

# 脂蛋白造影剂结构修饰的研究进展<sup>Δ</sup>

刘 强<sup>1\*</sup>, 李 宇<sup>2</sup>, 任志强<sup>1#</sup> (1. 益阳市中心医院药剂科, 湖南 益阳 413000; 2. 益阳市中心医院呼吸内科, 湖南 益阳 413000)

中图分类号 R981<sup>+</sup>.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)23-3308-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.23.30

**摘要** 目的:为结构修饰形成脂蛋白造影剂的研究提供参考。方法:以“脂蛋白”“造影剂”“纳米粒”“高密度脂蛋白”“低密度脂蛋白”“Lipoprotein”“Contrast agent”“Nanoparticles”“HDL”“LDL”等为关键词,组合查询1990年1月—2018年4月在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Elsevier、Web of Science等数据库中的相关文献,对结构修饰形成脂蛋白造影剂的类型和用途进行论述。结果与结论:共检索到相关文献814篇,其中有效文献41篇。目前对高密度脂蛋白和低密度脂蛋白造影剂的研究较多,研究方向主要包括放射性或荧光标记脂蛋白、重组脂蛋白、肽模拟脂蛋白、插入纳米核以及重新靶向脂蛋白造影剂等。相关体外试验和动物实验已证实,脂蛋白造影剂可用于磁共振成像、计算机断层扫描、荧光成像及其他成像技术。载药型脂蛋白造影剂或可成为集造影和靶向治疗于一体的新型造影剂。目前关于脂蛋白造影剂的研究局限于细胞和动物实验,且主要是活性作用研究,而其毒理学、药动学等很少涉及,距离临床应用仍有较大差距。

**关键词** 脂蛋白;造影剂;结构修饰

在医学成像领域,对安全、有效的造影剂有极大的需求,特别是近期出现的分子成像领域,可以通过使用造影剂来精确病理学细节,比如某些细胞或疾病表型的水平<sup>[1]</sup>。用于分子成像的试剂通常会结合某种配体,如抗体、蛋白质、多肽或适配子等。而对于诸如磁共振成像(MRI)、计算机断层扫描(CT)、光声成像、荧光成像、表面增强拉曼光谱(SERS)成像及其他成像技术而言,纳米制剂是特别有效的造影剂,因为纳米制剂中的纳米粒具有高载药量、极大地提高对比度、易于集成多种性

能、循环时间长以及有效靶向等特性<sup>[2-3]</sup>。目前,脂蛋白、病毒、铁蛋白和穹窿蛋白被认为是优良天然纳米载体<sup>[4-5]</sup>。在这些载体中,脂蛋白一直是药物传递载体及造影成像等研究的焦点。这是由于脂蛋白是内源性的,不仅可以提供多种物质的载体(造影剂、药物和核酸)<sup>[6]</sup>,而且可以天然靶向多个重要靶位[如巨噬细胞、低密度脂蛋白(LDL)受体及清道夫受体B族I型(SR-BI)]<sup>[7]</sup>,经结构修饰后还可以转移到其他靶点(如肿瘤血管内皮细胞)携带亲脂性药物(如紫杉醇)<sup>[8-9]</sup>。此外,脂蛋白还可

anti-proliferative activity and apoptosis in human colon carcinoma cells[J]. *PLoS One*, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0117526.

[41] GAO C, TANG F, GONG G, et al. pH-responsive prodrug nanoparticles based on a sodium alginate derivative for selective co-release of doxorubicin and curcumin into tumor cells[J]. *Nanoscale*, 2017, 9(34): 12533-12542.

[42] TEESE MG, FARNSWORTH CA, LI Y, et al. Heterologous expression and biochemical characterisation of fourteen esterases from *Helicoverpa armigera*[J]. *PLoS One*, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0065951.

[43] ZENG X, CAI D, ZENG Q, et al. Selective reduction in the expression of UGTs and SULTs, a novel mechanism by which piperine enhances the bioavailability of curcum-

in in rat[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2017, 38(1): 3-19.

[44] GRILL AE, KONIAR B, PANYAM J. Co-delivery of natural metabolic inhibitors in a self-microemulsifying drug delivery system for improved oral bioavailability of curcumin[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2014, 4(4): 344-352.

[45] JANTARAT C, SIRATHANARUN P, BOONMEE S, et al. Effect of piperine on skin permeation of curcumin from a bacterially derived cellulose-composite double-layer membrane for transdermal curcumin delivery[J]. *Sci Pharm*, 2018. DOI: 10.3390/scipharm86030039.

[46] MUKHERJEE S, DEBATA PR, HUSSAINI R, et al. Unique synergistic formulation of curcumin, epicatechin gallate and resveratrol, tricurin, suppresses HPV E6, eliminates HPV + cancer cells, and inhibits tumor progression [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37): 60904-60916.

[47] JAMWAL R. Bioavailable curcumin formulations: a review of pharmacokinetic studies in healthy volunteers[J]. *J Integr Med*, 2018. DOI: 10.1016/j.joim.2018.07.001.

Δ 基金项目:湖南省卫生和计划生育委员会科研基金课题(No. B2015-173)

\* 药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:0737-4203391。E-mail: 292896539@qq.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:0737-4203391。E-mail: renzhiqiang@126.com

(收稿日期:2018-05-30 修回日期:2018-09-28)  
(编辑:余庆华)

以通过放射性标记或荧光标记、插入纳米晶核等,使其运输轨迹成像,进而可用于药物传递及造影成像;且与非脂蛋白纳米颗粒比较,脂蛋白因其大小和表面结构,可表现出相对较长的循环半衰期,从而在肿瘤组织的动态成像及长效靶向制剂的研制方面更具优势<sup>[10-11]</sup>。笔者以“脂蛋白”“造影剂”“纳米粒”“高密度脂蛋白”“低密度脂蛋白”“Lipoprotein”“Contrast agent”“Nanoparticles”“HDL”“LDL”等为关键词,组合查询1990年1月—2018年4月在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Elsevier、Web of Science等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献814篇,其中有效文献41篇。现对结构修饰形成脂蛋白造影剂的类型和用途进行论述,以期对结构修饰形成脂蛋白造影剂的研究提供参考。

## 1 脂蛋白及其分类

脂蛋白是一类由富含固醇脂、三酰甘油的疏水性内核和由蛋白质、磷脂、胆固醇等组成的外壳构成的球状微粒,是一类天然纳米粒,其主要作用是在体内运输脂肪。根据密度不同,可将脂蛋白分为乳糜微粒、极低密度脂蛋白(VLDL)、LDL、高密度脂蛋白(HDL)<sup>[12]</sup>。因HDL、LDL能被特定组织通过受体途径内吞吸收,故本研究主要基于HDL和LDL进行阐述。

## 2 HDL造影剂及其研究方向

HDL可通过胆固醇逆向转运过程将胆固醇输送至肝,与胆固醇酯转运蛋白及内皮脂肪酶相互作用后,HDL通过SR-B I将肝中的胆固醇沉积在肝中或被排泄或通过LDL重新分配<sup>[13]</sup>。SR-B I受体在乳腺癌、卵巢癌和前列腺癌等多种肿瘤细胞中大量表达,HDL也因其对SR-B I受体的高度亲和力而受到广泛关注<sup>[14]</sup>。

基于HDL的造影剂研究较多,主要有5个方向<sup>[5,7-9]</sup>:最先开展的是使用放射性元素标记天然HDL的蛋白质组分,形成放射性标记的HDL天然造影剂;在标记的HDL造影剂的基础上,将HDL的蛋白质和脂质组分分离再重构,形成重组HDL造影剂;随着对HDL功能需求的增多,研究者通过模拟载脂蛋白(Apo)A-I特性合成的多肽来形成HDL样纳米粒,再进一步合成肽模拟的HDL造影剂;近年来的研究热点主要集中于纳米晶标记的HDL造影剂和重新靶向的HDL造影剂,将纳米晶置入HDL核心,再使用荧光基团或放射性元素标记脂质形成的造影剂可用于动脉粥样硬化斑块的研究,而重新靶向的HDL造影剂可将HDL靶向至 $\alpha v\beta 3$ -整联蛋白、内皮生长因子(EGF)受体等靶位。

### 2.1 标记的天然HDL造影剂

标记的天然HDL造影剂是指用放射性元素标记天然HDL的蛋白质或脂质组分,是较早基于脂蛋白的造影剂。Shaish A等<sup>[15]</sup>使用放射性<sup>125</sup>I标记HDL的蛋白质组分,再研究其在ApoE基因敲除的动脉粥样硬化模型小鼠血液中的消除与分布。结果,24 h时小鼠血液中仍有

30%的残留剂量,此时大部分分布在心、肝、肾、主动脉以及肺部。为了解HDL在主动脉中的积聚情况而进行的放射自显影结果显示,HDL积聚在主动脉弓和腹主动脉中以及靠近肾动脉和分叉处,而这些区域通常有显著的斑块形成,证实了使用放射性元素标记HDL以形成造影剂的可行性。

### 2.2 重组HDL造影剂

脂蛋白包含由三酰甘油和胆固醇酯组成的核心结构,覆盖磷脂层,再嵌入两亲性载脂蛋白中。重组HDL造影剂是指将HDL的各组分先分离,再重新组合以形成可用于成像的造影剂。Cormode DP等<sup>[16]</sup>将HDL的蛋白质和脂质组分分离,再通过各种有效载荷重构HDL,从而形成造影剂:先使用包含钆标记脂质和荧光脂质的HDL纳米粒合成用于MRI和荧光成像的造影剂,再将其注射至ApoE基因敲除的动脉粥样硬化模型小鼠体内后进行MRI扫描。结果,与非动脉粥样硬化小鼠比较,动脉粥样硬化模型小鼠的主动脉中的对比度明显增加;共聚焦显微镜和组织学显示这种标记的HDL积聚在斑块的富含巨噬细胞的区域<sup>[16]</sup>,而巨噬细胞与斑块的不稳定性与心脏病发作的风险有关<sup>[17]</sup>,说明该造影剂有一定的靶向性。此外,研究者采取使用较高松弛度的钆螯合物来标记脂质<sup>[18]</sup>、将钆螯合物连接至ApoA-I以及将钆螯合物缀合到脂质层的胆固醇上<sup>[19]</sup>等措施来稳固这一载体。

关于重组HDL造影剂的靶向性也有更进一步的研究。Cao W等<sup>[20]</sup>报道了装载有细菌叶绿素的重组HDL,该荧光团在可见光谱的近红外区域发射荧光。研究表明,该纳米粒可被表达SR-B I受体的人口腔表皮样癌KB细胞摄取;荧光成像显示,该纳米粒可在人口腔表皮样癌KB细胞接种至小鼠侧腹形成的肿瘤中积聚<sup>[21]</sup>。此外,Rérez-Medina C等<sup>[22]</sup>将去铁胺与磷脂或ApoA-I缀合后复合放射性同位素<sup>89</sup>Zr作为正电子发射型计算机断层显像(PET)的成像剂:将该药物注射至患有乳腺肿瘤的小鼠体内,发现肿瘤中的积聚量高达17%注射剂量/克组织;显微镜检和流式细胞术显示,该纳米粒优先结合肿瘤相关巨噬细胞。此研究结果进一步展示了重组HDL造影剂在肿瘤领域的应用前景。

### 2.3 肽模拟HDL造影剂

基于HDL的药物研究激发了研究者们对模拟ApoA-I特性的多肽合成,18A、37pA、D4F等多肽已经研制成功,这些多肽形成的两亲性的 $\alpha$ -螺旋与用放射性元素或荧光基团等进行标记的脂质相互作用后形成HDL样或类似HDL的纳米颗粒<sup>[13]</sup>,即肽模拟HDL造影剂。Cormode DP等<sup>[16]</sup>报道了分别由天然磷脂、钆标记的磷脂、荧光磷脂与多肽18A或37pA形成的HDL样纳米粒,这些纳米粒在体外被巨噬细胞以可饱和的受体样方式吸收,与天然HDL形成的标记的纳米粒相似,且体内

MRI 成像实验显示,这些合成的肽模拟 HDL 纳米粒主要积聚在 ApoE 敲除的动脉粥样硬化小鼠主动脉中的巨噬细胞中。Cui L 等<sup>[23]</sup>使用天然磷脂、吡啶标记的磷脂和 ApoA-I 模拟肽 R4F 合成了 HDL 样纳米粒,同时将放射性元素 <sup>64</sup>Cu 包裹在吡啶基团中,使纳米粒具有 PET 活性,而吡啶基团还可使纳米粒用于光动力疗法(PDT)和近红外荧光成像,故肽模拟 HDL 造影剂也可因模拟肽的特性而应用于不同的成像技术中。

## 2.4 纳米晶标记的 HDL 造影剂

HDL 造影剂的另一个发展方向是将纳米晶置入 HDL 的核心。可通过使用各种疏水包裹的纳米晶如金原子、纳米氧化铁或量子点来实现:将纳米晶体与脂质同溶于氯仿,再滴至热水中,形成纳米晶体在脂质胶束中的混悬液,再将 ApoA-I 加入混悬液中,再纯化,得到包封单纳米晶体在核的 HDL 样纳米颗粒<sup>[24]</sup>。使用包含荧光(罗丹明 B)和(或)钆标记的脂质,可使这些纳米粒具有多种用途,多模态造影剂纳米制剂可通过结合多种成像技术的数据实现协同作用,从而具有增强成像的潜力<sup>[25]</sup>。Cormode DP 等<sup>[26]</sup>通过细胞及动物实验证实,具有金核和被荧光或钆标记脂质外壳的 HDL 可作为造影剂用于 CT、MRI 和荧光成像技术。其中,动脉粥样硬化模型小鼠实验已证实金核 HDL 可作为新型 CT 成像技术光谱 CT 的造影剂。而光谱 CT 可以同时区分金、碘、钙以及软组织,这对于确定动脉粥样硬化斑块的组成非常有价值。

## 2.5 重新靶向的 HDL 造影剂

基于天然 HDL 的载体主要将造影剂传递至心血管或癌症等患病部位的 HDL 天然靶点,但通过结构修饰,可将 HDL 从其天然靶标转向  $\alpha$ v $\beta$ 3-整联蛋白等其他靶点<sup>[27]</sup>。Chen W 等<sup>[28]</sup>将精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)肽缀合至用钆和近红外荧光团 DiR 标记的 HDL 中的 ApoA-I 上。用活化的内皮细胞和巨噬细胞进行的体外试验表明,由于纳米粒优先结合过表达  $\alpha$ v $\beta$ 3-整联蛋白的内皮细胞,因此纳米粒已被成功地转移至  $\alpha$ v $\beta$ 3-整联蛋白(RGD)的靶标)。MRI 和荧光成像研究显示,与未修饰的 HDL 比较,重新靶向的 HDL 在肿瘤(其中  $\alpha$ v $\beta$ 3-整联蛋白表达高)中能更快地累积。共聚焦显微镜显示,注射后 1 h RGD 靶向的 HDL 定位于肿瘤内皮细胞中。此外,使用 EGF 结合荧光 HDL 的造影剂可用来区分过表达 EGF 受体的肿瘤与非过表达 EGF 受体的肿瘤<sup>[29]</sup>。荧光成像也已证实,叶酸可用于重新靶向 HDL 以定向至卵巢癌细胞(叶酸受体过度表达)<sup>[30]</sup>。

## 3 LDL 造影剂及其研究方向

在肝中,LDL 与食物中或肝细胞中合成的胆固醇结合,再将胆固醇转运到外周组织,LDL 可天然靶向至 LDL 受体<sup>[12]</sup>,将 LDL 改造为造影剂也是研究的一个热点。

已报道的基于 LDL 的造影剂研究也主要有 5 个方

向<sup>[5,7-8]</sup>,即标记的天然 LDL 造影剂、重组 LDL 造影剂、纳米晶标记的 LDL 造影剂、肽模拟的 LDL 造影剂以及重新靶向的 LDL 造影剂。

### 3.1 标记的天然 LDL 造影剂

多种放射性核和荧光基团,如 <sup>123</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>111</sup>In、<sup>19</sup>F 和 <sup>99m</sup>Tc 等已用于标记 LDL<sup>[15]</sup>。Li H 等<sup>[31]</sup>用长链的亲脂性二烷基碳菁类橙色荧光染料标记天然 LDL,通过荧光成像发现其在过度表达 LDL 受体的癌细胞黑色素瘤 B16 细胞和人肝癌 HepG2 细胞中均有摄取。Lowell AN 等<sup>[32]</sup>用钆螯合物缀合荧光基团标记 LDL,并将其成功应用于动脉粥样硬化小鼠模型斑块成像的研究中。

### 3.2 重组 LDL 造影剂

因细胞表面过表达 LDL 受体的肿瘤细胞种类有限,重组 LDL 的研究相对较少。Hill ML 等<sup>[33]</sup>合成的碘化三酰甘油标记的 LDL 用以形成基于 X 射线的成像技术(如 CT 的造影剂),通过 Keriger 方法进行标记,包括冻干 LDL、取出原有的三酰甘油核心、在甲苯溶液中加入碘化三酰甘油、除去溶剂以及在缓冲液中重组 LDL,最终形成重组 HDL 造影剂。将该 LDL 溶液和已于其一起孵育的人肝癌 HepG2 细胞液的 CT 图像表明,该制剂可作为 CT 造影剂使用。

### 3.3 肽模拟 LDL 造影剂

肽模拟的 LDL 造影剂除用于成像外,也可同时装载药物以达到靶向治疗的目的。Nikanjam M 等<sup>[34]</sup>使用由 18 个氨基酸形成的两亲性  $\alpha$ -螺旋与含有磷脂酰胆碱、三油酸甘油酯和胆固醇油酸酯的脂质相互作用后,再用异硫氰酸荧光素标记多肽的 N-末端,以确定其作为靶向至多形性胶质细胞瘤(GBM)的药物递送载体的有效性。体外荧光显微结果显示,细胞可主动摄取该 LDL 纳米粒子,且在约 3 h 时显示饱和,并呈浓度依赖性。故肽模拟 LDL 或可作为集成像与治疗于一体的纳米载体。

### 3.4 纳米晶标记的 LDL 造影剂

Allijn IE 等<sup>[35]</sup>报道了一种用 LDL 装载各种纳米粒(如金原子、纳米氧化铁或量子点)或其他疏水物质(如硼-二吡咯亚甲基)的方法:首先将纳米晶或荧光团悬浮在由磷脂肉豆蔻酰基-羟基-磷脂酰胆碱形成的胶束中,再将这些胶束与天然 LDL 一起超声处理,使纳米晶或荧光团物质转移到 LDL 核心中,从而形成纳米晶标记的 LDL 造影剂。通过在胶束中包含纳米晶体和荧光脂质,可形成对于多种成像模式有活性的 LDL,例如金原子和罗丹明标记的 LDL,可用于 CT 和荧光技术<sup>[36]</sup>。Ishibashi S 等<sup>[37]</sup>对装载有金核的 LDL(Au-LDL)进行的体外荧光显微试验结果显示,过度表达 LDL 受体的黑色素瘤 B16-F10 细胞大量吸收装载的 Au-LDL,但当 Au-LDL 和过量未标记的 LDL 孵育时摄取减少,表明 Au-LDL 被 LDL 受体特异性摄取;体内试验结果显示,Au-LDL 在 LDL 受体敲除的小鼠中比野生型小鼠中的循环时间长

约两倍。由于缺乏 LDL 受体会降低 LDL 从血液中清除率,说明 Au-LDL 在小鼠体内通过结合 LDL 受体而发挥作用,也具有一定的靶向性。

### 3.5 重新靶向的 LDL 造影剂

LDL 造影剂领域的下一个主要研究方向是将 LDL 重新靶向至 LDL 受体以外的其他靶标。Zheng G 等<sup>[38]</sup>用荧光基团标记 LDL,并将叶酸连接到 LDL 赖氨酸残基进行修饰,通过体外研究显示该纳米粒已成功地转运至叶酸受体。Chen J 等<sup>[39]</sup>报道了载有荧光基团的叶酸重新靶向 LDL 的体内成像实验,该实验证实了叶酸偶联 LDL 的靶向性:在小鼠体内接种 2 种类型的肿瘤,一种是表达叶酸受体,另一种是不表达叶酸受体<sup>[39]</sup>。在过度表达叶酸受体的肿瘤中观察到比在不表达叶酸受体的肿瘤中有更大的对比度,证实了叶酸偶联 LDL 在体内也有靶向作用<sup>[32]</sup>,也进一步说明 LDL 造影剂重新靶向的可行性。

### 4 其他脂蛋白造影剂的研究方向

VLDL 和乳糜微粒因其自身无法通过受体介导的内吞途径的局限性很少用于造影剂,但也有一些文献报道。如 Barazza A 等<sup>[40]</sup>用荧光或钆螯合脂质标记 VLDL,形成对 MRI 和荧光有活性的造影剂。Bruns OT 等<sup>[41]</sup>用量子点和氧化铁标记由乳糜微粒形成的纳米粒的核心,分别形成荧光和氧化铁的对比剂。装载有这些诊断活性纳米晶体的乳糜微粒样乳剂是由从天然脂蛋白中提取的脂质和三酰甘油形成的。与 ApoE 和脂蛋白脂肪酶孵育产生的纳米颗粒也具有乳糜微粒样性质,该载体可通过荧光成像和 MRI 研究乳糜微粒的代谢。

### 5 结语

脂蛋白因其非免疫原性、生物相容性及天然靶向多个重要靶位等优点,使其具有作为造影剂的天然优势。目前对 HDL 和 LDL 造影剂的研究较多,研究方向主要包括放射性或荧光标记脂蛋白、重组脂蛋白、肽模拟脂蛋白、插入纳米核以及重新靶向脂蛋白造影剂等,而有关 VLDL 和乳糜微粒造影剂的报道较少。相关体外试验和动物实验已证实,脂蛋白造影剂可用于 MRI、CT、荧光成像及其他成像技术。脂蛋白作为天然的纳米载体,载药型脂蛋白造影剂或可成为集造影和靶向治疗于一体的新型造影剂。但目前关于脂蛋白造影剂的研究局限于细胞和动物实验,距离真正应用于临床仍有待发展。此外,脂蛋白的来源也是亟待解决的问题:若从患者自身分离出来,再制备成脂蛋白造影剂用于该患者,其过程是否过于复杂?价格是否过于昂贵?若由捐献者提供,是否能保证其安全性?人工合成,比如肽模拟的脂蛋白或可成为一个可靠的来源,但尚未能实现大量生产。如若脂蛋白造影剂可用于人体造影,其相较于普通的碘造影剂、钆造影剂的优势应该如何体现出来?普通的增强 CT 或血管造影等是否需要使用脂蛋白造影剂?笔者认为,利用脂蛋白的良好载药性及靶向性,优

化脂蛋白的合成路径,使其实现扩大生产,并在合成脂蛋白,如肽模拟脂蛋白的基础上,对其进行靶向修饰,或插入纳米晶核,以进一步增加其靶向位点。

### 参考文献

- [1] 刘钊,马文婷,张鹏飞,等.肝癌分子影像诊断进展[J].临床肝胆病杂志,2018,34(4):872-876.
- [2] 郭晋纲,张晓丽,郑永明,等. CT 纳米造影剂的肿瘤诊断研究进展[J].中国医疗设备,2018,33(1):112-115.
- [3] 李大伟,武玉敏,刘正平,等.肺部吸入纳米制剂治疗肺癌的研究进展[J].中国药房,2016,27(31):4460-4462.
- [4] MUTHARASAN RK, FOIT L, THAXTON CS. High-density lipoproteins for therapeutic delivery systems[J]. *J Mater Chem B*, 2016, 4(2): 188-197.
- [5] 王若宁,刘聪燕,周建平,等.脂蛋白纳米药物传输系统研究进展[J].中国药科大学学报,2014,45(1):10-16.
- [6] 许颖,金雪锋,平其能,等.以脂蛋白和重组脂蛋白为基础的纳米给药系统研究进展[J].药科学报,2014,49(1):23-29.
- [7] THAXTON CS, RINK JS, NAHA PC, et al. Lipoproteins and lipoprotein mimetics for imaging and drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 106(Pt A): 116-131.
- [8] 张芳榕,王伟.合成脂蛋白作为纳米药物载体的研究进展[J].中国药科大学学报,2016,47(2):148-157.
- [9] DUIVENVOORDEN R, TANG J, CORMODE DP, et al. A statin-loaded reconstituted high-density lipoprotein nanoparticle inhibits atherosclerotic plaque inflammation[J]. *Nat Commun*, 2014, 5(2): 3065-3087.
- [10] LIU JP, WANG TT, WANG DG, et al. Smart nanoparticles improve therapy for drug-resistant tumors by overcoming pathophysiological barriers[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(1): 1-8.
- [11] KUAI R, LI D, CHEN YE, et al. High-density lipoproteins: nature's multifunctional nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(3): 3015-3041.
- [12] 刘培彬,叶子璐,蔡潭溪,等.脂蛋白质组学研究进展[J].生物化学与生物物理进展,2014,41(12):1197-1206.
- [13] 芮蒙杰.重组高密度脂蛋白粒子作为药物和影像制剂载体的研究[D].上海:上海交通大学,2012.
- [14] LACKO AG, NAIR M, PARANJPE S, et al. High density lipoprotein complexes as delivery vehicles for anticancer drugs[J]. *Anticancer Res*, 2002, 22(4): 2045-2049.
- [15] SHAISH A, KEREN G, CHOURAQUI P, et al. Imaging of aortic atherosclerotic lesions by <sup>125</sup>I-LDL, <sup>125</sup>I-oxidized-LDL, <sup>125</sup>I-HDL and <sup>125</sup>I-BSA[J]. *Pathobiology*, 2001, 69(4): 225-229.
- [16] CORMODE DP, BRILEY-SAEBO KC, MULDER WJ, et al. An ApoA-I mimetic peptide high-density-lipoprotein-based MRI contrast agent for atherosclerotic plaque composition detection[J]. *Small*, 2008, 4(9): 1437-1444.
- [17] BIGALKE B, PHINIKARIDOU A, ANDIA ME, et al.

- Positron emission tomography/computed tomographic and magnetic resonance imaging in a murine model of progressive atherosclerosis using <sup>64</sup>Cu-labeled glycoprotein VI-Fc [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(6):957-964.
- [18] BRILEY-SAEBO KC, GENINATTI-CRICH S, CORMODE DP, et al. High-relaxivity gadolinium-modified high-density lipoproteins as magnetic resonance imaging contrast agents[J]. *J Phys Chem B*, 2009, 113(18):6283-6289.
- [19] LAGERSTEDT JO, PETRLOVA J, HILT S, et al. EPR assessment of protein sites for incorporation of Gd ( III ) MRI contrast labels[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2013, 8(3):252-264.
- [20] CAO W, NG KK, CORBIN I, et al. Synthesis and evaluation of a stable bacteriochlorophyll-analog and its incorporation into high-density lipoprotein nanoparticles for tumor imaging[J]. *Bioconjug Chem*, 2009, 20(11):2023-2031.
- [21] KONTUSH A, LHOMME M, CHAPMAN MJ. Unraveling the complexities of the HDL lipidome[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(11):2950-2963.
- [22] RÉREZ-MEDINA C, TANG J, ABDEL-ATTI D, et al. PET imaging of tumor-associated macrophages with <sup>89</sup>Zr-labeled high-density lipoprotein nanoparticles[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(8):1272-1277.
- [23] CUI L, LIN Q, JIN CS, et al. A PEGylation-free biomimetic porphyrin nanoplatform for personalized cancer theranostics[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(4):4484-4495.
- [24] CORMODE DP, SKAJATAI, VAN SCHOONEVELD MM, et al. Nanocrystal core high-density lipoproteins: a multimodality contrast agent platform[J]. *Nano Lett*, 2008, 8(11):3715-3723.
- [25] RIEFFEL J, CHITGUPI U, LOVELL JF. Recent advances in higher-order, multimodal, biomedical imaging agents [J]. *Small*, 2015, 11(35):4445-4461.
- [26] CORMODE DP, ROESSL E, THRAN A, et al. Atherosclerotic plaque composition: analysis with multicolor CT and targeted gold nanoparticles[J]. *Radiology*, 2010, 256(3):774-782.
- [27] CORBIN IR, NG KK, DING L, et al. Near-infrared fluorescent imaging of metastatic ovarian cancer using folate receptor-targeted high-density lipoprotein nanocarriers[J]. *Nanomedicine(Lond)*, 2013, 8(6):875-890.
- [28] CHEN W, CORMODE DP, VENGRENKYUK Y, et al. Collagen-specific peptide conjugated HDL nanoparticles as MRI contrast agent to evaluate compositional changes in atherosclerotic plaque regression[J]. *Jacc Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(3):373-384.
- [29] ZHANG Z, CHEN J, DING L, et al. HDL-mimicking peptide-lipid nanoparticles with improved tumor targeting[J]. *Small*, 2010, 6(3):430-437.
- [30] ENGELBERTH SA, HEMPEL N, BERGKVIST M. Development of nanoscale approaches for ovarian cancer therapeutics and diagnostics[J]. *Crit Rev Oncog*, 2014, 19(3/4):281-315.
- [31] LI H, GRAY BD, CORBIN I, et al. MR and fluorescent imaging of low-density lipoprotein receptors[J]. *Acta Radiol*, 2004, 11(11):1251-1259.
- [32] LOWELL AN, QIAO H, LIU T, et al. Functionalized low-density lipoprotein nanoparticles for in vivo enhancement of atherosclerosis on magnetic resonance images[J]. *Bioconjug Chem*, 2012, 23(11):2313-2319.
- [33] HILL ML, CORBIN IR, LEVITIN RB, et al. In vitro assessment of poly-iodinated triglyceride reconstituted low-density lipoprotein: initial steps toward CT molecular imaging[J]. *Acad Radiol*, 2010, 17(11):1359-1365.
- [34] NIKANJAM M, BLAKELY EA, BJORNSTAD KA, et al. Synthetic nano-low density lipoprotein as targeted drug delivery vehicle for glioblastoma multiforme[J]. *Int J Pharm*, 2007, 328(1):86-94.
- [35] ALLIJN IE, LEONG W, TANG J, et al. Gold nanocrystal labeling allows low-density lipoprotein imaging from the subcellular to macroscopic level[J]. *ACS Nano*, 2013, 7(11):9761-9770.
- [36] MEIR R, SHAMALOV K, BETZER O, et al. Nanomedicine for cancer immunotherapy: tracking cancer-specific T-cells in vivo with gold nanoparticles and CT imaging[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(6):6363-6372.
- [37] ISHIBASHI S, BROWN MS, GOLDSTEIN JL, et al. Hypercholesterolemia in low density lipoprotein receptor knockout mice and its reversal by adenovirus-mediated gene delivery[J]. *J Clin Invest*, 1993, 92(2):883-893.
- [38] ZHENG G, CHEN J, LI H, et al. Rerouting lipoprotein nanoparticles to selected alternate receptors for the targeted delivery of cancer diagnostic and therapeutic agents[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(49):17757-17762.
- [39] CHEN J, CORBIN IR, LI H, et al. Ligand conjugated low-density lipoprotein nanoparticles for enhanced optical cancer imaging in vivo[J]. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(18):5798-5799.
- [40] BARAZZA A, BLACHFORD C, EVENOR O, et al. The complex fate in plasma of gadolinium incorporated into high-density lipoproteins used for magnetic imaging of atherosclerotic plaques[J]. *Bioconjug Chem*, 2013, 24(6):1039-1048.
- [41] BRUNS OT, ITTRICH H, PELDSCHUS K, et al. Real-time magnetic resonance imaging and quantification of lipoprotein metabolism in vivo using nanocrystals[J]. *Nat Nanotechnol*, 2009, 4(3):193-201.

(收稿日期:2018-05-29 修回日期:2018-09-05)  
(编辑:余庆华)