外采用 siRNA 敲除 NADPH 氧化酶 2 基因,可减少线粒体 ROS 的产生,降低心肌细胞缺血损伤。但 siRNA 在体内易降解,所以临床应用受限。Somasuntharam 等^[30]用酸敏感聚缩酮(polyketals)作为 NADPH 氧化酶特异性 siRNA 的载体,可减少 siRNA 在心肌梗死区及梗死边缘区的降解。Polyketals 具有可控的释放特性,降解产物为中性,较少诱发炎症反应,因此利用 polyketals 装载 siRNA 具有高特异性和高效价性,有望成为治疗心力衰竭的新方法。(2)减少细胞外基质的降解。心肌细胞凋亡或死亡时可释放蛋白酶和细胞因子,诱发炎症反应,促使心脏重构和心功能下降。研究发现,聚降冰片烯骨干的刷状肽聚合物两性分子(brush peptidepolymer amphiphiles, PPA)连接特异性识别基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9 的肽序列,可组成酶反应性纳米颗粒,在注射后第 7、14、28 天时心肌梗死区与梗死边缘区仍有纳米颗粒的存在,提示其滞留于组织的时间较长,且可减少细胞外基质的降解^[31]。(3)促进血管新生。选择性环氧合酶-2(COX-2)抑制剂塞来考昔在体外有诱导血管新生的作用,但因其具有亲脂性,肠道外给药往往达不到有效的生物利用度。采用超临界二氧化碳制备塞来考昔微乳纳米颗粒 $[(110 \pm 3) \text{ nm}]$ 可改变塞来考昔脂溶性。与普通制剂相比,皮下注射塞来考昔微乳纳米颗粒可使正常小鼠皮下注射区域的血管生成增加 5 倍,也可使梗死性心力衰竭小鼠模型心肌梗死区的血管数量增加,左室壁变薄和心腔扩张改善,射血分数增加,心肌收缩力增强^[32]。

4 展望

心血管系统纳米转运药物应用仍处于临床前阶段,主要利用血管通透性增加或巨噬细胞的吞噬作用进入粥样硬化斑块或缺血心肌中。纳米转运

体可装载多种治疗药物如化学药物、肽、核苷酸等,具有广阔的应用前景。然而,纳米药物颗粒易通过血脑、血睾等生物屏障到达全身各个部位,引起不良反应,还可直接作用于血管内皮细胞和心肌细胞,诱发炎症反应和细胞损伤。有关纳米转运药物的安全性和有效性还需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Sharma PA, Maheshwari R, Tekade M, et al. Nanomaterial based approaches for the diagnosis and therapy of cardiovascular diseases[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(30): 4465-4478.
- [2] Lin X, Wang Z, Sun G, et al. A sensitive and specific HPGPC-FD method for the study of pharmacokinetics and tissue distribution of Radix Ophiopogonis polysaccharide in rats[J]. *Biomed Chromatogr*, 2010, 24(8):820-825.
- [3] Tan J, Thomas A, Liu Y. Influence of red blood cells on nanoparticle targeted delivery in microcirculation[J]. *Soft Matter*, 2011, 8:1934-1946.
- [4] Toy R, Hayden E, Shoup C, et al. The effects of particle size, density and shape on margination of nanoparticles in microcirculation[J]. *Nanotechnology*, 2011, 22(11): 115101.
- [5] Lin X, Wang ZJ, Wang S, et al. Comparison of tissue distribution of a PEGylated Radix Ophiopogonis polysaccharide in mice with normal and ischemic myocardium[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 79(3):621-626.
- [6] Dvir T, Bauer M, Schroeder A, et al. Nanoparticles targeting the infarcted heart[J]. *Nano Lett*, 2011, 11(10): 4411-4414.
- [7] Spragg DD, Alford DR, Greferath R, et al. Immunotargeting of liposomes to activated vascular endothelial cells: a strategy for site-selective delivery in the cardiovascular system[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(16):8795-8800.
- [8] Chen W, Cormode DP, Fayad ZA, et al. Nanoparticles as magnetic resonance imaging contrast agents for vascular and cardiac diseases [J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2014, 3(2):146-161.
- [9] Yoo SP, Pineda F, Barrett JC, et al. Gadolinium-functionalized peptide amphiphile micelles for multimodal imaging of atherosclerotic lesions[J]. *ACS omega*, 2016, 1(5):996-1003.
- [10] Galperin A, Margel D, Baniel J, et al. Radiopaque iodinated polymeric nanoparticles for X-ray imaging applications[J]. *Biomaterials*, 2007, 28(30):4461-4468.
- [11] Chhour P, Naha PC, O'neil SM, et al. Labeling monocytes with gold nanoparticles to track their recruitment in atherosclerosis with computed tomography[J]. *Biomaterials*, 2016, 87:93-103.
- [12] Kim DE, Kim JY, Sun IC, et al. Hyperacute direct thrombus imaging using computed tomography and gold nanoparticles[J]. *Ann Neurol*, 2013, 73(5):617-625.
- [13] Winter PM, Caruthers SD, Zhang H, et al. Antiangiogenic synergism of integrin-targeted fumagillin nanoparticles and atorvastatin in atherosclerosis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2008, 1(5):624-634.
- [14] Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(1): 54-63.
- [15] van der Wall EE. Molecular imaging of coronary atherosclerosis; predictive of an acute myocardial infarction? [J]. *Neth Heart J*, 2014, 22(1):1-2.
- [16] Acharya S, Sahoo SK. PLGA nanoparticles containing various anticancer agents and tumour delivery by EPR effect [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63(3):170-183.
- [17] Katsuki S, Matoba T, Nakashiro S, et al. 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.
- [18] Nagaoka K, Matoba T, Mao Y, et al. A new therapeutic modality for acute myocardial infarction: nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin induces cardioprotection from ischemia-reperfusion injury via activation of PI3K/Akt pathway and anti-inflammation in a rat model[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0132451.
- [19] Beldman TJ, Senders ML, 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.
- [20] Chmielowski RA, Abdelhamid DS, Faig JJ, et al. Athero-inflammatory nanotherapeutics: ferulic acid-based poly (anhydride-ester) nanoparticles attenuate foam cell formation by regulating macrophage lipogenesis and reactive oxygen species generation[J]. *Acta Biomater*, 2017, 57:85-94.
- [21] Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1):92-100.
- [22] Wang K, An T, Zhou LY, et al. E2F1-regulated miR-30b suppresses Cyclophilin D and protects heart from ischemia/reperfusion injury and necrotic cell death [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(5):743-754.
- [23] Alam MR, Baetz D, Ovize M. Cyclophilin D and myocardial ischemia-reperfusion injury: a fresh perspective[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 78:80-89.
- [24] Ikeda G, Matoba T, Nakano Y, et al. Nanoparticle-mediated targeting of cyclosporine A enhances cardioprotection against ischemia-reperfusion injury through inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:20467.

- [J]. *Clin Anat*, 2016, 29(3):305-315.
- [2] Wigle JT, Oliver G. Prox1 function is required for the development of the murine lymphatic system[J]. *Cell*, 1999, 98(6):769-778.
- [3] Sebзда E, Hibbard C, Sweeney S. Syk and Slp-76 mutant mice reveal a cell-autonomous hematopoietic cell contribution to vascular development[J]. *Dev Cell*, 2006, 11(3):349-361.
- [4] Lupinski RW. Aortic fat pad and atrial fibrillation: cardiac lymphatics revisited[J]. *ANZ J Surg*, 2009, 79(1/2):70-74.
- [5] Ratajska A, Gula G, Flaht-Zabost A. Comparative and developmental anatomy of cardiac lymphatics[J]. *Scientific World Journal*, 2014, 2014:183170.
- [6] Golab B. Lymphatic vessels of the conducting system of human heart[J]. *Folia Morphol (Warsz)*, 1977, 36(4):317-322.
- [7] Flaht-Zabost A, Gula G, Ciszek B. Cardiac mouse lymphatics: developmental and anatomical update[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2014, 297(6):1115-1130.
- [8] Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(2):198-210.
- [9] Wiig H, Swartz MA. Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer[J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(3):1005-1060.
- [10] Jakus Z, Gleghorn JP, Enis DR, et al. Lymphatic function is required prenatally for lung inflation at birth[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(5):815-826.
- [11] Card CM, Yu SS, Swartz MA. Emerging roles of lymphatic endothelium in regulating adaptive immunity[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(3):943-952.
- [12] Nahrendorf M, Swirski FK. Monocyte and macrophage heterogeneity in the heart[J]. *Circ Res*, 2013, 112(12):1624-1633.
- [13] Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers[J]. *Circ Res*, 2015, 116(2):307-311.
- [14] Shi GP, Bot I, Kovanen PT. Mast cells in human and experimental cardiometabolic diseases[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(11):643-658.
- [15] Laine GA, Allen SJ. Left ventricular myocardial edema. Lymph flow, interstitial fibrosis, and cardiac function[J]. *Circ Res*, 1991, 68(6):1713-1721.
- [16] Henri O, Poueche C, Houssari M. Selective stimulation of cardiac lymphangiogenesis reduces myocardial edema and fibrosis leading to improved cardiac function following myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2016, 133(15):1484-1497.
- [17] Lupinski RW. Lymphatic aneurysm of the heart [J]. *Lymphology*, 2004, 37(3):141-150.
- [18] Rubboli A, Sobotka PA, Euler DE. Effect of acute edema on left ventricular function and coronary vascular resistance in the isolated rat heart[J]. *Am J Physiol*, 1994, 267(3 Pt 2):H1054-H1061.
- [19] Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism[J]. *Nat Med*, 2009, 15(5):545-552.

(收稿:2017-02-26 修回:2017-06-16)

(本文编辑:丁媛媛)

~~~~~

(上接第 267 页)

- [25] Sager HB, Dutta P, Dahlman JE, et al. RNAi targeting multiple cell adhesion molecules reduces immune cell recruitment and vascular inflammation after myocardial infarction[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(342):342ra80.
- [26] Takahama H, Minamino T, Asanuma H, et al. Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(8):709-717.
- [27] Richardson TP, Peters MC, Ennett AB, et al. Polymeric system for dual growth factor delivery[J]. *Nat Biotechnol*, 2001, 19(11):1029-1034.
- [28] Lin YD, Yeh ML, Yang YJ, et al. Intramyocardial peptide nanofiber injection improves postinfarction ventricular remodeling and efficacy of bone marrow cell therapy in pigs [J]. *Circulation*, 2010, 122(11 Suppl):S132-S141.
- [29] Chen L, Han D, Jiang L. On improving blood compatibility: from bioinspired to synthetic design and fabrication of biointerfacial topography at micro/nano scales[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2011, 85(1):2-7.
- [30] Somasuntharam I, Boopathy AV, Khan RS, et al. Delivery of Nox2-NADPH oxidase siRNA with polyketal nanoparticles for improving cardiac function following myocardial infarction [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(31):7790-7798.
- [31] Nguyen MM, Carlini AS, Chien MP, et al. Enzyme-responsive nanoparticles for targeted accumulation and prolonged retention in heart tissue after myocardial infarction [J]. *Adv Mater*, 2015, 27(37):5547-5552.
- [32] Margulis K, Neofytou EA, Beygui RE. Celecoxib nanoparticles for therapeutic angiogenesis[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(9):9416-9426.

(收稿:2017-03-21 修回:2017-07-11)

(本文编辑:胡晓静)