

·综述·

多模态纳米分子探针在动物模型易损斑块中靶向分子成像的研究进展

龚佳丽 赵晋华

上海交通大学附属第一人民医院核医学科 200080

通信作者: 赵晋华, Email: zhaojinhua1963@126.com

【摘要】 易损斑块的破裂常常导致急性冠状动脉综合征, 造成严重的心血管事件。早期监测易损斑块对于预防急性冠状动脉综合征具有重要意义。目前, 分子影像技术能在细胞和分子水平对疾病进行早期检测, 其中, 用于监测易损斑块的分子影像技术有核医学分子显像、超声分子成像、MRI 和光学成像等。近年来, 多模态分子影像技术由于结合了多种分子影像技术的优势, 能够提供更多解剖与生物代谢信息, 因此在监测易损斑块中具有更高的价值。多模态分子探针的制备与构建对疾病的分子影像诊断至关重要, 寻找合适的靶点、增强分子探针的靶向性有利于提高疾病的检出率, 为更敏感地检出早期易损斑块提供可能。纳米颗粒因其特殊的性能与优点已被广泛应用于多模态分子探针的研究中, 然而, 此类探针尚处于临床前研究阶段, 主要应用于动物模型中。笔者针对易损斑块在组织学以及细胞与分子生物学变化中出现的各种生物标志物, 综述多模态纳米分子探针在动物模型易损斑块中靶向分子成像的研究进展。

【关键词】 斑块, 动脉粥样硬化; 多模态成像; 分子探针; 磁性纳米粒子; 模型, 动物

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201909035-00074](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201909035-00074)

Research progress in targeted molecular imaging of multimodal nanomolecular probes in vulnerable plaques in animal models

Gong Jiali, Zhao Jinhua

Department of Nuclear Medicine, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Zhao Jinhua, Email: zhaojinhua1963@126.com

【Abstract】 The rupture of vulnerable plaques often leads to acute coronary syndrome, causing severe cardiovascular events. Therefore, early detection of vulnerable plaques is of great significance. Molecular imaging technology, such as nuclear medicine molecular imaging, ultrasound molecular imaging, MRI and optical imaging, are used to monitor vulnerable plaques. In recent years, multimodal molecular imaging technology, providing more anatomical and biological metabolism information, has higher application value in monitoring vulnerable plaques. The preparation and construction of multimodal molecular probes are crucial for molecular imaging diagnosis of diseases. Seeking suitable targets and enhancing the targeting of molecular probes are beneficial to improve the detection rate of diseases and vulnerable plaques. Nanomaterials with special properties and advantages have been widely used in multimodal molecular probes. However, these nanoprobe are still in the preclinical research stage and are mainly used in animal models. This review focuses on the various biomarkers that appear in the histological, cellular and molecular biological changes of vulnerable plaques, and summarizes the research progress in targeted molecular imaging of multimodal nanomolecular probes in vulnerable plaques in animal models.

【Key words】 Plaque, atherosclerotic; Multimodal imaging; Molecular probes; Magnetic nanoparticles; Models, animal

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201909035-00074](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201909035-00074)

进入 21 世纪以来,我国心脑血管疾病的病死率已超过肿瘤,成为严重危害国民健康的第一位“杀手”^[1]。在冠状动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)性心脏病中,AS 斑块破裂伴血栓形成是引起急性冠状动脉综合征的主要原因^[2]。AS 斑块是否破裂主要取决于斑块的稳定性。早期检测出易损斑块能够有效避免恶性心血管事件的发生。易损斑块的形态学以及细胞和分子生物学中的多重因素促进了斑块的不稳定性,如纤维帽变薄、细胞外基质降解、新生血管化、斑块内出血、坏死核心和血栓的形成以及炎症细胞的浸润等。同时,这些变化会使斑块内一些特定的生物标志物的表达水平升高,从而成为易损斑块检测的潜在靶点。根据分子影像成像方式的不同,分子探针可分为放射性核素、MRI、光学和超声分子影像探针等^[3]。相较于单一方式成像,不同成像方式的互补可以为疾病的诊断提供更准确、更全面的信息。因此,多模态分子探针应运而生。由于多模态分子探针需要携带 2 种或 2 种以上的成像信号元件,并连接靶向配体(如多肽、抗体和小分子物质等)以增强其主动靶向性,所以需要一个大表面积大的载体,纳米颗粒恰好满足这一条件。目前,多模态纳米分子探针已广泛应用于动物模型中易损斑块的研究。我们从易损斑块的新生血管化、炎症细胞的浸润、坏死核心和血栓的形成四个方面综述各种多模态纳米分子探针在动物模型易损斑块中靶向分子成像的研究进展。

1 易损斑块中新生血管化的靶向分子成像

1.1 新生血管化的特点

AS 的各个阶段中均有动脉内膜的血管新生。新生血管发育不完全,基底膜不完整,促使其管壁变薄且脆性增大,容易破裂导致斑块内出血,造成了斑块的不稳定性。新生血管化的分子成像中有许多具有代表性的生物标志物,包括血管细胞粘附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管内皮生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor-2, VEGFR-2)、选择素和整合素等。VCAM-1 是免疫球蛋白超家族的重要成员之一,具有促进炎症部位血管新生的作用。在 AS 慢性炎症进程中,VCAM-1 与斑块内新生血管化密切相关。VEGF 是一种由内皮细胞和平滑肌细胞分泌到血管

壁上的糖蛋白,是血管生成和控制血管通透性的主要媒介。AS 斑块中内皮细胞的 VEGF 表达水平明显高于动脉腔,从而促进了斑块内血管的生成。在血管活化的内皮细胞层上,尤其是在新生血管中,VEGFR-2 高度表达。因此,VCAM-1 和 VEGFR-2 是斑块内新生血管化分子成像的理想靶点。

1.2 多模态靶向纳米分子探针用于易损斑块中新生血管化的成像

Chen 等^[4]将靶向 VEGFR-2 的纳米胶囊连接超顺磁性氧化铁和全氟辛基溴两种成像信号元件,通过 MRI 和超声对兔 AS 模型进行新生血管化的分子双模态成像,图像显示出了更宽的探测时间窗,有助于获得对斑块易损性的可靠预测。研究者研发出了一些靶向 VCAM-1 的肽,它们在体内外均表现出对 VCAM-1 的高亲和力和特异性。Kelly 等^[5]通过噬菌体衍生肽序列找到了一种新型 VCAM-1 靶向肽 CVHSPNKKC,并将其连接到磁性荧光纳米颗粒 CLIO-Cy5.5 上合成了靶向纳米探针。为了确定该探针能否检测到体内 VCAM-1 的表达,在高胆固醇喂养的载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)基因缺陷的小鼠中进行 MRI 成像。纳米颗粒经尾静脉注射后,在主动脉弓部位广泛积聚,信号强度明显降低,该结果在离体切除的主动脉 MRI 和宏观荧光成像上得到了进一步验证。Su 等^[6]对一种特殊的双模态纳米粒子进行了研究,他们将能够与新生血管的内皮细胞特异性结合的 GEBP11 肽与磁性氧化铁纳米粒子连接,同时用⁶⁸Ga 标记,通过 MRI 和 PET 非侵入地对兔 AS 模型中斑块的血管生成进行了有效成像。

2 易损斑块中炎症细胞的靶向分子成像

2.1 炎症细胞的浸润

AS 是一种慢性炎症进展过程,受先天性免疫反应和适应性免疫反应的双重调控^[7]。AS 的发病机制最初为血管内皮功能障碍,随后 T 细胞和巨噬细胞进入血管壁并引起局部浸润。血管内皮下的巨噬细胞和淋巴细胞会分泌多种炎症细胞因子,刺激平滑肌细胞的增殖和迁移并激活蛋白水解酶,从而降解胶原蛋白和弹性蛋白,增强斑块的易损性。清道夫受体(scavenger receptor, SR)是一种特异性的细胞表面蛋白,在斑块内的巨噬细胞和泡沫细胞上过表达。p32 蛋白在 AS 斑块相关的巨噬细胞表

面过表达。两者可作为有效显示斑块内炎症细胞浸润的生物标志物。在 AS 的各个阶段中,趋化因子/趋化因子受体轴显著影响斑块内炎症细胞的运输。由于趋化因子受体表达水平的升高促进了 AS 斑块的进展,所以其能有效监测斑块的易损性。

2.2 多模态靶向纳米分子探针用于易损斑块中炎症细胞的成像

在巨噬细胞和泡沫细胞表面的 SR 中, SR-A、SR-B1、CD36 和 CD68 在 AS 中过表达。Ji 等^[8]设计了靶向 CD68 的含铁的中空二氧化硅纳米颗粒 CD68-Fe-HSNs,在 ApoE 基因缺陷的小鼠中,利用超声和 MRI 双重成像定位了易损斑块中的巨噬细胞。Segers 等^[9]在噬菌体序列中筛选出了一种能够与巨噬细胞 SR-A1 特异性结合的十六肽 PP1。Wang 等^[10]使用连接 PP1 的超小金纳米簇靶向 SR-A1,通过 MRI 和近红外线成像评估 ApoE 基因缺陷的小鼠模型中巨噬细胞的浸润情况。注射连接 PP1 的金纳米探针 2 h 后, MRI 的 T1 加权成像上显示出了明显的斑块轮廓,8 h 后轮廓更加明显,而未连接 PP1 的金纳米探针在 T1 加权成像上始终未有明显改变。体外荧光成像结果与 MRI 的 T1 加权成像的增益一致。同年, Ye 等^[11]制备了一种能够靶向 SR-A 的新型相变纳米颗粒,在由高胆固醇诱导的 ApoE 基因敲除的小鼠离体 AS 斑块模型中,超声和 MRI 成像结果显示纳米颗粒选择性地积聚在活化的巨噬细胞部位。

除 SR 外,巨噬细胞和泡沫细胞表面也有其他过表达的生物标志物。Seo 等^[12]的研究结果证实,环状九肽 Lyp-1 能够与活化的巨噬细胞表面过表达的 p32 蛋白结合,从而促使 AS 斑块在 PET 上可视化。将光学分子 6-羧基荧光素(6-carboxyfluorescein, FAM)和螯合剂 2-[13-[[4-[(2-溴乙酰基)氨基]苯基]甲基]-4,8,11-三(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂环十四碳-1-基]乙酸(6-[p-(bromoacetamido)benzyl]-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane- N, N', N'', N'''-tetraacetic acid, 6-BAT)与树枝状大分子上的赖氨酸或半胱氨酸缀合,随后在树枝状大分子的 N-末端连接带有酮的 Lyp-1 或 ARAL 肽,最终构成(Lyp-1)₄-树枝状大分子-6-BAT/FAM 和(ARAL)₄-树枝状大分子-6-BAT/FAM。将以上探针应用于 ApoE 基因缺陷的小鼠的 PET/CT 中,图像显示,在主动脉根部和降主动脉处,⁶⁴Cu 标记的(Lyp-1)₄-树枝状

大分子-6-BAT 的放射性活度为(1.1±0.26)%ID/g,明显高于(ARAL)₄-树枝状大分子-6-BAT 的放射性活度(0.22±0.05)%ID/g。连有 Lyp-1 的分子探针在体外光学成像中的像素灰度值为(30.3±5.8)MPI,而非靶向的分子探针仅为(18.7±4.04)MPI,这充分表明 Lyp-1 具有靶向特异性。骨桥蛋白也被认为是一种与巨噬细胞和泡沫细胞相关的分泌型生物标志物。Qiao 等^[13]通过在四氧化三铁纳米颗粒上连接 Cy5.5 和骨桥蛋白获得了 COD-MNPs,并应用于对易损斑块中的巨噬细胞和泡沫细胞的 MRI 和光学双模态成像。对高脂饮食喂养的小鼠进行荧光成像,结果显示,与对照组(四氧化三铁纳米颗粒连接 Cy5.5 和 IgG 获得的 CID-MNPs)相比,连有骨桥蛋白的 COD-MNPs 在小鼠颈动脉的 AS 斑块处呈现出更强的荧光信号,该结果在 MRI 成像中被进一步证实。

2.3 多模态靶向纳米分子探针用于易损斑块中趋化因子受体的成像

趋化因子/趋化因子受体轴强烈影响 AS 的进展,调节疾病各个阶段中炎症细胞的运输。一些在巨噬细胞表面特异性过表达的趋化因子受体对斑块的进展起到关键作用。Luehmann 等^[14]设计了一种两亲性梳状纳米颗粒⁶⁴Cu-vMIP-II-Comb,在自发 AS 的 ApoE 基因缺陷的小鼠模型中进行过表达趋化因子受体的 PET/CT 成像。结果显示,纳米探针的摄取值随着斑块的进展而增加,这与趋化因子受体表达水平的升高密切相关。

3 易损斑块中坏死核心的靶向分子成像

3.1 坏死核心的特点

典型的 AS 斑块由一个脂质、众多凋亡细胞及其残存物质混合形成的坏死核心和纤维帽组成^[15]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)是降解细胞外基质成分的内肽酶家族,在器官发育、伤口愈合、炎症和癌症等生理和病理过程中发挥重要作用。在 AS 斑块的进展过程中,坏死核心中的巨噬细胞和淋巴细胞释放的细胞因子使 MMPs 的表达水平升高,其通过降解细胞外基质使斑块纤维帽变薄,导致 AS 斑块的机械失稳和破裂。因此, MMPs 成为反映斑块稳定性的重要分子标志物。此外,坏死核心中的凋亡细胞是组织因子的重要来源,其可通过强烈激活凝血级联反应来加剧血栓形

成的风险,进而增强斑块的不稳定性^[16]。在细胞凋亡时,磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)会暴露在细胞膜外,成为凋亡细胞分子成像的重要靶标。

3.2 多模态靶向纳米分子探针用于易损斑块中坏死核心的成像

为了表征斑块中的MMPs,研究者研发出了放射性核素标记的MMPs抑制剂。Hakimzadeh等^[17]研发出了一种¹²³I标记的MMP-2/MMP-9抑制剂,其可通过SPECT显像检测小鼠体内MMP-2/MMP-9的活性。Schellenberger等^[18]合成了一种蛋白酶特异性的氧化铁纳米传感器,其能够在体外检测MMP-9的活性。纳米探针被MMP-9切割后,可通过MRI观察到其从稳定的低弛豫隐蔽状态迅速转换为高弛豫聚集状态。为了使MMPs抑制剂更好地成像,Nahrendorf等^[19]由ApoE基因缺陷的小鼠尾静脉注入蛋白酶特异性的聚合物纳米传感器,通过组合荧光分子断层扫描和CT对小鼠进行成像。结果表明,这些纳米颗粒在AS病变中能够较好地表征MMPs的活性。

PS通常表达于凋亡细胞膜的外表面,可促进易损斑块的破裂。膜联蛋白A5是一种对PS具有纳摩尔结合亲和力的蛋白质。Cheng等^[20]将膜联蛋白A5连接到⁹⁹Tc^m标记的超顺磁性氧化铁纳米颗粒上,将其注射入ApoE基因缺陷的小鼠体内8h后,MRI的T2加权成像上斑块区域的信号明显减弱;在SPECT/CT成像上,注射5h后斑块部位的放射性浓聚加强,与周围正常组织形成鲜明对比,这证明了其对易损斑块具有特异性。磷脂酰乙醇胺与PS类似,也表达于凋亡细胞的膜外表面,且与低分子量蛋白耐久霉素有高亲和力。Hu等^[21]将⁹⁹Tc^m分别与耐久霉素和膜联蛋白A5连接,对ApoE基因缺陷的小鼠进行SPECT/CT成像,结果显示,⁹⁹Tc^m标记的耐久霉素具有更高的T/NT,这表明相较于PS,磷脂酰乙醇胺能更好地显示凋亡细胞。

4 易损斑块中血栓的靶向分子成像

4.1 血栓的形成

AS斑块破裂会使胶原蛋白和其他斑块成分暴露于血液中,引起血管止血并导致凝血酶活化,从而在破裂部位形成血栓。血小板是血栓的主要成分,凝血酶主要将纤维蛋白原转化为纤维蛋白,纤

维蛋白在斑块内和斑块表面大量沉积。人活化凝血因子XIII负责纤维蛋白 α 链和 γ 链的交联,从而增强纤维蛋白溶解的抵抗力,是急性血栓的生物标志物。血栓在体内的直接可视化有助于判断易损斑块的严重性。因此,许多不同的分子靶标,如活化的血小板、纤维蛋白原、纤维蛋白、凝血酶和凝血因子XIII已被开发利用。

4.2 多模态靶向纳米分子探针用于易损斑块中血栓的成像

纤维蛋白常作为血栓成像的靶标。Makowski等^[22]使用市售的基于钆的纤维蛋白结合肽EP-2104R在小鼠模型中通过MRI进行血管内纤维蛋白的检测。另一种纤维蛋白靶向肽GPR(Gly-Pro-Arg)已被Obermeyer等^[23]和McCarthy等^[24]用于研究。在氯化铁造成的颈静脉损伤的小鼠模型中,McCarthy等^[24]利用GPR或凝血因子XIII靶向肽连接荧光标记的交联氧化铁纳米颗粒,获得了能够与血栓共价或非共价结合的多峰纳米剂,其能在MRI和光学成像上检测出血栓。

活化的血小板亦是AS血栓形成的重要标志和检测腔内血栓的重要靶标。Ta等^[25]使用高温共沉淀法合成了超小磁性双对比氧化铁纳米颗粒DOCIN并标记了近红外线染料,随后连接单链抗体构成了特异性靶向活化血小板的纳米探针。该探针可在小鼠颈动脉血栓模型的MRI的T1和T2加权成像上同时显示出血管内血栓,荧光成像结果亦证实了DOCIN与血栓的结合。此外,Kwon等^[26]研发出了一种凝血酶激活荧光肽TAP,将其与二氧化硅涂层金纳米粒子结合获得了TAP-SiO₂@AuNPs。在形成原位血栓的小鼠模型中静脉注射该纳米粒子后,通过双重近红外荧光和微型CT成像可以明显区分血栓病变与外周组织,这表明TAP-SiO₂@AuNPs可在临床中用作直接血栓成像和治疗的三重成像探针。

5 小结与展望

目前,AS斑块诊断的局限性主要在于难以评估易损斑块长期的病理演变。由于不同患者疾病进展的差异很大,所以对斑块破裂的预测仍然很困难。核医学分子影像技术利用放射性核素标记的分子探针有望有效检测易损斑块的稳定性,不足之处在于核医学成像的分辨率相对较低。MRI和超声

分子成像能够有效显示易损斑块的解剖学和部分生理学信息,然而,两者成像的灵敏度较低。光学成像能够清晰地观察到冠状动脉的横断面,适用于判断易损斑块的纤维帽结构,但其组织穿透率过低。有鉴于此,应运而生的多模态分子影像技术能够取长补短,在易损斑块的早期诊断中具有重要价值。

要实现多模态分子影像技术的蓬勃发展,多模态分子探针的研发是关键。随着纳米技术的不断创新,各种新型多模态纳米分子探针也被广泛应用于动物显像研究中。然而,我们必须考虑多模态纳米分子探针在生物安全性和生物降解性等诸多方面的问题。为了让更多的多模态纳米分子探针早日应用于临床实践,我们需要在生物材料、转化医学、化学和微制造等方面作出更多努力。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 龚佳丽负责综述的立意和撰写;赵晋华负责综述的指导和审阅。

参 考 文 献

- [1] Zhao D, Liu J, Wang M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4): 203–212. DOI: 10.1038/s41569-018-0119-4.
- [2] Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(21): 2004–2013. DOI: 10.1056/NEJMr1216063.
- [3] 朱汉华. 冠状动脉易损斑块的炎症标志物的研究进展[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(5): 518–520. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.05.023.
Zhu HH. Research progress in inflammation markers of vulnerable plaque of coronary artery[J]. *Chin Circ J*, 2017, 32(5): 518–520. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.05.023.
- [4] Chen H, Chen LL, Liang RX, et al. Ultrasound and magnetic resonance molecular imaging of atherosclerotic neovasculature with perfluorocarbon magnetic nanocapsules targeted against vascular endothelial growth factor receptor 2 in rats[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 5986–5996. DOI: 10.3892/mmr.2017.7314.
- [5] Kelly KA, Allport JR, Tsourkas A, et al. Detection of vascular adhesion molecule-1 expression using a novel multimodal nanoparticle[J]. *Circ Res*, 2005, 96(3): 327–336. DOI: 10.1161/01.RES.0000155722.17881.dd.
- [6] Su T, Wang YB, Han D, et al. Multimodality imaging of angiogenesis in a rabbit atherosclerotic model by GEBP11 peptide targeted nanoparticles[J/OL]. *Theranostics*, 2017, 7(19): 4791–4804[2019-9-16]. <http://www.thno.org/v07p4791.htm>. DOI: 10.7150/thno.20767.
- [7] Winter PM, Morawski AM, Caruthers SD, et al. Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with $\alpha_v\beta_3$ -integrin-targeted nanoparticles[J]. *Circulation*, 2003, 108(18): 2270–2274. DOI: 10.1161/01.CIR.0000093185.16083.95.
- [8] Ji R, Li XY, Zhou C, et al. Identifying macrophage enrichment in atherosclerotic plaques by targeting dual-modal US imaging/MRI based on biodegradable Fe-doped hollow silica nanospheres conjugated with anti-CD68 antibody[J]. *Nanoscale*, 2018, 10(43): 20246–20255. DOI: 10.1039/c8nr04703k.
- [9] Segers FM, den Adel B, Bot I, et al. Scavenger receptor-A I-targeted iron oxide nanoparticles for *in vivo* MRI detection of atherosclerotic lesions[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(8): 1812–1819. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300707.
- [10] Wang JH, Wu ML, Chang J, et al. Scavenger receptor-A I-targeted ultrasmall gold nanoclusters facilitate *in vivo* MR and *ex vivo* fluorescence dual-modality visualization of vulnerable atherosclerotic plaques[J]. *Nanomedicine*, 2019, 19: 81–94. DOI: 10.1016/j.nano.2019.04.003.
- [11] Ye M, Zhou J, Zhong YX, et al. SR-A-targeted phase-transition nanoparticles for the detection and treatment of atherosclerotic vulnerable plaques[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(10): 9702–9715. DOI: 10.1021/acsami.8b18190.
- [12] Seo JW, Baek H, Mahakian LM, et al. ^{64}Cu -labeled LyP-1-dendrimer for PET-CT imaging of atherosclerotic plaque[J]. *Bioconjug Chem*, 2014, 25(2): 231–239. DOI: 10.1021/bc400347s.
- [13] Qiao HY, Wang YB, Zhang RH, et al. MRI/optical dual-modality imaging of vulnerable atherosclerotic plaque with an osteopontin-targeted probe based on Fe_3O_4 nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2017, 112: 336–345. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.10.011.
- [14] Luehmann HP, Detering L, Fors BP, et al. PET/CT imaging of chemokine receptors in inflammatory atherosclerosis using targeted nanoparticles[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(7): 1124–1129. DOI: 10.2967/jnumed.115.166751.
- [15] 蒋莹, 范金茹. 基质金属蛋白酶-9在ACS中的意义及其治疗进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2009, 7(8): 948–949. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2009.08.034.
Jiang Y, Fan JR. The significance and therapeutic progress of MMP-9 in ACS[J]. *Chi J Int Med Cardio/Cervas Dis*, 2009, 7(8): 948–949. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2009.08.034.
- [16] 何晓芬, 张苗. 细胞凋亡与动脉粥样硬化斑块稳定性关系的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2008, 10(12): 955–956. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2008.12.030.
He XF, Zhang Z. Research progress on relationship between cell apoptosis and atherosclerotic plaque stability[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2008, 10(12): 955–956. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2008.12.030.
- [17] Hakimzadeh N, Pinas VA, Molenaar G, et al. Novel molecular

- imaging ligands targeting matrix metalloproteinases 2 and 9 for imaging of unstable atherosclerotic plaques[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187767[2019-09-16]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0187767>. DOI: 10.1371/journal.pone.0187767.
- [18] Schellenberger E, Rudloff F, Warmuth C, et al. Protease-specific nanosensors for magnetic resonance imaging[J]. *Bioconjug Chem*, 2008, 19(12): 2440–2445. DOI: 10.1021/bc800330k.
- [19] Nahrendorf M, Waterman P, Thurber G, et al. Hybrid *in vivo* FMT-CT imaging of protease activity in atherosclerosis with customized nanosensors[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(10): 1444–1451. DOI: 10.1161/atvbaha.109.193086.
- [20] Cheng DF, Li X, Zhang CF, et al. Detection of vulnerable atherosclerosis plaques with a dual-modal single-photon-emission computed tomography/magnetic resonance imaging probe targeting apoptotic macrophages[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(4): 2847–2855. DOI: 10.1021/am508118x.
- [21] Hu Y, Liu GB, Zhang H, et al. A comparison of [^{99m}Tc]Duramycin and [^{99m}Tc]Annexin V in SPECT/CT imaging atherosclerotic plaques[J]. *Mol Imaging Biol*, 2018, 20(2): 249–259. DOI: 10.1007/s11307-017-1111-9.
- [22] Makowski MR, Forbes SC, Blume U, et al. *In vivo* assessment of intraplaque and endothelial fibrin in ApoE^{-/-} mice by molecular MRI[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(1): 43–49. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.008.
- [23] Obermeyer AC, Capehart SL, Jarman JB, et al. Multivalent viral capsids with internal cargo for fibrin imaging[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100678[2019-09-16]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0100678>. DOI: 10.1371/journal.pone.0100678.
- [24] McCarthy JR, Patel P, Botnaru I, et al. Multimodal nanoagents for the detection of intravascular thrombi[J]. *Bioconjug Chem*, 2009, 20(6): 1251–1255. DOI: 10.1021/bc9001163.
- [25] Ta HT, Li Z, Hagemeyer CE, 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. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.04.037.
- [26] Kwon SP, Jeon S, Lee SH, et al. Thrombin-activatable fluorescent peptide incorporated gold nanoparticles for dual optical/computed tomography thrombus imaging[J]. *Biomaterials*, 2018, 150: 125–136. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.10.017.

(收稿日期: 2019-09-17)



微信公众号



官网二维码



微信服务号(微平台)