

• 继续教育 •

纳米技术在冠心病中的应用*

李涛¹ 钱永军¹

[提要] 冠状动脉疾病(CAD)是影响患者健康状况并导致死亡的重要原因之一,给全世界带来了巨大的经济负担。尽管已经研发了多种药物和治疗措施来延迟疾病的进展并改善患者的生活质量,但仍不能修复或再生受损的缺血心肌。而纳米技术为CAD的诊断和治疗提供了另一种全新的发展方向,并且已在靶向药物治疗和生物材料的开发中表现出了优异的性能。本综述将介绍纳米技术在CAD诊断和治疗中的最新应用。

[关键词] 纳米技术;应用;靶向治疗;生物材料;冠心病

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.04.021

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A

Application of Nanotechnology in Coronary Heart Disease

LI Tao QIAN Yongjun

(Department of Cardiovascular Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Corresponding author: QIAN Yongjun, E-mail: qianyongjun@scu.edu.cn

Summary Coronary artery disease (CAD) is one of the most important causes to affect the health status and cause mortality of patients. At the same time, it causes a huge economic burden to the whole world. Although a variety of therapeutic drugs and measures have been produced to delay the progress of the disease and improve the quality of life of patients, but most of these cannot repair or regenerate the damaged ischemic myocardium. Nanotechnology provides an alternative and novel direction for the diagnosis and treatment of CAD, and shows excellent performance in the field of targeted drug therapy and the development of biomaterials. This review will briefly introduce the latest applications of nanotechnology in the diagnosis and treatment of CAD.

Key words nanotechnology; application; targeted therapy; biomaterials; coronary heart disease

* 基金项目: 国家“十三五”重点研发专项资助(No: 2016YFC1302003); 四川省科技计划重点研发项目(No: 2017SZ0056); 四川省卫生和计划生育委员会科研课题(No: 17PJ177)

¹ 四川大学华西医院心脏大血管外科(成都, 610041)

通信作者: 钱永军, E-mail: qianyongjun@scu.edu.cn

Echocardiography[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2010, 23(7):685-713; quiz 786-8.

[6] Unal A, Sipahioglu M, Oguz F, et al. Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients: prevalence and risk factors[J]. Perit Dial Int, 2009, 29(2):191-198.

[7] Zeng Y, Yang D D, Feng S, et al. Risk factors for pulmonary hypertension in patients receiving maintenance peritoneal dialysis[J]. Braz J Bio Res, 2016, 49(3): e4733-4740.

[8] Kumbar L, Fein PA, Rafiq MA, et al. Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients [J]. Adv Perit Dial. 2007, 23:127-131.

[9] Li G, Xu YL, Ling F, et al. Angiotensin converting enzyme 2 activation protects against pulmonary arterial hypertension through improving early endothelial function and mediating cytokines levels[J]. Chin Med J(Engl), 2012, 125(8):1381-1388.

[10] 俸勇强, 伍伟锋. 血管紧张素 II 水平在先天性心脏病伴肺动脉高压介入封堵术前后的变化[J]. 临床心血管病杂志, 2006, 22(8):455-457.

[11] Domenici A, Luciani R, Principe F. Pulmonary hypertension in dialysis patients[J]. Perit Dial Int, 2010, 30(2):251-252.

[12] 李晓楠, 张苗, 蒋春明, 等. 腹膜透析发生肺动脉高压的相关因素分析[J]. 东南大学学报医学版, 2015, 34(4):588-592.

[13] Yigla M, Nakhoul F, Sabag A, et al. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease[J]. Chest, 2003, 123(5):1577-1582.

[14] Pilz S, Iodice S, Zittermann A, et al. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies[J]. Am J Kidney Dis, 2011, 58(3):374-382.

[15] Yigla M, Keidar Z, Safadi I, et al. Pulmonary calcification in hemodialysis patients: correlation with pulmonary artery pressure values[J]. Kidney Int, 2004, 66(2):806-810.

[16] Yigla M, Fruchter O, Aharonson D, et al. Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients[J]. Kidney Int, 2009, 75(9):969-975.

(收稿日期: 2018-09-11)

冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)是动脉粥样硬化斑块聚集在冠状动脉内壁上的过程。这一过程导致腔内狭窄,血管壁的顺应性降低,逐渐或突然导致部分心肌血液供应丧失^[1]。据报道,2015年中国城市和农村居民冠心病病死率继续2012年以来的上升趋势,患病人数约达到1100万^[2]。

纳米技术在纳米尺度提供了结构分析工具和设计制造生物材料,同时还为靶向治疗和精准医学提供生物学途径的解决手段。纳米医学使诊断更精确,治疗更有效,已成为防治疾病的新武器^[3]。

由于动脉粥样硬化的发病机制始于细胞水平,因此只有这种水平的有效干预才能阻止其进展,而冠状动脉病变组织的解剖学特征和炎症变化为纳米医学的应用提供了许多机会,在这篇综述中,我们认为纳米技术可作为CAD诊断和治疗的一种有前景和创新的方向。

1 纳米粒子用于诊治不稳定斑块

纳米粒子具有独特的尺寸,物理性质和化学成分,能够通过血液和组织流动而不沉积于毛细血管或其他组织中达到输送靶向药物的目的,同时在组织和器官中的清除时间足够长,以增强成像或执行其他独特的纳米级功能。因此,纳米粒子主要用于增强医学成像、靶向递送以杀死病变细胞,以及靶向递送药物^[4]。

目前,冠状动脉疾病的常见诊断方法如心电图等传统影像学方法不能识别具有破裂风险的“易损斑块”。随着诊断要求和技术的提高,基于纳米技术的CAD分子成像正在发展,以检测某些靶点,如巨噬细胞、氧化低密度脂蛋白、微血管等^[5]。

Aikawad等^[6]使用交联氧化铁荧光纳米粒子靶向显示巨噬细胞,以检测动脉粥样硬化斑块中的炎症反应。由于靶组织中不存在氟(¹⁹F)信号背景,因此来自MRI的¹⁹F全氟化碳纳米粒子的观察信号接近解剖¹H图像的空间分辨率,并可特异性地检测炎症进展^[7]。此外,如Yeager等^[8]所述,联合利用血管内超声和光声成像与金纳米粒子作为造影剂共同定位斑块中的活化巨噬细胞。细胞凋亡和氧化的低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)的触发在促进斑块破裂中起重要作用。多种方法,例如用于PET、SPECT或MRI的用放射性同位素标记的试剂和超顺磁性粒子(氧化铁和钆)已经用于检测与细胞凋亡和ox-LDL相关的某些靶标,以划分具有破裂风险的斑块^[9]。动脉粥样硬化斑块底部的微血管与斑块破裂独立相关,新血管生成在斑块生长、出血和破裂过程中具有促进作用。整合素 $\alpha v\beta 3$ 是血管生成的关键递质,可使用用精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽模拟物衍生的钆涂覆的全氟化碳纳米材料(含有9万

个单独的钆螯合物)进行靶向定位^[10]。因此,基于纳米技术的心血管成像方法为脆性斑块的早期诊断和鉴别提供了可行性,为动脉粥样硬化斑块的早期预防和治疗提供了依据。

动脉粥样硬化是一种慢性过程,纳米技术因可增加药物全身循环时间、降低药物的全身非靶向细胞毒性、提高药物的溶解度、降低所需剂量、将药物的诊断和治疗结合起来、增加药物在特定部位的累积量等优点逐渐在治疗动脉粥样硬化的领域受到关注^[11]。

高剂量他汀类药物,其降低冠心病发病率和病死率的作用由于非靶向不良反应而受到限制^[12]。然而,Broz等^[13]描述了通过寡核苷酸功能化负载普伐他汀的纳米尺寸囊泡以靶向巨噬细胞可以进行大剂量的治疗,以减少其他组织的毒性,提高疗效。同样,烟曲霉素是一种有效的抗血管生成药物,通过整合素靶向顺磁性纳米粒子来减少全身不良反应的潜力已经被证明^[14]。Nakashiro等^[15]利用可吸收的纳米粒子将吡格列酮递送到循环的单核细胞中,其可以调节炎症反应并防止动脉粥样硬化斑块破裂。另外,由水蛭素衍生的自身凝血酶抑制剂水蛭肽已与纳米粒子结合,以抑制因斑块变性和破裂而导致的血栓形成冠状动脉阻塞后进一步的纤维蛋白凝块形成^[16]。

再者,冠状动脉血管成形术后的再狭窄受机械损伤、炎症反应和血管成形术期间内皮愈合延迟的影响。用纳米粒子涂覆的药物洗脱支架可以帮助将先前无效的药物定位在特定的表位中并产生期望的结果。Nakano等^[17]用新型阳离子电沉积涂层技术制备了一种含有荧光标记物的阳离子纳米粒子洗脱支架,提供了针对心血管疾病的微创纳米装置。Tsukie证实,匹伐他汀-纳米粒子洗脱支架在减少支架内再狭窄方面具有与西罗莫司洗脱支架相同的效率,但可加快内皮愈合^[18]。

2 纳米粒子在急性心肌梗死治疗中的应用

在急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)后,由于心肌细胞(cardiomyocytes, CMs)的低增殖和有限自我修复能力,心脏功能将有所下降而不能恢复如初,常规的心肌血供再恢复不能修复凋亡的CMs。因此,干细胞疗法已成为一种新的治疗方法^[19]。而纳米技术可实现凋亡组织中干细胞的高浓度,并对其增殖和存活进行监测。MRI已成为跟踪这些细胞的可靠且安全的技术,然而,该技术的灵敏度和成功很大程度上取决于所使用的造影剂。氧化铁超顺磁性纳米粒子由于其独特的磁性和良好的生物相容性,可用于指导和监测干细胞对AMI的治疗效果,已被公认为干细胞标记物最有前途的造影剂之一^[20]。

另外,Binsalamah等^[21]应用壳聚糖-藻酸盐纳

米粒子传递胎盘生长因子(Placental growth factor, PIGF),在治疗 AMI 中使用纳米粒子代替直接注射 PIGF 可以提供 PIGF 的持续释放并增强生长因子对急性心肌缺血的积极作用。Nakano 等^[22]已提出掺入厄贝沙坦的 PLGA 纳米粒子以抑制炎症单核细胞的募集,抑制心肌缺血-再灌注损伤,进一步降低梗死面积和改善左心室重塑。以类似的方式, Galagudza 等^[23]设计了一种载有腺苷的二氧化硅纳米粒子,以减少梗死面积,同时降低因全身腺苷使用引起的低血压和心率减慢。

3 纳米材料在 CAD 中的应用

心肌梗死后, CMs 凋亡,肌成纤维细胞和巨噬细胞向梗死部位迁移,形成瘢痕组织,最终导致心力衰竭^[24]。当心力衰竭达到后期时,心脏移植是心力衰竭患者最有效的治疗方法。然而,由于缺乏心脏供体和免疫排斥反应,很少有患者有幸接受移植治疗。为了克服这些瓶颈,基于细胞治疗和组织工程的研究逐渐成为热门方向。

纳米材料的表面积-体积比和粗糙度显著增加,从而增强了机械、导电、光学和磁性等方面的属性。纳米材料的优异材料性能已经在 CMs 组织工程中显示出充满前景的结果^[25]。

Kim 等^[26]介绍了由纳米柱形态聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)制成的 CMs 培养基,与常规 PEG 培养基比,PEG 纳米柱上的细胞粘附明显增加,并且纳米形态培养基刺激定植的 CMs 中的细胞-细胞结合。聚乙醇酸(polyglycolic acid, PGA)和聚己内酯(polycaprolactone, PCL)也是有前景的支架材料候选者。Aghdam 等^[27]通过静电纺丝制备了 PCL:PGA 纳米纤维支架,因亲水性增强,用于研究心脏祖细胞的细胞附着和增殖。此外,聚乳酸-羟基乙酸(poly-(lactic-co-glycolic) acid, PLGA)也已广泛用于组织工程,以结合聚乳酸和 PGA 的优点。Simon-Yarza 等^[28]使用 PLGA 制备含有神经调节蛋白-1 的纳米纤维支架,结果表明,含有神经调节蛋白-1 的纤维可诱导组织重塑。

在心脏病发作后治疗受损心脏组织的另一种方法是使用心脏组织工程贴片,与传统的聚合物基质相比,PLGA 中嵌入碳纳米纤维可使 CMs 的生长更加稳健,并可通过模拟心脏组织拉伸强度和电导率以及增强相关蛋白质的吸附而增强 CMs 功能^[29]。此外, Malki 等^[30]开发了一种由白蛋白电纺纤维和金纳米棒组成的接种 CMs 的心脏工程贴片。该贴片定位于心肌后,经近红外激光(808 nm)照射,可吸收光并转化为热能,局部改变纤维支架的分子结构,使其牢固而安全地附着在心脏壁上。

当然,可注射支架因其简单和微创的优势而受到研究人员的青睐, Lin 等^[31]发现,在猪心肌梗死模型中,当将自组装肽纳米纤维注入心肌时,可以

增强梗死心肌部位的厚度并抑制心室重构,而将含有自体骨髓单核细胞的纳米纤维注入可以改善细胞保留和心脏功能。另一种常用方法是用脱细胞 ECM 制备可注射凝胶。例如, Singelyn 等^[32]提取并去细胞化猪心脏组织以组成心肌基质,其具有在体内自组装形成纳米纤维结构的能力。

4 结论和前景

纳米技术作为一种新型科学,为临床医生提供了光明的前景和希望。纳米医学在 CAD 治疗方面具有巨大潜力,正在开发用于不同药物的高效纳米药物递送系统。然而,其应用面临的问题也有很多,例如,细胞中生物纳米材料的寿命不确定,没有关于纳米粒子在细胞水平上的生物安全性以及基于化学成分的活细胞内直接毒性的充分信息。因此,纳米技术应用的研究和临床转化仍有很长的路要走。纳米医学的巨大进步极大地改善了目前心血管疾病的的治疗方法。随着治疗方式的不断缩小和科学好奇心的不断扩大,心血管疾病治疗的未来确实非常令人期待。

参考文献

- [1] Brito L, Amiji M. Nanoparticulate carriers for the treatment of coronary restenosis[J]. *Int J Nanomedicine*, 2007, 2(2): 143-61.
- [2] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等. 中国心血管病报告 2017 概要[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(1): 1-8.
- [3] Tibbals HF. *Medical Nanotechnology and Nanomedicine*[M]. 2010.
- [4] Wong I Y, Bhatia SN, Toner M. Nanotechnology: emerging tools for biology and medicine [J]. *Genes Dev*, 2013, 27(22): 2397-2408.
- [5] Karimi M, Zare H, Bakhshiannik A, et al. Nanotechnology in diagnosis and treatment of coronary artery disease[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2016, 11(5): 513-530.
- [6] Aikawa E, Nahrendorf M, Figueiredo JL, et al. Osteogenesis associates with inflammation in early-stage atherosclerosis evaluated by molecular imaging in vivo [J]. *Circulation*, 2007, 116(24): 2841-2850.
- [7] 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.
- [8] Yeager D, Chen Y, Litovsky S, et al. Intravascular photoacoustics for image-guidance and temperature monitoring during plasmonic photothermal therapy of atherosclerotic plaques: a feasibility study [J]. *Theranostics*, 2013, 4(1): 36-46.
- [9] Quillard T, Libby P. Molecular imaging of atherosclerosis for improving diagnostic and therapeutic development [J]. *Circ Res*, 2012, 111(2): 231-244.
- [10] Jaffer FA, Libby P, Weissleder R. Molecular imaging of cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2007, 116

- (9):1052—1061.
- [11] 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.
- [12] 赵培, 陶金, 袁晓晨, 等. 冠心病患者 PCI 术后长期高剂量阿托伐他汀治疗的疗效及安全性[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(3): 226—230.
- [13] Broz P, Ben-haim N, Grzelakowski M, et al. Inhibition of macrophage phagocytotic activity by a receptor-targeted polymer vesicle-based drug delivery formulation of pravastatin[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2008, 51(3): 246—252.
- [14] Winter PM, Neubauer AM, Caruthers SD, et al. Endothelial alpha(v)beta3 integrin-targeted fumagillin nanoparticles inhibit angiogenesis in atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(9): 2103—2109.
- [15] Nakashiro S, Matoba T, Umezumi R, et al. Pioglitazone-incorporated nanoparticles prevent plaque destabilization and rupture by regulating monocyte/macrophage differentiation in ApoE^{-/-} Mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(3): 491—500.
- [16] Peters D, Kastantin M, Kotamraju V, et al. Targeting atherosclerosis by using modular, multifunctional micelles[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(24): 9815—9819.
- [17] Nakano K, Egashira K, Masuda S, et al. Formulation of nanoparticle-eluting stents by a cationic electro-deposition coating technology: efficient nano-drug delivery via bioabsorbable polymeric nanoparticle-eluting stents in porcine coronary arteries[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2009, 2(4): 277—283.
- [18] Tsukie N, Nakano K, Matoba T, et al. Pitavastatin-incorporated nanoparticle-eluting stents attenuate in-stent stenosis without delayed endothelial healing effects in a porcine coronary artery model[J]. J Atheroscler Thromb, 2013, 20(1): 32—45.
- [19] 雷凤, 张晓刚. 脂肪干细胞对心肌梗死治疗的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(4): 389—392.
- [20] Ding Z, Temme S, Quast C, et al. Epicardium-derived cells formed after myocardial injury display phagocytic activity permitting in vivo labeling and tracking[J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5(5): 639—650.
- [21] Binsalamah ZM, Paul A, Khan A A, et al. Intramyocardial sustained delivery of placental growth factor using nanoparticles as a vehicle for delivery in the rat infarct model[J]. Int J Nanomedicine, 2011, 6: 2667—2678.
- [22] Nakano Y, Matoba T, Tokutome M, et al. Nanoparticle-mediated delivery of irbesartan induces cardioprotection from myocardial ischemia-reperfusion injury by antagonizing monocyte-mediated inflammation[J]. Sci Rep, 2016, 6: 29601.
- [23] Galagudza M, Korolev D, Postnov V, et al. Passive targeting of ischemic-reperfused myocardium with adenosine-loaded silica nanoparticles[J]. Int J Nanomedicine, 2012, 7: 1671—1678.
- [24] 徐标, 孙璇. 炎症在心肌损伤和修复中的作用[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(7): 633—635.
- [25] Lozano O, Torres-quintanilla A, Garcia-rivas G. Nanomedicine for the cardiac myocyte: Where are we? [J]. J Control Release, 2018, 271: 149—165.
- [26] Kim D, Kim P, Song I, et al. Guided three-dimensional growth of functional cardiomyocytes on polyethylene glycol nanostructures[J]. Langmuir, 2006, 22(12): 5419—5426.
- [27] Aghdam r M, Shakhshi S, Najarian S, et al. Fabrication of a nanofibrous scaffold for the in vitro culture of cardiac progenitor cells for myocardial regeneration[J]. Int J Polym Mater, 2013, 63(5): 229—239.
- [28] Simon-yarza T, Rossi A, Heffels KH, et al. Polymeric electrospun scaffolds; neuregulin encapsulation and biocompatibility studies in a model of myocardial ischemia[J]. Tissue Eng Part A, 2015, 21(9—10): 1654—1661.
- [29] Stout d A, Yoo J, Santiago-miranda AN, et al. Mechanisms of greater cardiomyocyte functions on conductive nanoengineered composites for cardiovascular application[J]. Int J Nanomedicine, 2012, 7: 5653—5669.
- [30] Malki M, Fleischer S, Shapira A, et al. Gold nanorod-based engineered cardiac patch for suture-free engraftment by near IR[J]. Nano Lett, 2018, 18(7): 4069—4073.
- [31] 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—141.
- [32] Singelyn J, Dequach J, Seif-naraghi S, et al. Naturally derived myocardial matrix as an injectable scaffold for cardiac tissue engineering[J]. Biomaterials, 2009, 30(29): 5409—5416.

(收稿日期: 2018-10-25)