

综述

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

陈亮, 吴彪, 袁良喜

海军军医大学第一附属医院血管外科, 上海 200433

[摘要] 动脉粥样硬化是一种慢性血管炎症, 其病灶分散且位置深在, 是心血管疾病发病的主要原因。高效的药物递送提升其治疗效果的关键要素。纳米材料凭借其独特的理化特性, 在药物递送中优势显著, 通过功能化修饰可实现靶向递送, 增强药物在病变部位的富集, 减少脱靶分布, 提高治疗安全性与有效性。纳米递送系统按材料特性可分为脂基纳米载体、聚合物纳米载体、无机纳米载体和仿生纳米载体四大类, 其多功能复合体系设计更支持多模态协同治疗, 如光热转换、磁响应成像引导治疗等, 对提高动脉粥样硬化治疗效率具有重要意义。该文系统梳理了纳米载体在动脉粥样硬化治疗中的应用研究进展, 重点探讨不同类型纳米载体的构建、靶向机制及多模态应用, 涵盖了从基础研究到临床前及部分临床实验的代表性成果, 并展望未来基于纳米技术的治疗策略发展方向, 以期为该领域的进一步研究与临床转化提供参考。

[关键词] 纳米材料; 纳米技术; 动脉粥样硬化

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2025.12.015 **[中图分类号]** R543.5 **[文献标志码]** A

Application progress of nanomaterial-based delivery systems in atherosclerosis

CHEN Liang, WU Biao, YUAN Liangxi

Department of Vascular Surgery, The First Affiliated Hospital of the Naval Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Atherosclerosis (AS), a chronic vascular inflammatory disease characterized by scattered and deep-seated lesions, is a major cause of cardiovascular disease. Efficient drug delivery is crucial for enhancing therapeutic efficacy in this condition. Nanomaterials exhibit significant advantages in drug delivery systems owing to their unique physicochemical properties. Through targeted surface functionalization, they enable precise drug targeting, promote enhanced accumulation at pathological sites, reduce off-target biodistribution, and ultimately improve both therapeutic efficacy and safety profiles. Nano-delivery systems, categorized based on material characteristics into four major classes—lipid-based, polymeric, inorganic, and biomimetic nanocarriers—have multifunctional composite designs that support multimodal synergistic therapies (e.g., photothermal conversion and magnetic-responsive imaging-guided therapy). These approaches hold significant potential for enhancing therapeutic efficiency in AS management. This review synthesizes recent advances in nanocarrier-based strategies for AS management, focusing on the synthesis of diverse nanocarrier types, targeting mechanisms, and multimodal applications. It covers representative achievements ranging from basic research to preclinical studies and partial clinical trials, while outlining future development directions for nanotechnology-based therapeutic strategies and providing critical perspectives on technical innovations and persistent translational hurdles in this field.

[Key words] nanomaterial; nanotechnology; atherosclerosis

动脉粥样硬化是以动脉壁脂质及炎症因子沉积形成粥样斑块为特征的慢性炎症, 其导致的血管狭窄和血流减少可引发心肌梗死、脑梗死等致命并发症^[1]。传统诊断成像技术(如CT、MRI)虽能清晰显示血管形态, 但对早期病变及斑块稳定性评估敏感不足^[2]。现有治疗依赖降脂药、抗血小板药及抗炎药

物, 但存在水溶性差、非特异性分布及长期不良反应(如肝损伤、肌痛)等问题^[3-4], 进而影响患者的预后效果。血管介入治疗作为替代方案, 存在继发血栓形成、围术期出血及远期再狭窄等并发症风险。纳米技术通过靶向递送、可控释放及优化药代动力学, 为动脉粥样硬化诊疗提供了安全高效的新策略^[5-6]。本文

[基金项目] 国家自然科学基金(82270521)。

[通信作者] 袁良喜, 副主任医师, 博士; 电子信箱: yuanlx116@163.com。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (82270521).

[Corresponding Author] YUAN Liangxi, E-mail: yuanlx116@163.com.

从材料性质出发, 对用于动脉粥样硬化疾病诊疗的纳米材料递送系统进行综述, 并对其未来发展进行展望。

1 纳米材料的特性

纳米材料因其独特的属性, 在生物医学领域展现出革命性的潜力。其粒径范围通常介于 1~100 nm, 这一尺寸效应赋予了其卓越的生物屏障穿透能力。其高表面积体积比为表面功能化提供了充足的位点, 通过配体-受体介导的主动靶向机制, 可实现高效的药物负载与精准的靶向递送, 显著增强生物活性与特异性。纳米材料的物理化学参数 (包括形状调控、表面电荷修饰及亲疏水平衡) 可经过精细设计以优化其药代动力学特性。并且部分纳米材料表现出尺寸依赖的光学特性, 在活体成像中具有高组织穿透性和低背景干扰的优势, 可以提供微观高清成像, 实现体内实时追踪与疾病标志物精确标记。

2 纳米递送系统的分类

2.1 脂基纳米载体

脂质纳米颗粒主要由胆固醇和磷脂等脂质组成, 其展现出明显的制剂优势: 制备工艺相对简便, 生物相容性表现优异, 生物利用度显著提升, 且具备强大的负载能力。基于“相似相溶”原理, 其可穿透细胞膜增强细胞摄取, 这一优势使其成为实验室常用递送平台。脂基递送系统通常分为脂质纳米颗粒 (包括脂质体、固体脂质纳米粒、纳米结构脂质载体等) 和脂蛋白纳米颗粒。

脂质体是由双亲性磷脂分子通过分子间疏水作用自发形成的囊泡结构, 可呈现出单室或多室形态。其拥有卓越的荷载能力, 可同时兼容亲水、疏水及亲脂性药物分子。该递送系统的体外和体内稳定性受多重参数协同影响, 包括粒径分布范围、表面电荷性质、膜材组成配比以及表面功能化修饰策略, 而这些关键参数均可在制备过程中进行调控。脂质体可通过膜融合机制实现其负载物的胞内递送, 这一过程使活性成分直接释放至细胞质以发挥疗效。研究^[7]表明, 经表面修饰的脂质体还能触发细胞通过能量依赖型内吞途径完成外源物质的跨膜运输。脂质体还可以作为基因转运系统, 通过物理包埋或表面吸附的方式有效荷载 DNA 和 RNA 分子, 为基因治疗及基因编辑提供精

准递送。HO 等^[8]设计并制备了一种阳离子脂质体用于 miR-146a (microRNA 146a) 递送。相较游离 miR-146a, 脂质体复合物显著提升稳定性与细胞转染效率, 并有效抑制内皮细胞及平滑肌细胞异常激活, 减少促炎症因子分泌及泡沫细胞形成。当前脂质体技术已突破传统结构局限, 发展为新一代精准调控系统。该系统通过多功能化设计, 结合配体修饰与膜材组分协同调控, 在保留脂质双层结构的同时, 显著提升了靶向递送效率与制剂均一性^[9-10]。脂质体纳米载体发展较快, 已有部分进入临床实验阶段, VAN DER VALK 团队^[11]首次在动脉粥样硬化患者中开展了使用包裹泼尼松龙的长循环脂质体纳米颗粒的临床试验, 研究结果表明动脉壁通透性未见明显改善, 血脂和炎症水平在治疗前后亦无显著变化, 但该结果为未来纳米药物在心血管疾病领域的发展确定了起点。

基于脂质的纳米载体的另一个重要成员是高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 纳米载体。HDL 通过促进反向胆固醇转运机制, 可有效防止巨噬细胞中胆固醇的过度积累。因此, HDL 纳米颗粒在动脉粥样硬化的治疗中具有广泛的应用前景。由于 HDL 具有特定高亲和力清除 B 类 I 型清道夫受体的介导作用, 因此具有天然的靶向优势^[12-13]。作为内源性分子, HDL 能够规避网状内皮系统的吞噬作用, 该系统在免疫反应和外来物质的清除中起着关键作用^[14]。RONG 等^[15]研发了球状重组高密度脂蛋白纳米颗粒 (reconstituted high-density lipoprotein, rHDL) 用于传递外源性神经节苷脂 GM3, 证实 GM3-rHDL 抑制巨噬细胞脂质沉积、不影响红细胞存活, 且低剂量组疗效等同高剂量自由 GM3 组, 表明 rHDL 显著提升 GM3 疗效及生物安全性。HDL 纳米载体也已有部分进入临床实验, ZHENG 团队^[16]通过 III 期临床实验证明 HDL 模拟药物 CER-001 对遗传性极低 HDL 水平患者的颈动脉粥样硬化无改善作用。

2.2 聚合物纳米载体

聚合物纳米颗粒作为重要递送载体, 具有多样化的组成与结构形态。其制备原料涵盖天然来源材料、人工合成材料以及单体或预成型聚合物, 通过精准调控材料配比与合成工艺, 可构建出性能优异的靶向递送载体。聚合物纳米载体具备独特的递送机制可调节性: 负载物既可通过物理包封作用储存在颗粒内核, 亦可嵌入聚合物骨架网络, 或通过化学键合作用锚定于

颗粒表面^[17]。这一多模态负载特性使其展现出卓越的载药普适性,既能有效递送疏水和亲水及两性化合物,又兼容不同分子量梯度的药物分子,包括有机小分子、生物大分子以及蛋白质、疫苗等生物活性物质^[18]。

当前广泛应用于动脉粥样硬化药物递送领域的聚合物纳米载体主要是聚合物胶束。聚合物胶束作为一种典型的响应性嵌段共聚物,通过自组装形成具有亲水核心和疏水外层的纳米球结构。这种独特的结构不仅能够保护亲水性药物在递送过程中的稳定性,还能有效提升药物的生物利用度。聚合物胶束展现出强大的药物负载能力,可携带多种治疗药物,如小分子化合物和蛋白质。WANG等^[19]开发了用于靶向药物递送的多功能肽(multifunctional peptide, MP)纳米颗粒,通过靶向胶原,MP纳米颗粒产生空间位阻,可抑制77.2%的血小板黏附。这些纳米颗粒还可以靶向氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL),将雷帕霉素递送到斑块中,显著减少巨噬细胞对ox-LDL的摄取。聚合物胶束还可以用来辅助基因治疗。WANG等^[20]研究设计了一种独具特色的病毒样DNA纳米载体,其核心为超螺旋微米级质粒DNA(plasmid DNA, pDNA),通过调控离子环境与聚乙烯醇-聚赖氨酸共聚物的协同作用,诱导pDNA自组装形成纳米环状凝聚体。该载体可高效递送VEGF基因,实验表明其在注射部位实现VEGF高效表达,显著促进新生血管生成。成像剂如脂质基染料在体内存在安全性问题,并且对更准确和特定的成像不够敏感^[21]。LIN等^[22]研发了生物相容可降解pH响应纳米配位聚合物颗粒(nanoscale coordination polymer, NCP),用于动脉粥样硬化治疗。该颗粒由苯甲酸亚胺和钆(Gd^{3+})构建,表面脂质双层疏水区负载辛伐他汀(Simvastatin, ST)。静脉注射后,ST/NCP-PEG纳米颗粒靶向斑块酸性微环境,降解后同步释放ST(抑制炎症氧化应激) Gd^{3+} (实现斑块MRI成像),达成诊疗一体化功能。聚- β -环糊精(poly- β -cyclodextrin, p- β -CD)的研究显示其对疏水分子具有优越的亲合力^[23]。MOU等^[24]受CLIKKPF肽特异性结合磷脂酰丝氨酸的启发,构建巨噬细胞膜包裹的环糊精纳米粒(MM@NPs)。该纳米粒经CLIKKPF肽修饰,疏水区负载白藜芦醇,可靶向VCAM-1过表达的活化内皮细胞,提升病理部位递送效率。在动脉粥样硬化模型小鼠中,MM@NPs通过减轻氧化应激、炎症及胆固醇沉积,显著促进斑块消

退,实现多机制协同治疗。布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)广泛分布于各类免疫细胞中,通过调控免疫细胞的抗炎功能,展现出作为动脉粥样硬化治疗靶点的巨大潜力。WANG等^[25]设计了一种基于聚多巴胺的纳米载体系统,该系统利用抗CD47抗体,将BTK抑制剂伊鲁替尼靶向输送至动脉粥样硬化斑块。得益于聚多巴胺的pH敏感可逆解组装特性,该纳米载体系统能够在病理微环境中实现响应性控制释放。

2.3 无机纳米载体

无机纳米递送系统在体外应用中展现独特优势。以金纳米结构、磁性氧化铁纳米簇、硒氧化物纳米颗粒和介孔二氧化硅纳米材料为代表的载体体系,已成功实现精准合成与功能化调控,并广泛应用于药物递送、生物传感及基因转染等领域。这类无机纳米载体的制备工艺具有高度可调控性,通过合成技术精确控制反应参数,可实现对载体粒径、空间构型及表面化学特性的多维度设计,为构建智能载体系统提供了重要基础。

金纳米粒子(gold nanoparticle, AuNP)作为典型的金属纳米材料,其金属特性与尺寸形貌调控协同赋予其独特光热转换性能,为生物医学应用提供多种可能。其合成过程高度可控,支持药物装载需求,结合高比表面积及表面化学可修饰性,既能高效负载抗动脉粥样硬化药物,又可通过功能化设计实现多组分协同递送,构建多功能集成纳米系统^[26-28]。LEE研究团队^[29]系统评估了荧光金纳米簇(fluorescent gold nanoclusters, FANC)对动脉粥样硬化进展的干预效能。发现其通过多靶点机制改善病理特征:①显著减轻主动脉病变,降低血清胆固醇及氧化应激标志物[丙二醛、4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)]水平。②肝脏分析显示缓解脂质沉积并调控脂质代谢基因[3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMGCR)、固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein 2, SREBP)、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶(proprotein convertase subtilisin-kexin type 9, PCSK9)、低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)]表达。③肠道胆固醇吸收抑制活性与药物依泽替米贝相当。研究表明FANC通过多机制协同发挥抗动脉粥样硬化作用。KHARLAMOV团队^[30]采用硅-金纳米颗粒对

患者进行血浆光热疗法, 结果表明患者动脉粥样硬化斑块体积和坏死核心减少, 冠状动脉舒张功能增强, 心血管死亡率降低。

氧化铁纳米载体由于其独特的磁响应性、可调节性、高生物相容性和易于表面功能化, 已经成为临床应用中极具前景的对比剂^[31-32]。TA等^[33]研发出兼具T1/T2双模态氧化铁纳米对比剂, MRI研究证实其能同步缩短T1/T2弛豫时间, 具备双阳性/阴性对比剂应用潜力。影像分析表明该纳米粒对血栓呈现强效特异性靶向结合, 而对正常颈动脉组织无显著结合。研究人员还通过添加靶向剂、将其与其他成像剂结合等方法, 进一步提升了氧化铁纳米粒子的成像能力。ZOU等研究者^[34]构建了巨噬细胞膜包覆的 Fe_3O_4 -Cy7纳米粒(Fe_3O_4 -Cy7@M2 NPs), 并基于高脂饮食诱导的早期动脉粥样硬化模型开展双模态成像研究。结果显示, 该纳米粒在病变部位富集量显著高于未包膜对照, 证实巨噬细胞膜包覆显著提升纳米粒靶向成像性能。将氧化铁纳米粒子与多种材料相结合, 也是未来研究的一个新方向。

某些金属还可以合成金属纳米酶用于治疗氧化应激和炎症性疾病^[35]。WANG等^[36]开发了透明质酸(hyaluronic acid, HA)包封的二氧化铈纳米酶(HA-CeO₂ NP), 其具备高效超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)模拟活性, 经WST-8及活性氧(reactive oxygen species, ROS)清除实验验证, 可显著抑制ROS水平, 且自我修复特性维持了持续清除能力。该纳米酶可使主动脉斑块面积缩减约2/3, 并同步降低低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平。但需要注意的是, 大多数纳米酶中金属元素的存在可能会导致生物毒性, 因此显著限制了它们的临床应用。WANG等^[37]开发了一种新型无金属纳米酶(HCN@DS), 它集成了多模态成像引导治疗动脉粥样硬化的功能。HCN@DS由于对清道夫受体A的亲合力, 展现出良好的巨噬细胞靶向能力, 并具有出色的光声和光热成像能力, 以指导精确治疗。HUANG等^[38]设计了一种硒掺杂的甲酸铜(Cu⁺-Se)纳米酶, 该纳米酶具有超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶样活性。Cu⁺-Se纳米酶能够高效地清除ROS, 抑制细胞衰老, 并防止泡沫细胞的形成。它作用于巨噬细胞, 降低细胞ROS水平和脂质氧化, 从而显著抑制炎症相关过程。

无机非金属纳米载体也在当前的研究中展现出巨

大的潜力。WU等^[39]构建了共载铜离子与IL-1Ra的介孔硅纳米粒(IL-1Ra@CuMSNs), 旨在同步解决铜离子肝毒性及IL-1Ra半衰期短的问题。实验表明, 该纳米粒较单独Cu-MSNs或IL-1Ra组显著抑制炎症、斑块及巨噬细胞浸润, 凸显介孔硅纳米载体的增效治疗优势。WEI等^[40]设计并构建了一种创新的H₂O₂-NIR双模态纳米马达, 即钐掺杂介孔碳纳米粒子/铂复合材料(Gd-MCNs/Pt), 经雷帕霉素负载及抗CD36修饰后, 铂非对称分布催化H₂O₂产氧驱动马达运动并改善病灶炎症性微环境; NIR激光下光热转换实现热推进并触发炎症巨噬细胞消融。抗CD36修饰增强靶向结合, 进一步提升治疗精准性。黑磷纳米片(black phosphorus nanosheet, BPNS)具有多层折叠结构, 使其成为理想的载体, 可以装载药物、肽和核酸。此外, BPNS表现出优异的ROS响应能力, 可以显著清除过量的细胞内ROS, 减轻氧化应激, 并抑制随后的炎症反应链的激活。因此, BPNS被广泛应用于治疗糖尿病皮肤伤口、骨骼再生和心血管疾病^[41]。HE等^[42]利用BPNS的药物携带能力, 负载消退素D1(resolvin D1, RvD1), 这是一种在易损动脉粥样硬化斑块中发现缺失的炎症消退脂质介质。BPNS能够有效清除广谱的ROS, 并抑制病变巨噬细胞中与动脉粥样硬化相关的促炎症细胞因子的产生。RvD1进一步增强抗动脉粥样硬化的功效。这些靶向纳米药物不仅减少了斑块面积, 还显著改善了高脂饮食喂养的载脂蛋白E缺乏小鼠的斑块稳定性。

2.4 仿生纳米载体

仿生纳米载体是新兴的一类纳米颗粒, 能够模拟自然细胞的生物学特性和功能, 具有增强的生物相容性、更高的靶标特异性、延长的血液循环时间和改进的免疫逃避能力^[43]。根据涂层材料的不同, 仿生纳米颗粒可细分为以下3类: 细胞膜涂层纳米载体、生物分子功能化纳米载体和细胞工程化纳米载体。

细胞膜涂层仿生纳米载体, 通过巧妙地将天然细胞膜包裹于纳米颗粒表面, 实现了对源细胞生物功能的精准复刻。该设计使其在复杂生理环境中兼具优异靶向性及生物相容性, 为动脉粥样硬化诊疗提供新策略。细胞膜涂层仿生纳米颗粒家族成员丰富, 涵盖巨噬细胞膜涂层、血小板膜涂层、单核细胞膜涂层及中性粒细胞膜涂层等多种类型。YAO等^[44]利用巨噬细胞膜合成一种生物仿生药物递送系统(ZARMS), 以

调节斑块内的巨噬细胞免疫。静脉给药后, ZARMs 选择性地靶向到斑块中, 即使在斑块内存在高水平的 ROS 时, 仍保持不易受影响的生物特性, 同时触发其中负载的阿托伐他汀释放。杂化细胞膜涂层技术, 通过融合不同细胞膜的优势, 进一步丰富了纳米颗粒的表面标志, 增强了其主动靶向能力, 代表了该领域的一大创新。HUANG 等^[45]设计并开发了一种新型抗 CXC 趋化因子受体 2 (C-X-C motif chemokine receptor 2, CXCR2) 的红细胞-血小板杂交膜包裹的纳米粒子 [RBC-P] NP, 该纳米粒子通过特异性结合 CXCR2 受体阻断 CXCL8 与 CXCR2 之间的相互作用, 干扰动脉粥样硬化关键炎症通路。在 *Ldlr*^{-/-} 小鼠模型中, 该纳米粒显著缩减斑块体积、坏死区域及巨噬细胞浸润, 疗效优于对照及安慰剂组, 且未观察到出血相关不良反应, 安全性良好。细胞膜涂层纳米颗粒不仅作为智能药物递送系统, 将治疗药物准确输送至病变部位, 还通过膜蛋白的特定功能实现治疗效果。

生物分子涂层仿生纳米载体, 利用生物分子 (如单克隆抗体^[46]、天然蛋白质^[47]、病毒衣壳^[48]、靶向肽及寡核苷酸适配体等^[49]) 的高特异性和亲和力, 实现了对动脉粥样硬化的精准诊断和治疗。其种类繁多, 每种涂层分子均赋予了纳米颗粒独特的靶向能力和生物活性。但此类材料也存在体内稳定性相对较差、半衰期短等限制^[50], 需要进一步研究开发。

纳米颗粒工程化细胞, 代表了一种将纳米颗粒与活细胞相结合的创新策略, 利用细胞的生物特性和功能, 实现对动脉粥样硬化的诊断和治疗。目前已在肿瘤的治疗中被大量研究^[51], 但在动脉粥样硬化中应用较少。SHI 等研究团队^[52]构建了一种靶向斑块且可搭载中性粒细胞的脂质体 (cRGD-SVT-Lipo), 其

能够主动趋向或搭载中性粒细胞, 到达动脉粥样硬化斑块, 从而显著增强药物在斑块部位的递送效率。并且该脂质体通过有效抑制动脉粥样硬化斑块中中性粒细胞弹性蛋白酶的活性, 可减少斑块面积, 稳定斑块结构, 并最终延缓动脉粥样硬化的进展。YE 等^[53]构建了过表达 lncRNA H19 的工程化内皮祖细胞 (endothelial progenitor cell, EPC), 研究表明, 过表达 lncRNA H19 的工程化 EPC 能够促进受损动脉的再内皮化并抑制新内膜增生。

3 总结和展望

动脉粥样硬化病理机制复杂且治疗手段局限, 催生了精准干预需求。近年来纳米医学的兴起为该领域带来突破, 其多模态策略通过靶向递送、协同治疗及智能响应等创新设计, 展现出显著治疗潜力及临床转化价值。基于此, 本文系统梳理了各类纳米载体的特性, 具体对比见表 1。但其临床应用仍然面临诸多挑战: ①部分纳米材料本身潜在毒性需权衡风险收益^[54]。②许多纳米材料涉及复杂的合成过程, 实现快速、精确和可重复的合成仍然是一个重大难题^[55]。③很多研究倾向于开发包含多种化学成分的多功能纳米材料, 研究人员无法准确评估每种成分的生物学效应, 更遑论预测各种成分之间的微妙相互作用, 可能在应用中出现意料外的问题。④尽管在啮齿动物研究中已证明纳米材料的安全性和有效性, 但并未在大型哺乳动物模型中进行系统研究^[56]; 并且临床前动物模型的疾病进展和病理学与人类存在显著差异, 相同的结果可能不适用于人类。这意味着纳米载体向临床转化还有很长的路要走。

表 1 不同递送系统综合对比

Tab 1 Comprehensive comparison of different delivery systems

Type	Advantage	Limitation	Research phase
Lipid-based NPs	High drug loading capacity, gene delivery capability, natural targeting, and high biocompatibility	Low stability, and shortened <i>in vivo</i> circulation time	Predominantly preclinical investigations, with selective progression to clinical trials
Polymer NPs	Tunable structural properties, stimuli-responsive behavior, and broad-spectrum drug compatibility	Multi-step synthesis process, limited <i>in vivo</i> stability, and potential toxicity risks	Comprehensive preclinical investigation with selective, clinical translation-oriented studies
Inorganic NPs	Precise controllability, theranostic integration, and high stability	Potential toxicity risks, incompletely characterized metabolic pathways, and undetermined long-term safety profiles	Predominantly preclinical investigation, with a limited subset progressing to clinical trials
Biomimetic NPs	High biocompatibility, prolonged circulation time, and homology-directed targeting	Complex multi-step synthesis, restricted membrane availability, and challenges in standardization	Active preclinical research, remaining largely in the preclinical phase without clinical progression

在下一步研究中, 纳米系统实现高临床期望的关键在于研究人员如何在纳米材料的安全性问题、合成的简易性以及高效、经济的规模化之间取得平衡, 同时确保纳米材料与临床需求之间充分的互补性, 以实现卓越的诊断和治疗特性。尽管还需要进一步的探索和改进, 但纳米技术仍然是动脉粥样硬化诊断和治疗领域一个极具前景的研究方向。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors declare no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

陈亮负责文献整理、撰写初稿并完成修改, 吴彪负责论文修改, 袁良喜负责写作指导和论文审阅。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

CHEN Liang was responsible for literature review, drafting the initial manuscript, and completing revisions. WU Biao was responsible for the revision of the paper. YUAN Liangxi was responsible for providing writing guidance and reviewing the paper. All authors have read the final version of paper and consented to the submission.

- Received: 2025-06-05
- Accepted: 2025-09-28
- Published online: 2025-12-28

参 · 考 · 文 · 献

- [1] HETHERINGTON I, TOTARY-JAIN H. Anti-atherosclerotic therapies: milestones, challenges, and emerging innovations[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(10): 3106-3117.
- [2] MUSHENKOVA N V, SUMMERHILL V I, ZHANG D W, et al. Current advances in the diagnostic imaging of atherosclerosis: insights into the pathophysiology of vulnerable plaque[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2992.
- [3] NEWMAN C B, PREISS D, TOBERT J A, et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(2): e38-e81.
- [4] LEE M, CHENG C Y, WU Y L, et al. Association between intensity of low-density lipoprotein cholesterol reduction with statin-based therapies and secondary stroke prevention: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(4): 349.
- [5] DENG X J, WANG J H, YU S S, et al. Advances in the treatment of atherosclerosis with ligand-modified nanocarriers[J]. *Exploration*, 2024, 4(3): 20230090.
- [6] 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: 2622.
- [7] WANG Y-F, ZHANG C Q, YANG K N, et al. Transportation of AIE-visualized nanoliposomes is dominated by the protein corona[J]. *Natl Sci Rev*, 2021, 8(6): nwab068.
- [8] HO D, LYND T O, JUN C, et al. miR-146a encapsulated liposomes reduce vascular inflammatory responses through decrease of ICAM-1 expression, macrophage activation, and foam cell formation[J]. *Nanoscale*, 2023, 15(7): 3461-3474.
- [9] BENNE N, MARTINS CARDOSO R, BOYLE A L, et al. Complement receptor targeted liposomes encapsulating the liver X receptor agonist GW3965 accumulate in and stabilize atherosclerotic plaques[J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(10): 2000043.
- [10] LI Z X, ZHU H M, LIU H, et al. Evolocumab loaded bio-liposomes for efficient atherosclerosis therapy[J]. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21(1): 158.
- [11] VAN DER VALK F M, VAN WIJK D F, LOBATO M E, et al. Prednisolone-containing liposomes accumulate in human atherosclerotic macrophages upon intravenous administration[J]. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2015, 11(5): 1039-1046.
- [12] ZHANG W L, HE H L, LIU J P, et al. Pharmacokinetics and atherosclerotic lesions targeting effects of tanshinone II A discoidal and spherical biomimetic high density lipoproteins[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(1): 306-319.
- [13] GUO Y H, YUAN W M, YU B L, et al. Synthetic high-density lipoprotein-mediated targeted delivery of liver X receptors agonist promotes atherosclerosis regression[J]. *EBioMedicine*, 2018, 28: 225-233.
- [14] ZHANG X Q, HUANG G L. Synthetic lipoprotein as nano-material vehicle in the targeted drug delivery[J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(2): 16-21.
- [15] RONG T, WEI B, AO M Y, et al. Enhanced anti-atherosclerotic efficacy of pH-responsively releasable ganglioside GM3 delivered by reconstituted high-density lipoprotein[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13624.
- [16] ZHENG K H, KAISER Y, VAN OLDEN C C, et al. No benefit of HDL mimetic CER-001 on carotid atherosclerosis in patients with genetically determined very low HDL levels[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 311: 13-19.
- [17] ITA K. Polyplexes for gene and nucleic acid delivery: progress and bottlenecks[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 150: 105358.
- [18] ZHANG L B, BEATTY A, LU L, et al. Microfluidic-assisted polymer-protein assembly to fabricate homogeneous functional nanoparticles[J]. *Mater Sci Eng C*, 2020, 111: 110768.
- [19] WANG A Q, YUE K, ZHONG W S, et al. Targeted delivery of rapamycin and inhibition of platelet adhesion with multifunctional peptide nanoparticles for atherosclerosis treatment[J]. *J Control Release*, 2024, 376: 753-765.
- [20] WANG Y, LIU J, TONG C G, et al. Gene therapy by virus-like self-spooling toroidal DNA condensates for revascularization of hindlimb ischemia[J]. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22(1): 413.
- [21] LI J J, WANG K X, PAN W, et al. Targeted imaging in atherosclerosis[J]. *Anal Chem*, 2022, 94(36): 12263-12273.
- [22] LIN Y Z, LIU J J, CHONG S Y, et al. Dual-function nanoscale coordination polymer nanoparticles for targeted diagnosis and therapeutic delivery in atherosclerosis[J]. *Small*, 2024, 20(47): 2401659.
- [23] JEON H, KIM J, LEE Y M, et al. Poly-paclitaxel/cyclodextrin-SPION nano-assembly for magnetically guided drug delivery system[J]. *J Control Release*, 2016, 231: 68-76.
- [24] MOU N L, DUAN X M, QU K, et al. Macrophage membrane spontaneously encapsulated cyclodextrin-based nanomedicines for improving lipid metabolism and inflammation in atherosclerosis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(37): 49660-49672.
- [25] WANG H H, ZHAO R Z, PENG L, et al. A dual-function CD47-targeting nano-drug delivery system used to regulate immune and anti-inflammatory activities in the treatment of atherosclerosis[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(22): 2400752.

- [26] GUSTÀ M F, EDEL M J, SALAZAR V A, et al. Exploiting endocytosis for transfection of mRNA for cytoplasmic delivery using cationic gold nanoparticles[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1128582.
- [27] KIM H M, PARK J H, CHOI Y J, et al. Hyaluronic acid-coated gold nanoparticles as a controlled drug delivery system for poorly water-soluble drugs[J]. *RSC Adv*, 2023, 13(8): 5529-5537.
- [28] BOOMI P, GANESAN R, PRABU POORANI G, et al. Phyto-engineered gold nanoparticles (AuNPs) with potential antibacterial, antioxidant, and wound healing activities under *in vitro* and *in vivo* conditions[J]. *Int J Nanomed*, 2020, 15: 7553-7568.
- [29] LEE Y N, WU Y J, SU C H, et al. Fluorescent gold nanoclusters possess multiple actions against atherosclerosis[J]. *Redox Biol*, 2024, 78: 103427.
- [30] KHARLAMOV A N, TYURNINA A E, VESELOVA V S, et al. Silica-gold nanoparticles for atheroprotective management of plaques: results of the NANOM-FIM trial[J]. *Nanoscale*, 2015, 7(17): 8003-8015.
- [31] ZHANG H, LIU X L, FAN H M. Advances in magnetic nanoparticle-based magnetic resonance imaging contrast agents[J]. *Nano Res*, 2023, 16(11): 12531-12542.
- [32] PELLICO J, ELLIS C M, DAVIS J J. Nanoparticle-based paramagnetic contrast agents for magnetic resonance imaging[J]. *Contrast Medium Mol Imag*, 2019, 2019: 1845637.
- [33] TA H T, LI Z, HAGEMeyer C E, et al. Molecular imaging of activated platelets *via* antibody-targeted ultra-small iron oxide nanoparticles displaying unique dual MRI contrast[J]. *Biomaterials*, 2017, 134: 31-42.
- [34] ZOU L, ZHANG Y, CHERAGA N, et al. M2 macrophage membrane-camouflaged Fe₃O₄-Cy7 nanoparticles with reduced immunogenicity for targeted NIR/MR imaging of atherosclerosis[J]. *Small*, 2024, 20(8): 2304110.
- [35] LIN X F, DONG Q H, CHANG Y L, et al. Transition-metal-based nanozymes for biosensing and catalytic tumor therapy[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2024, 416(27): 5933-5948.
- [36] WANG S, ZHANG J W, LI W, et al. Hyaluronic acid-guided assembly of ceria nanozymes as plaque-targeting ROS scavengers for anti-atherosclerotic therapy[J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 296: 119940.
- [37] WANG L J, ZHANG X Q, ZHANG H R, et al. Novel metal-free nanozyme for targeted imaging and inhibition of atherosclerosis *via* macrophage autophagy activation to prevent vulnerable plaque formation and rupture[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(39): 51944-51956.
- [38] HUANG X, ZHOU Y, et al. Selenium-doped copper formate nanozymes with antisenescence and oxidative stress reduction for atherosclerosis treatment[J]. *Nano Lett*, 2025, 25(7): 2662-2669.
- [39] WU Z Y, XU Z J, PU H J, et al. Degradable co-delivery nanoplatforms for inflammation-targeted therapy against atherosclerosis[J]. *Appl Mater Today*, 2021, 25: 101214.
- [40] WEI M, JIANG Q J, BIAN S, et al. Dual-mode-driven nanomotors targeting inflammatory macrophages for the MRI and synergistic treatment of atherosclerosis[J]. *J Nanobiotechnol*, 2025, 23(1): 54.
- [41] ZHANG J H, WANG Z W, LIAO Y H, et al. Black phosphorus nanoplatform coated with platelet membrane improves inhibition of atherosclerosis progression through macrophage targeting and efferocytosis[J]. *Acta Biomater*, 2025, 192: 377-393.
- [42] HE Z S, CHEN W, HU K, et al. Resolvin D1 delivery to lesional macrophages using antioxidative black phosphorus nanosheets for atherosclerosis treatment[J]. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19(9): 1386-1398.
- [43] CHEN L, HONG W Q, REN W Y, et al. Recent progress in targeted delivery vectors based on biomimetic nanoparticles[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2021, 6: 225.
- [44] YAO Y Y, CHEN H T, BARKAT A, et al. A zombie macrophage-based "Trojan horse" enhances the effect of efferocytosis through immune regulation for atherosclerosis treatment[J]. *Adv Funct Materials*, 2024, 34(27): 2315034.
- [45] HUANG R Z, ZHANG L J, LI X S, et al. Anti-CXCR2 antibody-coated nanoparticles with an erythrocyte-platelet hybrid membrane layer for atherosclerosis therapy[J]. *J Control Release*, 2023, 356: 610-622.
- [46] LI L H, LU Y, JIANG C Y, et al. Actively targeted deep tissue imaging and photothermal-chemo therapy of breast cancer by antibody-functionalized drug-loaded X-ray-responsive bismuth Sulfide@Mesoporous silica core-shell nanoparticles[J]. *Adv Funct Materials*, 2018, 28(5): 1704623.
- [47] LOHCHAROENKAL W, WANG L Y, CHEN Y C, et al. Protein nanoparticles as drug delivery carriers for cancer therapy[J]. *BioMed Res Int*, 2014, 2014: 180549.
- [48] KONDYLIS P, SCHLICKSUP C J, ZLOTNICK A, et al. Analytical techniques to characterize the structure, properties, and assembly of virus capsids[J]. *Anal Chem*, 2019, 91(1): 622-636.
- [49] XU R T, OUYANG L X, CHEN H Y, et al. Recent advances in biomolecular detection based on aptamers and nanoparticles[J]. *Biosensors*, 2023, 13(4): 474.
- [50] HE F, WEN N C, XIAO D P, et al. Aptamer-based targeted drug delivery systems: current potential and challenges[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(13): 2189-2219.
- [51] WANG Y H, HUANG G J, HOU Q, et al. Cell surface-nanoengineering for cancer targeting immunoregulation and precise immunotherapy[J]. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, 2023, 15(4): e1875.
- [52] SHI Y, DONG M, WU Y, et al. An elastase-inhibiting, plaque-targeting and neutrophil-hitchhiking liposome against atherosclerosis[J]. *Acta Biomater*, 2024, 173: 470-481.
- [53] YE Y C, HUANG L, WANG K J, et al. Transplantation of engineered endothelial progenitor cells with H19 overexpression promotes arterial reendothelialization and inhibits neointimal hyperplasia[J]. *J Tissue Eng*, 2025, 16: 20417314251315959.
- [54] CHEN S Y, SU Y, ZHANG M J, et al. Insights into the toxicological effects of nanomaterials on atherosclerosis: mechanisms involved and influence factors[J]. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21(1): 140.
- [55] IAFISCO M, ALOGNA A, MIRAGOLI M, et al. Cardiovascular nanomedicine: the route ahead[J]. *Nanomedicine*, 2019, 14(18): 2391-2394.
- [56] ZHANG Z, DALAN R, HU Z Y, et al. Reactive oxygen species scavenging nanomedicine for the treatment of ischemic heart disease[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(35): 2202169.

[本文编辑] 张慧俊

