

## · 综 述 ·

## 纳米药物在心肌梗死治疗中的应用研究进展

张敏娜<sup>1,3</sup>, 钟 鸣<sup>1</sup>, 王光辉<sup>1,2</sup>

(1. 济宁医学院药学院, 山东 日照 276826; 2. 日照市老年大学, 山东 日照 276826;

3. 济宁医学院司法鉴定中心, 山东 济宁 272013)

**摘要:**心肌梗死是冠状动脉急性闭塞引起的严重而持久的缺血性心肌坏死,传统药物治疗靶向性较差,到达损伤区域的药物剂量不足且停留时间偏短。近年来研究显示,纳米药物实现了对病变组织的选择性靶向输送,在心肌梗死的靶向治疗中,借助其独特的理化性质,纳米载体可携带炎症因子受体、炎症信号通路抑制剂、抗氧化剂、治疗基因、特异性抗体和生长因子等到达心肌组织释放药物。纳米药物通过中和炎症因子、抑制炎症信号通路和炎症基因表达、调节巨噬细胞表型等对抗单核巨噬细胞及中性粒细胞介导的炎症损伤;通过抗氧化剂消除过氧化物的方式对抗氧化应激性损伤;通过生长因子促进心肌组织的再生和修复;通过水凝胶修复心脏电传导功能并促进心脏间充质干细胞的增殖分化。研究发现,纳米药物可保护缺血心肌组织,改善心脏功能。本文对纳米药物在心肌梗死治疗中的应用研究进展进行综述。

**关键词:**心肌梗死; 纳米药物; 炎症; 基因

**中图分类号:** R972

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1000-3002-(2023)11-0861-11

**DOI:** 10.3867/j.issn.1000-3002.2023.11.007

纳米药物在疾病预防、治疗和成像诊断方面的应用取得了显著进展,基于工程生物材料的纳米药物正不断被广泛研究和探索。纳米药物借助多功能载体,利用细胞/分子靶向药物递送,实现了智能化可控性药物释放和多种药物的协同治疗,具有更高的特异性和安全性,及良好的药代动力学和药效学特征。近年来,纳米载体因可有效向心血管系统输送药物、生长因子、治疗基因和抗氧化剂等治疗剂而受到越来越多的关注,成为心血管疾病治疗研究的新方向。靶向心脏纳米载体的药物递送成为新兴的治疗老年慢性病包括动脉粥样硬化、高血压、心肌梗死(myocardial infarction, MI)及心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia/reperfusion injury, MI/RI)的有效策略<sup>[1-3]</sup>。MI是冠状动脉急性闭塞引起的严重而持久的缺血性心肌坏死,最常见类型为急性MI(acute MI, AMI),具有极高的发病率、致残率、死亡率和复发率。传统药物对缺血性心肌病变靶向治疗效果较差,表现为不能足量到达靶点或在梗死边界区域停留时间太短,不能充分发

挥治疗作用,纳米制剂改良药物递送体系的靶向治疗效果(挽救濒死心肌和保护心脏)已被证实<sup>[4-5]</sup>。另外,改变纳米载体理化性质,如纳米粒径、形状和表面修饰等,可极大改变其药物体内药动学和药效学。

MI病理损伤主要环节涉及炎症反应和大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)产物的形成。因此削弱炎症反应、对抗ROS损伤、进一步提高心肌组织修复再生能力是保护心肌细胞的重要策略。抗炎纳米药物、抗ROS纳米药物、基因纳米药物和心肌组织修复纳米药物的应用为MI精准治疗开拓了新领域,其治疗作用和机制(表1)包括:① 抗炎作用,通过表达炎症因子受体,中和炎症因子,抑制炎症信号通路;通过基因沉默灭活炎症相关基因表达;调控抗炎性M2型巨噬细胞的生成。② 抗ROS作用,通过抗氧化剂和超氧化物歧化酶等消除ROS。③ 基因治疗作用,靶向抗血管生成基因,促进心肌组织血管生成、抑制心肌细胞凋亡蛋白翻译过程。④ 心肌组织修复作用,通过生长因子提高缺血心肌组织的耐受能力,促进心肌组织的再生和修复,对抗心肌细胞凋亡;通过水凝胶纳米材料修复心肌细胞间的通讯连接,恢复心肌电传导功能,促进心肌间充质干细胞的增殖分化等。本文就近年来纳米药物在MI治疗中的应用研究进行介绍,为

**基金项目:** 山东省自然科学基金项目(ZR2014HM038); 山东省中医药科技发展计划项目(20190453)

**作者简介:** 张敏娜,硕士,副教授,副主任法医师,主要从事纳米递药系统和法医药物毒物分析研究。

**通讯作者:** 王光辉, E-mail: hareye@163.com

表 1 纳米药物在心肌梗死治疗中的应用

药物分类	纳米药物	纳米载体	作用机制	治疗效果	参考文献
抗炎纳米药物	MMNP / miR-19a-3p	MMNP	结合 TNF- $\alpha$ , IL-1 和 IL-6; 促进心肌组织血管内皮细胞增殖; 抑制缺氧诱导的心肌细胞凋亡	对抗炎症损伤, 维持心脏的泵血效率, 减少心肌重构, 防止心功能恶化	[7]
	PLGA/TAK-242-NP	PLGA	抑制血液单核细胞向缺血心肌组织募集, 抑制心脏循环血液 HMGB1、NF- $\kappa$ B 活化	靶向递送更具优势, 对 MI/RI 损伤心肌组织选择性治疗作用明显	[10]
	IL10R-NP	NP	诱导 IL-10R/STAT-3 信号通路激活, 抑制 STAT3 依赖性 NF- $\kappa$ B 转录因子	M2 型巨噬细胞增加, 抗炎细胞因子 IL-4, IL-7, IL-10, IL-13, IL-16 和 IL-27 表达增加, 保护心肌	[12]
抗 ROS 纳米药物	CsA®PPTK	PPTK	CsA 与线粒体内膜中的亲环蛋白 D 结合来抑制 mPTP 的过度开放, 减轻 ROS 损伤; 减少 MMP-9 表达, 增加 CX43 表达	缺血心肌组织中 M2 型巨噬细胞与 M1 型巨噬细胞的比例升高, 抑制心肌细胞凋亡, 减少缺血心肌的梗死面积和纤维化面积	[16]
	SS-31/STSMLKA/MCTD-NP	MCTD	靶向 CSTSMLKA, 线粒体靶向配体 SS-31, 清除 ROS	实现 MI/RI 后准确给药, 更好地清除过量 ROS, 保护心功能	[17]
	LA®PLGA	PLGA	对抗 ROS, 抗氧化应激, 对抗心肌细胞凋亡	心肌组织损伤改善明显, 较短时间内恢复受损的心脏功能	[19]
	BRNP	NP	胆红素与过氧化物反应, 减轻 ROS 氧化应激、抑制心肌细胞凋亡	心输出量显著改善, 左心室 MI 面积明显减少	[21]
	SOD-NP	NP	SOD 清除 ROS, 体内最大限度地消除 ROS	防止心肌细胞死亡和慢性心肌重构	[22]
基因治疗纳米药物	Gel®MSN/miR-21-5p	MSN	靶向 SPRY1, 激活 VEGF 诱导的 MAPK/ERK 信号转导	刺激心肌组织血管生成, 供血增加, 明显降低 MI 面积	[26]
	Nano-miR-124-3p	NP	降低细胞凋亡和裂解胱天蛋白酶 3 的表达, 靶向 PTEN 基因, 保护心肌组织	减少 MI 面积, 改善心肌组织结构	[30]
心肌组织修复纳米药物	HGF/IGF-1-AlgS-NP	AlgS-NP	持续释放 HGF 和 IGF-1, 提高心肌对缺血缺氧环境的耐受能力, 提高存活率	LEVf 提高, 改善心肌营养状态	[38]
	INI	Au-NP	修复心肌细胞之间的通讯连接, 促进心肌细胞之间电信号传递	实现植入物对心脏的功能性修复, 保护心脏组织形态和血管完整性, 减少瘢痕形成, 阻止心功能进一步恶化	[45]

MMNP/ miR-19a-3p: 携带微小 RNA 片段 miR-19a-3p 的巨噬细胞膜被纳米粒子; PLGA/TAK-242-NP: 携带新型 TLR4 抑制剂 TAK-242 的聚乳酸-乙醇酸共聚物; IL10R-NP: 白细胞介素 10 受体结合纳米粒; CsA®PPTK: 环孢菌素 A 与血小板膜包被的 Treg 仿生纳米颗粒; SS-31/STSMLKA/MCTD-NP: 缺血心肌靶向肽、线粒体靶向配体 SS-31 和白藜芦醇靶向药物递送纳米载体; LA®PLGA: 聚乳酸-乙醇酸共聚物为载体包裹  $\alpha$  硫辛酸; BRNP: 胆红素纳米粒; SOD-NP: 超氧化物歧化酶纳米粒; Gel®MSN/miR-21-5p: 携带微小 RNA 片段 miR-21-5p 的水凝胶基质包裹介孔二氧化硅纳米载体; Nano-miR-124-3p: 携带微小 RNA 片段 miR-124-3p 纳米药物; HGF/IGF-1-AlgS-NP: 携带肝细胞生长因子和胰岛素样生长因子海藻酸盐-硫酸盐纳米颗粒; INI: 可注射纳米复合植入物; Au-NP: 金纳米颗粒; LEVf: 左心室射血分数; MI/RI: 心肌梗死后缺血再灌注损伤; mPTP: 线粒体通透性转换孔; ROS: 活性氧; IL-1/6: 白细胞介素 1/6; TNF: 肿瘤坏死因子; HMGB1: 高迁移率族蛋白 B1; NF- $\kappa$ B: 核转录因子  $\kappa$ B; MMP-9: 基质金属蛋白酶 9; SPRY1: 人源重组蛋白; MAPK/ERK: 丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶; PTEN: 磷酸酯酶与张力蛋白同源物; STAT3: 信号传导和转录激活因子 3。

MI 治疗提供参考。

## 1 抗炎纳米药物

在 MI 炎症早期,随着 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 信号途径的激活,炎症细胞因子和炎症趋化因子表达上调,梗死区域附近心肌组织释放大量的细胞因子包括白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), 细胞因子的量与心肌损伤的程度呈正相关,若减少其生成,则具有治疗效果。炎症后期以损伤组织的修复过程为主,炎症细胞因子可激活心肌间质中的成纤维细胞增殖并产生胶原纤维,诱导毛细血管生成,二者以肉芽组织的形式参与心肌组织修复及后期瘢痕组织形成。梗死区心肌细胞崩解释放碎片作为内源性炎症因子可募集单核巨噬细胞和中性粒细胞进入损伤区域,伴随大量炎症介质释放,引发心肌损伤。2017 年,卡那单抗抗炎治疗血栓性疾病研究 (canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes study, CANTOS) 首次证实靶向炎症反应的治疗措施是治疗心血管疾病的有效策略,抑制 IL-1 $\beta$  生成可降低 MI 严重并发症 (心力衰竭和心脏破裂) 发生,心血管事件的发生风险降低 15%<sup>[6]</sup>。另外,炎症细胞因子等介质在减弱心肌收缩力和促进心肌间质纤维化过程中起重要作用,也是驱动心肌梗死后 (炎症后期) 转向心力衰竭的关键环节。炎症微环境诱发心肌细胞凋亡和心肌间质纤维化是 MI 的重要病理机制,因此逆转损伤心肌的炎症微环境,有望阻断心肌细胞的进一步损伤。抗炎纳米药物主要包括细胞膜仿生纳米药物 (巨噬细胞膜包被纳米粒子、中性粒细胞凋亡体、细胞膜仿生脂质体等)、调控巨噬细胞极化纳米药物等,在降低 TNF- $\alpha$ , IL-1 和 IL-6 等炎症因子水平方面具有潜在优势 (表 1)。

### 1.1 细胞膜仿生抗炎纳米药物

随着生物医学的发展,基于仿生技术的生物膜介导的纳米药物递送系统在抗炎治疗过程发挥的作用日益突出。MI 炎症反应中,单核细胞激活迁移至损伤区域分化为巨噬细胞,炎症区域巨噬细胞不仅数量增加,细胞膜上的整合素  $\alpha 4$ 、TNF- $\alpha$  受体、IL-1 受体和 IL-6 受体选择性识别并结合到心脏炎症区域血管内皮细胞,进一步引发更严重的损伤。携带微 RNA (microRNA, miRNA) miR-19a-3p 的巨噬细胞膜包被纳米粒子 (macrophage membrane nanoparticles, MMNP/miR-19a-3p), 细胞膜源于

过表达 TNF- $\alpha$ , IL-1 和 IL-6 受体的工程化巨噬细胞,一方面借助多种受体结合 TNF- $\alpha$ , IL-1 和 IL-6; 另一方面, miR19-a-3p 被心肌组织血管内皮细胞摄取后,促进血管内皮细胞增殖,抑制缺氧诱导的心肌细胞凋亡<sup>[7]</sup> (表 1)。另外,将中性粒细胞膜与常规脂质体融合构建中性粒细胞膜仿生脂质体 (neutrophil liposomes, Neu-LP), 形成中性粒细胞靶向生物分子的理想诱饵。Neu-LP 借助表达的炎症趋化因子和炎症细胞因子膜受体,靶向 MI 心肌组织后可中和炎症因子,抑制炎症反应,调节免疫微环境,在 MI/RI 小鼠模型给药后显示出良好的心肌组织保护作用<sup>[8]</sup>。工程化中性粒细胞凋亡小体 (engineered neutrophil apoptotic bodies, eNAB) 可通过模拟自然条件下中性粒细胞的凋亡来对抗炎症反应,另外, eNAB 在肝细胞内启动胆红素的生物合成途径,合成释放胆红素,消除氧化性产物。体内实验研究结果显示, eNAB 有效地调节 MI 区的炎症反应,明显改善 MI 后心肌收缩功能<sup>[9]</sup>。

### 1.2 调控巨噬细胞极化的抗炎纳米药物

巨噬细胞是炎症反应的主要细胞,不同表型的巨噬细胞在炎症反应中担任不同角色。M1 型巨噬细胞的功能以抗原呈递、合成分泌促炎细胞因子和促进氧化性中间产物生成为主。M2 型巨噬细胞则明显降低促炎细胞因子表达水平,参与病原体清除、抗炎反应、伤口愈合、组织重构和免疫调节等环节。发生 MI 时,巨噬细胞发生极化, M1 型巨噬细胞转化为 M2 型巨噬细胞极化后的巨噬细胞亚型可调节回应各种不同刺激,对炎症反应起着关键性的作用。巨噬细胞介导的炎症是 MI/RI 和 AMI 损伤的主要机制, MI/RI 严重削弱 AMI 重建血运的治疗效果。TAK-242 为新型 TLR4 抑制剂,含 TAK-242 的聚乳酸-乙醇酸共聚物 (polylactic-co-glycolic acid, PLGA) 纳米颗粒 TAK-242-NP, 可靶向小鼠脾、血液和心肌组织中单核巨噬细胞。静脉内给 TAK-242-NP (TAK-242 3.0 mg·kg<sup>-1</sup>) 治疗 1 周后, MI 面积明显缩小,其治疗机制为抑制血液中单核细胞向心脏组织募集,抑制心肌组织循环血液中高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 和 NF- $\kappa$ B 活化过程,促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型转化。进一步研究发现, MI/RI 后, PLGA-NP 快速有效地将 TAK-242 靶向递送至心肌组织单核巨噬细胞,心肌组织中单核巨噬细胞比脾和循环血液中的单核巨噬细胞表达更高的 TLR4, 因此, PLGA-NP 对心脏受损心肌组织的选择性更高<sup>[10]</sup> (表 1)。吡格列酮 (pioglitazone) 是过氧化物酶体增殖物激活受



体  $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 激动剂, 可选择性对抗单核巨噬细胞介导的炎症反应。吡格列酮 (pioglitazone) PLGA (P-PLGA) 靶向 MI/RI 小鼠血液中的单核细胞和心肌组织中的巨噬细胞, 静脉给药治疗可减轻炎症损伤, 单用吡格列酮则没有治疗作用。P-PLGA 抑制单核巨噬细胞募集以及炎症相关基因产物的表达。MI 模型小鼠连续 3 d 静脉给 P-PLGA 发现, 该药物通过激活 PPAR $\gamma$ , 抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路, 发挥保护心肌作用<sup>[11]</sup>。

免疫调节因子 IL-10 是具有强大抗炎特性的多效细胞因子, 通过抑制巨噬细胞活化来抑制和终止炎症反应。IL-10 受体结合纳米粒 (IL10-receptor binding nanoparticles, IL10R-NP), 靶向 AMI 中 IL-10 受体, 给药第 3 天检测到 M2 型巨噬细胞数量增加, 抗炎细胞因子 (IL-4, IL-7, IL-10, IL-13, IL-16 和 IL-27 等) 表达增加, 其机制为诱导信号转导和转录活化因子 3 (signal transducers and activators of transduction 3, STAT3) 信号通路的激活及抑制 STAT3 依赖性 NF- $\kappa$ B 转录因子的核转位, 同时促进 M2 型巨噬细胞生成<sup>[12]</sup> (表 1)。光响应水凝胶包裹的转换蓝藻纳米胶囊 (hydrogel-coated upconversion cyanobacteria nanocapsules, HCUC-NP) 靶向心肌组织, 工程化蓝藻消耗氧, 产生局部缺氧微环境, 上调热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP70) 表达, 进而抑制凋亡蛋白胱天蛋白酶 3 的表达, 同时调节 M1 型巨噬细胞向 M2 型转换, 下调 IL-6 和 TNF- $\alpha$  表达<sup>[13]</sup>。

MI 早期, 表达 CD11b 的单核巨噬细胞和中性粒细胞在梗死区域积聚, 三七皂苷 R1 (notoginsenoside R1, NGR1) 心肌靶向性极低, 治疗效果较差, 载有 NGR1 的介孔二氧化硅纳米颗粒 (mesoporous silica nanoparticles, MSN) 偶联 CD11b 抗体构成 MSN-NGR1-CD11b 抗体纳米复合物, 静脉给药途径靶向递送至梗死灶周围充血出血带的心肌组织, 可增加 M2 型巨噬细胞数量, 抑制炎症因子及炎症趋化因子, 减少心肌细胞凋亡。蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt), 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和 Hippo 信号通路参与了 NGR1 心肌保护作用的调控。NGR1 可提高 Akt 和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular signal regulated kinase, ERK) 蛋白磷酸化水平, 并促进转录共激活因子相关蛋白 (yes-associated protein, YAP) 的核转位<sup>[14]</sup>。MI 炎症损伤具有一定的持续性, 特别是在炎症后期常导致心功能受损、

心力衰竭及心肌重构, 纳米药物在炎症后期可阻止心肌重构和心力衰竭的进展。负载 MI 抗原和雷帕霉素 (Rapamycin) 的脂质体纳米颗粒 (liposomal nanoparticles loaded with MI antigens and rapamycin, L-Ag/R) 能够有效诱导树突状细胞和抗原特异性调节性 T 细胞 (regulatory cells, Treg)。AMI 小鼠皮内注射 L-Ag/R, 通过诱导 Treg 和 M1 型巨噬细胞向 M2 型极化来减轻心肌炎症, 抑制心肌重构, 改善心功能<sup>[15]</sup>。发生 AMI 时, ROS 的大量释放和心肌细胞钙超载, 导致心肌细胞线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 过度开放, 进一步诱导 ROS 正反馈性释放, 导致心肌细胞凋亡。心肌靶向性的环孢菌素 A (cyclosporin A, CsA) 可与线粒体内膜中亲环蛋白 D 结合抑制 mPTP 过度开放。CsA 与血小板膜包被 Treg 仿生纳米颗粒结合构成 CsA<sup>®</sup>PPTK, 不但可有效增加 M2 型巨噬细胞数量, 还可减少缺血心肌组织中基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloprotein-9, MMP-9) 表达, 增加间隙连接蛋白 43 (connexin 43, Cx43) 表达, 同时抑制 mPTP 的过度开放等机制来减少心肌细胞凋亡, 有效减少梗死面积和纤维化面积<sup>[16]</sup> (表 1)。

## 2 抗 ROS 纳米药物

AMI 和 MI/RI 过程产生大量 ROS, 包括过氧化物、超氧化物、羟基自由基和单线态氧等, 高浓度 ROS 会破坏心肌组织中氧化/抗氧化平衡, 损伤心肌细胞膜结构及蛋白质和 DNA 等生物大分子物质, ROS 导致的氧化应激是造成心肌组织严重损伤的关键环节, 引发心肌细胞死亡和心功能障碍。此外, ROS 刺激心肌组织中的微血管内皮细胞, 导致通透性增加, 为炎症趋化因子引导中性粒细胞和单核巨噬细胞浸润到心肌组织创造了条件。由缺血心肌靶向肽 CSTSMLKA (又名心肌归巢肽)、线粒体靶向配体 SS-31 和 ROS 清除剂白藜芦醇 (resveratrol, RSV) 组成的纳米药物递送载体, 可实现 MI/RI 后精准靶向给药, 更有效地清除 ROS<sup>[17]</sup> (表 1)。

### 2.1 抗氧化剂纳米药物

天然的或合成的低相对分子质量抗氧化剂注射进入体内后, 经细胞摄取和肾快速清除后, 对抗 ROS 作用明显减弱, 纳米技术可改进其药动学特征, 经共价键结合组装成的抗氧化剂纳米颗粒称氧化还原纳米颗粒 (redox nanoparticles, RNP), 可抑制正常细胞的摄取, 增加损伤部位积聚, 有效清除

ROS。另外,为增强其靶向性,RNP 被设计成在酸性 pH 值条件下释放或氧化还原反应发生时释放<sup>[18]</sup>。 $\alpha$ -硫辛酸(lipoic acid, LA)体外抗氧化性能出色,在体内则迅速被组织消除。用 PLGA 共聚物为载体,通过静电纺丝技术制备 LA<sup>®</sup>PLGA,载药量和包封率可通过确定 LA 和 PLGA 的剂量比例来调节。过氧化氢诱导的原代心肌细胞中体外实验显示,LA<sup>®</sup>PLGA 具有很强抗 ROS 和抗细胞凋亡作用;AMI 模型小鼠经 LA<sup>®</sup>PLGA 治疗后,ROS 损伤症状明显改善,且受损的心功能在较短时间内恢复<sup>[19]</sup>(表 1)。AMI 通常是由冠状动脉血栓形成引起的。然而,组织型纤溶酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator, tPA)作为常规溶栓药物,半衰期较短、缺乏靶向性和易导致出血的缺点限制了其临床应用。血栓识别和响应性释放溶栓药物的仿生纳米颗粒的构建解决了 tPA 靶向性较差的问题,有望实现精准溶栓和定向清除 ROS。在由血小板膜包裹的苯硼酸(具有血栓微环境反应性)、tPA 和原儿茶醛(抗氧化分子)构成纳米载体(phenylboronic acid-tPA protocauldehyde nanocarrier, PTPN)中,血小板膜的血栓靶向能力使 PTPN 黏附到受损血管内皮细胞,在局部酸性环境下崩解,释放药物,溶解血栓,实现缺血后血管再通。随后原儿茶醛清除 MI/RI 产生的 ROS,保护心肌细胞线粒体功能,免受继发的缺血再灌注损伤<sup>[20]</sup>。胆红素是源于肝细胞的内源性抗氧化剂,聚乙二醇结合胆红素组成的胆红素纳米颗粒(bilirubin nanoparticles, BRNP)可优先靶向 MI/RI 部位。小鼠左冠状动脉前降支结扎 45 min 后,松开结扎血管进行缺血再灌,再灌注前 5 min 和再灌注后 24 h 腹腔内给 BRNP,超声心动图和心室压力容积结果显示,心输出量显著改善,MI 面积明显减少。BRNP 可通过减轻氧化应激和抑制细胞凋亡来对抗 MI/RI<sup>[21]</sup>(表 1)。

## 2.2 超氧化物歧化酶纳米药物

ROS 清除体系包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶等。SOD 的主要功能是催化超氧阴离子自由基歧化为过氧化氢和氧,阻断 ROS 通过细胞膜脂质过氧化反应导致的细胞损伤。SOD 为高效 ROS 清除剂,常规静脉给药,因被心肌细胞快速代谢清除导致药效极低。纳米颗粒封装的 SOD 构成 SOD-NP,铁细胞色素 c 测定显示, SOD-NP 与游离 SOD 酶活性相似。在大鼠 MI/RI 模型中, SOD-NP 明显改善 SOD 药动学特征,药物跨膜转运能力以及清除 ROS 能力均有显著提高,注射后心肌组织内滞

留药量增加。超声心动图监测显示,注射 SOD-NP 3 h 后,左心室收缩力开始上升,4 周后左心室收缩性明显改善。SOD-NP 体内有效阻止心肌细胞死亡和慢性心肌重构的发生<sup>[22]</sup>(表 1)。SOD 与金属锆(Zr)纳米有机骨架(metal-organic frameworks, MOF)交联构成的 SOD-ZrMOF 表现出优异的生物相容性,可有效清除 ROS,保护心肌细胞线粒体功能。对 AMI 模型大鼠的长期研究表明, SOD-ZrMOF 可促进血管生成,抑制心肌重构<sup>[23]</sup>。银纳米粒子(Ag nanoparticles, AgNP)可改善异丙肾上腺素诱导的 MI 模型大鼠的缺血性损伤,给药后丙二醛水平显著降低, SOD 活性增加, ROS 减少。此外, AgNP 治疗作用还与增加心肌细胞中线粒体转录因子 A 和 PPAR 表达水平,抑制 NF- $\kappa$ B 介导的炎症蛋白生成有关<sup>[24]</sup>。

## 3 基因治疗纳米药物

基因技术的飞速发展为精准医学创造了良好的条件,基因治疗范围涉及心血管疾病、肿瘤和病毒性感染疾病等,但在药动学方面,核酸药物自身的不稳定性阻碍了其广泛应用。纳米材料因其粒径较小、免疫原性较低、易于表面修饰、靶向性较高、易于实现体内响应性释放等特点,为基因药物提供了良好的理化屏障,可减少其降解,延长药物半衰期。纳米载体将 miRNA 和小干扰 RAN (small interfering RNA, siRNA) 等基因药物高效递送至靶组织或靶细胞是基因治疗的关键步骤。就 MI 而言,纳米药物主要靶组织是 MI 坏死区域周围健存的心肌组织、健存的心脏内分泌细胞及血管,通过纳米载体的精准递送,发挥基因药物对抗细胞凋亡、促进内源性生长因子分泌和促进血管增生,修复损伤心肌组织。

### 3.1 miRNA 纳米药物

miRNA 由细胞内发卡结构转录生成,通过种子序列(5'端第 2~8 位核苷酸)识别靶基因 mRNA 3' UTR 上结合位点,调控靶位基因的表达,实现对机体生理或病理状态的调控。多种 miRNA 参与心肌细胞增殖、分化和心脏功能的调节。miR-19a-3p 直接靶向磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PIK3CA)基因,下调 PIK3CA 表达。MI/RI 时,miR-19a-3p 调节 Akt 信号通路的活性,对抗心肌细胞凋亡,创造有利于心肌细胞存活的条件<sup>[25]</sup>。miR-21-5p 在血管内皮细胞中高表达,并通过靶向抗血管生成基因刺激血管生成,还具有促进多种内



源性生长因子分泌的独特能力,这些内源性分子可能会增强缺血组织中的血管再生。带负电荷的 miRNA 通常不能穿过细胞膜,加之 miRNA 相对不稳定,可在体内快速降解,MSN 因其许多优异的特性(良好的生物相容性和高转染效率)而被开发为一种很有前途的 miRNA 递送载体。MSN 和 miR-21-5p 被封装到 pH 响应性可注射水凝胶(hydrogel, Gel)基质中构成 Gel®MSN/miR-21-5p,其可实现酸性微环境触发的药物释放和持续缓释(持续时间长达 1 周),miR-21-5p 增加促进血管生成的 VEGF 表达,进一步激活 MAPK/ERK 信号通路,促进血管生成及新生血管的重塑和成熟过程。在 MI 模型猪治疗实验结果显示,MI 面积明显降低<sup>[26]</sup>(表 1)。

姜黄素(curcumin)对 MI 有治疗作用,但其生物利用度有限。将姜黄素和 miR-144-3p 加载到细胞外泌体囊泡(extracellular vesicles, EV),可实现将姜黄素和 miR-144-3p 靶向递送至缺血心肌组织,体外和体内实验均显示出强大的心肌保护作用<sup>[27]</sup>。人体组织内广泛分布的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)有很强的免疫调节和抗炎特性,MSC 衍生外泌体对 MI 也具有治疗意义。外泌体治疗的主要障碍是其来源的培养细胞产量低和纯化过程复杂。MSC 衍生外泌体纳米复合物的自组装成功实现了高效的 miRNA 递送和 miRNA 介导的心肌修复。在 MI 模型小鼠中,miRNA 被触发释放并与靶 mRNA 结合,抑制心肌细胞凋亡相关蛋白的翻译过程<sup>[28]</sup>。MSC 胞外纳米囊泡加载 miR-101a 后,具有明显的刺激组织再生活性,大鼠 MI 面积显著减少( $9.2 \pm 1.7$ )% vs ( $20.0 \pm 6.5$ )%,左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LEVF)明显增加( $54 \pm 8$ )% vs ( $40 \pm 6$ )%<sup>[29]</sup>。

miR-124-3p 负载的纳米颗粒 nano-miR-124-3p 治疗左冠状动脉前降支结扎大鼠后,MI 面积显著减少,其机制为降低细胞凋亡和裂解胱天蛋白酶 3 表达,同时 miRNA-124-3 通过靶向 PTEN 基因来保护心肌组织<sup>[30]</sup>(表 1)。miR-153-3p 与 Kruppel 样因子 5 结合 3'UTR 并负调控其表达。miR-153-3p 有抗细胞凋亡潜力,缺氧刺激诱导体外心肌细胞损伤模型实验表明,miR-153-3p 经透明质酸(hyaluronic acid, HA)修饰的载基因阳离子脂质体三元复合物高效递送到 MI 模型动物梗死灶后,miR-455-5p 抑制细胞因子信号转导抑制因子 3 信号途径,对抗心肌细胞凋亡<sup>[31]</sup>。

### 3.2 siRNA 纳米药物

siRNA 为 20 ~ 25 个核苷酸构成的双股 RNA,

在生物学上有许多用途,是 RNA 沉默的标志和主要效应物。纳米药物实现了基因治疗、光热疗法和化学疗法的组合<sup>[32-34]</sup>。脂质纳米颗粒(lipid nanoparticles, LNP)是一种很有前途的用于临床 siRNA 递送的药物载体。siRNA 作为心肌组织再生治疗分子受到极大关注。共聚焦显微镜显示,MI 模型小鼠给药后,携带 siRNA 的 LNP 在 MI 区域附近的心肌组织中积聚明显增加,通过进一步释放 siRNA 有效保护心肌组织<sup>[35]</sup>。造血生态位是骨髓组织中造血干细胞分化、增殖、迁移和归巢等活动的微环境,由骨髓 MSC、骨髓基质细胞、成骨细胞和血管内皮细胞等构成,MI 病灶中浸润的白细胞来源于此。包裹蛋白质基质衍生因子 1(stromal cell derived factor1, SDF1)或单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein1, MCP1)的 siRNA 序列的纳米颗粒可增强(当沉默 SDF1 时)或抑制(当沉默 MCP1 时)造血干细胞和造血祖细胞向白细胞分化,削弱白细胞介导的心肌组织损伤。在 MI 模型小鼠中,siRNA 纳米颗粒抑制白细胞细胞从造血生态位释放,其机制为沉默 MCP1 减少造血干细胞向白细胞方向分化,MI 病灶浸润白细胞减少,心肌愈合时间明显缩短,心力衰竭的发生率随之降低<sup>[36]</sup>。

## 4 心肌组织修复纳米药物

生长因子(growth factor, GF)结合细胞膜表面跨膜受体,可调控细胞增殖、迁移、分化和器官的发育等过程。肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)和胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor 1, IGF-1)可提高心肌梗死区域健存心肌细胞抵抗损伤因子的能力,诱导新生血管形成,有助于心肌组织修复,但是二者在体内的不稳定性削弱了治疗作用。水凝胶是具有多孔结构(直径 50 ~ 200  $\mu\text{m}$  开孔通道)和良好的细胞黏附性的纳米材料。相关研究发现,水凝胶借助多空结构吸附 HGF 和 IGF-1,提高了二者在体内的稳定性,在大鼠 MI 区域滞留时间明显延长,进一步通过释放 HGF 和 IGF-1,促进心肌组织再生,同时借助纳米材料的粘附性恢复心肌细胞间的通讯连接,实现心脏生物电传导功能的修复<sup>[37]</sup>。

### 4.1 生长因子纳米药物

HGF 和 IGF-1 的递送可能会改善 MI 左心室功能,MI 后较快恢复心功能。在猪缺血再灌注模型中,通过左前降支冠状动脉球囊闭塞 75 min,然后再灌注引起损伤。造模 1 周后,左心室功能障碍明

显(LVEF<45%),心肌内注射 HGF/IGF1-NP 7 周后,磁共振成像结果显示,梗死面积明显小于对照组,冠状动脉血流储备增加明显。给予 HGF/IGF1-NP 处理的猪 LVEF 增加到 62%<sup>[38]</sup>(表 1)。MI 模型大鼠静脉注射结合 IGF-1 的高度生物相容性的多功能二氧化硅-氧化铁( $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ )纳米颗粒,第 30 天和第 60 天,LVEF 均值分别提高 11% 和 21%,在持续释放的 IGF-1 作用下,心肌细胞存活率提高 22.6%<sup>[39]</sup>。在负载 MSC 分泌因子(MSC factors, MSCF)的聚乳酸-乙醇酸凝胶纳米颗粒 MSCF-NP 中,尖端为弹性蛋白样多肽凝胶,基底为可溶性非交联 HA 凝胶。取下基底后,尖端可牢固地插入梗死心肌,无需缝合。在分离的新生大鼠心脏细胞中发现心肌细胞中 MSCF-NP 的细胞摄取高于心肌成纤维细胞。在 MI 模型大鼠中, MSCF-NP 减少了心肌细胞凋亡和心肌重构过程中的纤维化<sup>[40]</sup>。基质衍生因子 1 $\alpha$ (stromal-derived factor 1 $\alpha$ , SDF1 $\alpha$ )是一种血管生成趋化蛋白,有助于伤口愈合、心肌组织再生,体内半衰期仅仅 26 min。线性聚谷氨酸(poly glutamic acid, PGA)多肽纳米颗粒 PGA-SDF 释放的 SDF1 $\alpha$ 表现出良好的生物相容性,体内持续释放长达 35 h,在 MI 大鼠治疗实验中表现出明显的优势<sup>[41]</sup>。

#### 4.2 水凝胶载体纳米药物

导电水凝胶为亲水性和生物相容性聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)与导电黑色素纳米粒子结合而成,功能上接近生理状况下心脏的导电性,解决了 MI 造成心肌细胞之间的电耦合功能下降的问题。体内实验显示,导电水凝胶可通过减少 MI 模型大鼠的梗死面积、减缓心室壁萎缩变薄、促进梗死区附近心肌组织血管再生参与心脏修复过程<sup>[42]</sup>。金纳米棒(gold nanorods, GNR)和合成硅酸盐纳米片(silicate nanosheets, SN)构成的可注射导电纳米复合水凝胶 GNR<sup>®</sup>/SN/Gel 促进心脏 MSC 增殖分化,参与心肌组织修复<sup>[43]</sup>。人类诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPS)及其衍生心肌细胞 hiPS-CM 有望为 MI 治疗带来新希望。混合金纳米粒子(Au nanoparticles, AuNP)和 HA 水凝胶基质封装 hiPS-CM 后,以甲基丙烯酸酯修饰的 HA 为骨架,与 MMP-2 降解肽交联得到 MMP-2 响应水凝胶,再引入由精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸构成的细胞黏附肽作为黏着点构成 AuNP-HA-hiPS-CM。AuNP 介导 hiPS-CM 之间缝隙连接(细胞间信号通道)通道形成,体内实验证实 AuNP-HA-hiPS-CM 在 MI 小鼠心脏中形成了更强大的缝隙连

接,短时间内可恢复受损的心电传导功能<sup>[44]</sup>。可注射纳米复合植入物(injectable nanocomposite implants, INI)为封装的可注射细胞外基质金纳米粒子复合水凝胶。水凝胶胶原纤维上的颗粒促进心肌细胞之间电信号的快速传递,实现了植入物对损伤心肌的功能性修复。在小鼠 MI/RI 损伤模型中, INI 可修复心脏电传导功能,保护心脏血管完整性,减少瘢痕组织形成,有效阻止心功能进一步恶化<sup>[45]</sup>(表 1)。

## 5 结语

在冠状动脉缺乏足够的氧合作用的情况下,心肌细胞会因缺血发生坏死和凋亡。心肌细胞坏死和凋亡、梗死区域炎症微环境、活性氧及氧化应激损伤、修复过程中过度纤维增生导致的心肌重构等是 MI 发病机制中的重要环节<sup>[46-49]</sup>。削弱各种损伤因素、挽救 MI 病灶周围健存的心肌细胞和血管是治疗的关键,药物治疗主要是针对 MI 梗死灶周围的充血出血带区域的健存心肌组织实现靶向给药,涉及药物输送技术的改良、药物半衰期的延长和局部心肌组织对药物的有效摄取等方面。纳米药物作为一种新的治疗策略,可以通过靶向充血出血带心肌组织来解决传统药物的靶向不足问题,提高药物在心肌组织中的生物利用度,增强药物疗效,已被证明可改善 MI 和恢复心功能。纳米载体可通过携带药物、治疗基因、抗氧化剂和生长因子等靶向受损心肌组织并在梗死微环境(局部代谢酸性微环境/富含 ROS 微环境)中响应性和持续性释放,在抑制心肌组织炎症反应、清除 ROS、调控巨噬细胞极化、保护心肌细胞、辅助心肌组织再生和修复等方面独具治疗优势。纳米药物毒理学问题,如纳米药物中的各型纳米粒子为有机物或金属合成生物材料,其组织毒性(可诱发应激性损伤等)已在部分动物(大鼠、小鼠和猪)研究中得到证实<sup>[50]</sup>。纳米药物的药理学和毒理学实验尚未在灵长类动物中开展,对于其更高层次探索有待进一步加强。

## 参考文献:

- [1] Lin Q, Peng Y, Wen Y, *et al.* Recent progress in cancer cell membrane-based nanoparticles for biomedical applications [J]. *Beilstein J Nanotechnol*, 2023, 14: 262-279.
- [2] Gao Y, Liu S, Zeng X, *et al.* Reduction of reactive oxygen species accumulation using gadolinium-

- doped ceria for the alleviation of atherosclerosis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(8): 10414-10425.
- [3] Zhang Z, Zhuang J, Sun D, *et al.* Netrin-1 monoclonal antibody-functionalized nanoparticle loaded with metformin prevents the progression of abdominal aortic aneurysms[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 627-639.
- [4] He X, Zhang S, Tian Y, *et al.* Research progress of nanomedicine-based mild photothermal therapy in tumor[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 1433-1468.
- [5] Zhou J, Li K, Zang X, *et al.* ROS-responsive galactosylated-nanoparticles with doxorubicin entrapment for triple negative breast cancer therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 1381-1397.
- [6] Aridker PM, Everett BM, Thuren T, *et al.* Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131.
- [7] Xue Y, Zeng G, Cheng J, *et al.* Engineered macrophage membrane-enveloped nanomedicine for ameliorating myocardial infarction in a mouse model[J/OL]. *Bioeng Transl Med*, 2020, 6(2): e10197 (2020-09-16) [2023-04-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8126824/>. DOI: 10.1002/btm2.10197.
- [8] Chen J, Song Y, Wang Q, *et al.* Targeted neutrophil-mimetic liposomes promote cardiac repair by adsorbing proinflammatory cytokines and regulating the immune microenvironment[J/OL]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 218 (2022-03-09) [2023-04-02]. <https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12951-022-01433-6>. DOI: 10.1186/s12951-022-01433-6.
- [9] Bao L, Dou G, Tian R, *et al.* Engineered neutrophil apoptotic bodies ameliorate myocardial infarction by promoting macrophage efferocytosis and inflammation resolution[J]. *Bioact Mater*, 2021, 9: 183-197.
- [10] Fujiwara M, Matoba T, Koga JI, *et al.* Nanoparticle incorporating Toll-like receptor 4 inhibitor attenuates myocardial ischaemia-reperfusion injury by inhibiting monocyte-mediated inflammation in mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(7): 1244-1255.
- [11] Tokutome M, Matoba T, Nakano Y, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma targeting nanomedicine promotes cardiac healing after acute myocardial infarction by skewing monocyte/macrophage polarization in preclinical animal models[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(2): 419-431.
- [12] Tesoro L, Hernández I, Ramírez-Carracedo R, *et al.* NIL10: a new IL10-receptor binding nanoparticle that induces cardiac protection in mice and pigs subjected to acute myocardial infarction through STAT3/NF- $\kappa$ B activation[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(10): 2044 (2022-07-04) [2023-04-02]. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102044>. DOI: 10.3390/pharmaceutics14102044.
- [13] Liu Y, Zhong D, He Y, *et al.* Photoresponsive hydrogel-coated upconversion cyanobacteria nanocapsules for myocardial infarction prevention and treatment[J/OL]. *Adv Sci*, 2022, 9(30): e2202920 (2022-06-04) [2023-04-02]. <https://doi.org/10.1002/adv.202202920>. DOI: 10.1002/adv.202202920.
- [14] Li H, Zhu J, Xu YW, *et al.* Notoginsenoside R1-loaded mesoporous silica nanoparticles targeting the site of injury through inflammatory cells improves heart repair after myocardial infarction[J/OL]. *Redox Biol*, 2022, 54: 102384 (2022-05-22) [2023-04-02]. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102384>.
- [15] Kwon SP, Hwang BH, Park EH, *et al.* Nanoparticle-mediated blocking of excessive inflammation for prevention of heart failure following myocardial infarction[J/OL]. *Small*, 2021, 17(32): e2101207 (2021-02-08) [2023-04-02]. <https://doi.org/10.1002/smll.202101207>.
- [16] Li F, Liu D, Liu M, *et al.* Tregs biomimetic nanoparticle to reprogram inflammatory and redox microenvironment in infarct tissue to treat myocardial ischemia reperfusion injury in mice[J/OL]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 251 (2021-11-29) [2023-04-02]. <https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12951-022-01445-2>. DOI: 10.1186/s12951-022-01445-2.
- [17] Cheng Y, Liu D, Zhang C, *et al.* Mitochondria-targeted antioxidant delivery for precise treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury through a multistage continuous targeted strategy[J]. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2019, 16: 236-249.
- [18] Yoshitomi T, Nagasaki Y. Self-assembling antioxidants for ischemia-reperfusion injuries[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022; 36(1-3): 70-80.
- [19] Xie DM, Zhong Q, Xu X, *et al.* Alpha lipoic acid-loaded electrospun fibrous patch films protect heart in acute myocardial infarction mice by inhibiting oxidative stress[J/OL]. *Int J Pharm*, 2023, 632: 122581 (2022-08-14) [2023-04-02]. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122581>.
- [20] Guo X, Hong T, Zang J, *et al.* Thrombus-specific/ responsive biomimetic nanomedicine for spatiotemporal thrombolysis and alleviation of myocardial ischemia/reperfusion injury[J/OL]. *J Nanobiotechnology*,



- 2022, 20(1): 531 (2022-08-27) [2023-04-02]. <https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12951-022-01686-1>.
- [21] Ai W, Bae S, Ke Q, *et al.* Bilirubin nanoparticles protect against cardiac ischemia/reperfusion injury in mice [J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(20): e021212 (2021-02-08) [2023-04-02]. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021212>.
- [22] Altshuler PJ, Schiazza AR, Luo L, *et al.* Superoxide dismutase-loaded nanoparticles attenuate myocardial ischemia-reperfusion injury and protect against chronic adverse ventricular remodeling[J/OL]. *Adv Ther*, 2021, 4(6): 2100036 (2020-09-25) [2023-04-02]. <https://doi.org/10.1002/adtp.202100036>. DOI: 10.1002/adtp.202100036.
- [23] Guo J, Yang Z, Lu Y, *et al.* An antioxidant system through conjugating superoxide dismutase onto metal-organic framework for cardiac repair[J]. *Bioact Mater*, 2021, 10: 56-67.
- [24] Arozal W, Monayo ER, Barinda AJ, *et al.* Protective effects of silver nanoparticles in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats[J/OL]. *Front Med*, 2022, 9: 867497 (2022-02-01) [2023-04-02]. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.867497>.
- [25] Gao F, Kataoka M, Liu N, *et al.* Therapeutic role of miR-19a/19b in cardiac regeneration and protection from myocardial infarction[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1802 (2017-08-29) [2023-04-02]. <https://www.nature.com/articles/s41467-019-09530-1>. DOI: 10.1038/s41467-019-09530-1.
- [26] Li Y, Chen X, Jin R, *et al.* Injectable hydrogel with MSNs/microRNA-21-5p delivery enables both immunomodification and enhanced angiogenesis for myocardial infarction therapy in pigs[J/OL]. *Sci Adv*, 2021, 7(9): eabd6740 (2020-07-05) [2023-04-02]. <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abd6740>. DOI: 10.1126/sciadv.abd6740.
- [27] Kang JY, Kim H, Mun D, *et al.* Co-delivery of curcumin and miRNA-144-3p using heart-targeted extracellular vesicles enhances the therapeutic efficacy for myocardial infarction[J]. *J Control Release*, 2021, 331: 62-73.
- [28] Yao C, Wu W, Tang H, *et al.* Self-assembly of stem cell membrane-camouflaged nanocomplex for microRNA-mediated repair of myocardial infarction injury[J/OL]. *Biomaterials*, 2020, 257: 120256 (2020-02-18) [2023-04-02]. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120256>.
- [29] Wang J, Lee CJ, Deci MB, *et al.* MiR-101a loaded extracellular nanovesicles as bioactive carriers for cardiac repair[J/OL]. *Nanomedicine*, 2020, 27: 102201 (2019-09-25) [2023-04-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7647388/>. DOI: 10.1016/j.nano.2020.102201.
- [30] Cheng Y, He Q, Li N, *et al.* Activation of PTEN/P13K/AKT signaling pathway by miRNA-124-3p-loaded nanoparticles to regulate oxidative stress attenuates cardiomyocyte regulation and myocardial injury[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8428596 (2022-07-09) [2023-04-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9578799/>. DOI: 10.1155/2022/8428596.
- [31] Zhang Z, Luo W, Han Y, *et al.* Effect of microRNA-455-5p (miR-455-5p) on the expression of the cytokine signaling-3 (SOCS3) gene during myocardial infarction[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2022, 18(1): 202-210.
- [32] Gao T, Yu S, Chen Y, *et al.* Regulating the thickness of the carbon coating layer in iron/carbon heterostructures to enhance the catalytic performance for oxygen evolution reaction[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2023, 642: 120-128.
- [33] Hosseinpour S, Hejazi-Mehrizi M, Hashemipour H, *et al.* Adsorptive removal of phosphorus from aqueous solutions using natural and modified coal solid wastes[J]. *Water Sci Technol*, 2023, 87(6): 1376-1392.
- [34] Khan MS, Baskoy SA, Yang C, *et al.* Lipid-based colloidal nanoparticles for applications in targeted vaccine delivery[J]. *Nanoscale Adv*, 2023, 5(7): 1853-1869.
- [35] Evers MJW, Du W, Yang Q, *et al.* Delivery of modified mRNA to damaged myocardium by systemic administration of lipid nanoparticles [J]. *J Control Release*, 2022, 343: 207-216.
- [36] Rocker AJ, Lee DJ, Shandas R, *et al.* Injectable polymeric delivery system for spatiotemporal and sequential release of therapeutic proteins to promote therapeutic angiogenesis and reduce inflammation [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(2): 1217-1227.
- [37] Tohidi H, Maleki-Jirsaraei N, Simchi A, *et al.* An electroconductive, thermosensitive, and injectable chitosan/pluronic/gold-decorated cellulose nanofiber hydrogel as an efficient carrier for regeneration of cardiac tissue[J/OL]. *Materials*, 2022, 15(15): 5122 (2022-06-26) [2023-04-02]. <https://doi.org/10.3390/ma15155122>.
- [38] Wu M, Pelacho B, Claus P, *et al.* Alginate sulfate-nanoparticles loaded with hepatocyte growth factor and insulin-like growth factor-1 improve left ventricu-

- lar repair in a porcine model of myocardial ischemia reperfusion injury[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2023, 184: 83-91.
- [39] Chen F, Zhao ER, Hableel G, *et al.* Increasing the efficacy of stem cell therapy via triple-function inorganic nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(6): 6605-6617.
- [40] Hu S, Zhu D, Li Z, *et al.* Detachable microneedle patches deliver mesenchymal stromal cell factor-loaded nanoparticles for cardiac repair[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(10): 15935-15945.
- [41] Odwyer J, Cullen M, Fattah S, *et al.* Development of a sustained release nano-in-gel delivery system for the chemotactic and angiogenic growth factor stromal-derived factor 1 $\alpha$ [J/OL]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(6): 513 (2020-06-04) [2023-04-03]. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12060513>.
- [42] Guan H, Liu J, Liu D, *et al.* Elastic and conductive melanin/poly(vinyl alcohol) composite hydrogel for enhancing repair effect on myocardial infarction[J/OL]. *Macromol Biosci*, 2022, 22(12): e2200223 (2022-03-13) [2023-04-02]. <https://doi.org/10.1002/mabi.202200223>.
- [43] Zhu K, Jiang D, Wang K, *et al.* Conductive nanocomposite hydrogel and mesenchymal stem cells for the treatment of myocardial infarction and non-invasive monitoring via PET/CT[J/OL]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 211 (2022-02-27) [2023-04-02]. <https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12951-022-01432-7>. DOI: 10.1186/s12951-022-01432-7.
- [44] Li H, Yu B, Yang P, *et al.* Injectable AuNP-HA matrix with localized stiffness enhances the formation of gap junction in engrafted human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes and promotes cardiac repair[J/OL]. *Biomaterials*, 2021, 279: 121231 (2021-03-03) [2023-04-02]. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121231>.
- [45] Sun R, Wang X, Nie Y, *et al.* Targeted trapping of endogenous endothelial progenitor cells for myocardial ischemic injury repair through neutrophil-mediated SPIO nanoparticle-conjugated CD34 antibody delivery and imaging[J]. *Acta Biomater*, 2022, 146: 421-433.
- [46] Kalayc B, Hamamc O, Lu AC, *et al.* Hematological incidies may predict oxidative stress in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2023, 51(3): 196-201.
- [47] Samaeekia R, Jolly G, Marais R, *et al.* Utility of handheld ultrasound performed by cardiology fellows in patients presenting with suspected ST-Elevation myocardial infarction[J]. *J Cardiovasc Echogr*, 2022, 32(4): 205-211.
- [48] Venugopal P, Logu K, Balakrishnan K, *et al.* Differential expression of caveolin-3, suppression of tumorigenicity 2, and growth differentiation factor-15 genes and their association with acutemyocardial infarction: a cross-sectional study in a multi-specialty hospital in Tamil Nadu[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2023, 27(3): 109-119.
- [49] Vazquez-Prada KX, Lam J, Kamato D, *et al.* Targeted molecular imaging of cardiovascular diseases by iron oxide nanoparticles[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(2): 601-613.
- [50] Shabbir R, Raza A, Liaquat A, *et al.* Nanoparticles as a novel tool to inhibit inflammatory cytokines in human lymphocytes and macrophages of coronary artery disease[J]. *J Pharm Sci*, 2022, 111(5): 1509-1521.

## Research progress in applications of nanodrugs in the treatment of myocardial infarction

ZHANG Minna<sup>1,3</sup>, ZHONG Ming<sup>1</sup>, WANG Guanghui<sup>1,2</sup>

(1. College of Pharmacy, Jining Medical University, Rizhao 276826, China; 2. Rizhao Elderly University, Rizhao 276826, China; 3. Forensic Center of Jining Medical University, Jining 272013, China)

**Abstract:** Myocardial infarction is a severe and persistent ischemic myocardial necrosis caused by acute occlusion of the coronary artery. Traditional drugs have poor targeting for the treatment of myocardial infarction, resulting in insufficient dosages of drugs that can reach the injured area and shorter drug residence time. In recent years, research has shown that nanodrugs have achieved selective targeted delivery to diseased tissues. In the targeted treatment of myocardial infarction, nanodrugs utilize the

unique physicochemical properties of nanocarriers to carry inflammatory factor receptors, inhibitors of inflammatory signaling pathways, antioxidants, therapeutic genes, specific antibodies and growth factors to the myocardial tissue to release drugs. Nanodrugs counteract inflammatory damage mediated by monocytes, macrophages, and neutrophils by neutralizing inflammatory factors, inhibiting inflammatory signaling pathways and inflammatory gene expression, and regulating macrophage phenotype. Antioxidant irritability injury can be prevented by eliminating peroxide with antioxidant. The regeneration and repair of myocardial tissue can be promoted via growth factors. Nanodrugs can repair the cardiac electric conduction function and promote the proliferation and differentiation of cardiac mesenchymal stem cells through hydrogel. Research has found that nanodrugs can protect ischemic myocardial tissue and improve cardiac function. This article provides a review of the research progress in the applications of nanodrugs in the treatment of myocardial infarction.

**Key words:** myocardial infarction; nanodrugs; inflammation; genes

**Foundation item:** Natural Science Foundation of Shandong Province(ZR2014HM038); and Traditional Chinese Medicine Science & Technology Development Plan in Shandong Province (20190453)

**Corresponding author:** WANG Guanghui, E-mail: hareye@163.com

(收稿日期: 2023-04-06 接受日期: 2023-08-25)

(本文编辑: 乔虹)

## 《中国药理学与毒理学杂志》编辑部投稿温馨提示

结合本刊的稿约及平时常见的问题,编辑部温馨提示:

1. 在线(<http://cjpt.magtechjournal.com>)投稿成功后,请尽快在线上传“版权专有使用授权书”,编辑部收到全部材料后方开始稿件的处理工作。

2. “版权专有使用授权书”可在本刊网站的“投稿指南”下载;签名作者的顺序一定要与稿件署名顺序一致;不方便签字者,可由第一作者或通讯作者代签;加盖单位公章。

3. 本刊中英文稿件兼收,优秀英文稿件优先刊出。

4. 为方便修改,文稿要采用 Word 文档格式;提供中英文的文题、摘要、作者单位、关键词及基金项目名称。摘要的结果部分不能只进行结论性描述,要给出重要的数据。为便于国际交流,中文稿件的英文摘要可以比中文摘要更详细。

5. 为便于文中插图的编辑处理及排版,由数据利用软件绘出的柱图或线图,要以原图的形式插入(双击能够进入作图软件),不要以图片形式插入,同时用表格形式给出作图数据( $\bar{x} \pm s$ )。图表一律用英文,同时图表要自明。

6. 为缩短稿件的处理时间,请一定尽快修改稿件,及时发回编辑部。