◇ “糖尿病心血管并发症的药物进展”专栏 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Jun; 31(6): 808-820

糖尿病心血管并发症药物分子靶向递送系统的研究进展

刘　妍[1,2,3]，秦小江[3,4]，魏成杰[2,3]，江雪露[2,3]，郑志发[5]，
彭晓阳[6]，赵良渊[2]，施熠炜[7]，侯晓敏[3,8]

[1]山西医科大学药学院，太原 030001，山西；
[2]山西医科大学医学科学院，太原 030001，山西；
[3]山西医科大学环境暴露血管疾病研究所，太原 030001，山西；
[4]山西医科大学公共卫生学院，太原 030001，山西；
[5]山西省白求恩医院心胸外科，太原 030032，山西；
[6]山西医科大学转化医学研究中心，太原 030001，山西；
[7]山西医科大学第一医院呼吸与危重症医学科，太原 030001，山西；
[8]山西医科大学基础医学院，太原 030001，山西

摘要　糖尿病（diabetes mellitus, DM）是一种以慢性高血糖为主要特征的代谢性疾病，其病理特征表现为碳水化合物、蛋白质和脂肪代谢紊乱。该疾病可引发大血管病变和微血管病变，进而导致多种严重并发症，如糖尿病神经病变、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变等。心血管并发症是其重要并发症之一，是导致糖尿病患者预后不良、致残率和死亡率升高的关键因素，临床表现涵盖冠心病、糖尿病性心肌病及心血管自主神经病变等多种病理情况。目前临床治疗方案包括血糖调控、血压管理、血脂调节、生活方式干预以及药物治疗等，传统药物递送系统存在显著局限性，具体表现为个体间药效学差异显著、药代动力学参数不理想、长期用药安全性问题突出、靶标特异性不足以及给药途径受限等。随着纳米技术与分子生物学研究的深入，基于高效靶向药物递送系统的治疗策略在糖尿病心血管并发症领域展现出广阔的应用前景，其中高效靶向药物递送系统的研发已成为该领域的重点研究方向。本综述系统梳理了糖尿病心血管并发症靶向治疗的最新研究进展，重点探讨了纳米载体技术、特异性靶向分子设计、智能响应型递送系统以及基因治疗等前沿领域的研究成果，旨在阐明分子靶向递送系统的临床转化价值，并为新型治疗策略的开发提供理论依据和研究思路。

关键词　糖尿病；心血管并发症；分子靶向递送系统；纳米颗粒

中图分类号：R587.2；R54
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)06-0808-13
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.06.010

在全球范围内糖尿病已成为重大公共卫生挑战，其相关心血管并发症对患者健康及生存构成严重威胁。流行病学研究显示，糖尿病患者罹患心血管疾病的风险较非糖尿病患者高出 2 ~ 4 倍。根据《中国心血管健康与疾病报告 2024 概要》的权威数据，糖尿病的心血管并发症（cardiovascular complications of diabetes, CVD）目前居中国城乡居民死因首位。2021 年流行病学统计显示，CVD 分别占农村和城市居民总死亡率的 48.98% 和 47.35%，进一步分析显示，约 40% 的死亡病例可直接归因于 CVD[1]，这一严峻形势凸显

2025-07-23 收稿　2025-08-26 修回
国家自然科学基金青年项目（82204042）；国家自然科学基金面上项目（82373622）；山西省科技创新人才团队（青年）项目（202304051001038）；山西省科技合作交流专项项目（区域合作项目）（2022040411022）；国家卫生健康委员会尘肺病重点实验室开放课题（NHC202307）；山西省高等教育“百亿工程”科技引导专项（BYJL067）
刘妍，女，硕士研究生，研究方向：微血管药理学、病理生理学及天然产物的研究。
E-mail: liuyan584428@163.com
侯晓敏，通信作者，女，博士，副教授，硕导，研究方向：微血管药理学、病理生理学及天然产物的保护作用研究。
E-mail: xiaominhou@sxmu.edu.cn

CVD 防控已成为我国公共卫生体系建设的重点领域和优先干预方向。2020 至 2022 年，中国 30 个省、自治区、直辖市 1 669 家医院进行了大型 CVD 风险评估观察性研究，发现 67.50% 的 2 型糖尿病患者具有极高的 CVD 风险[2]。当前临床针对糖尿病心血管并发症的治疗方案主要包括血糖调控、血压管理、血脂调节、生活方式干预及药物治疗等。然而，传统药物递送系统存在显著的个体间药效学差异和欠佳的药代动力学特性等局限性，近年来基于靶向递送系统的治疗策略在该领域展现出良好的应用前景。本文系统综述了纳米载体技术、靶向分子设计、智能响应递送系统及基因治疗等关键技术的研究进展，旨在阐明分子靶向递送系统的临床转化价值，并为新型治疗策略的开发提供理论依据。

1　糖尿病心血管并发症药物分子靶向递送系统概述

目前，临床上用于治疗糖尿病心血管并发症的药物主要包括钠—葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、二甲双胍等，针对糖尿病心血管并发症的辅助治疗药物主要包括他汀类药物、肾素-血管紧张素系统抑制剂、抗血小板药物等。现有临床治疗药物普遍存在生物利用度低、靶向特异性不足、对特定并发症疗效有限、不良反应影响长期依从性等局限性。此外，个体化治疗需求未被完全满足，新型靶向治疗药物的临床疗效仍需更多循证临床验证。

高血糖通过晚期糖基化终产物、活性氧（reactive oxygen species, ROS）积累及核因子通路激活，促进血管内皮损伤与心肌纤维化，传统降糖药及心血管药物虽可缓解症状，但难以逆转已发生的器质性病变。药物分子靶向递送系统是一种基于载体介导的智能化给药体系，核心组成包括治疗药物、递送载体和特异性靶向分子，通过精准干预糖尿病心血管并发症的分子机制（炎症、纤维化、氧化应激等），借助生物相容性载体材料或特异性识别分子的介导，实现治疗药物在病理部位、特定细胞类型或亚细胞结构的选择性富集，降低药物在非靶向组织中的非特异性分布，显著提升治疗效果并降低全身毒性，从而优化治疗指数[3]。近年随着纳米技术与分子生物学的发展，基于药物分子靶向递送系统的新型治疗策略为糖尿病心血管并发症的干预提供了新的研究方向和潜在解决方案。本研究系统综述了分子靶向药物递送系统在糖尿病心血管疾病治疗领域的最新研究进展，重点探讨了纳米载体技术、特异性靶向分子设计、智能响应型递送系统以及基因治疗等关键技术的应用，深入分析分子靶向递送系统的治疗机制与临床转化潜力，旨在为开发新型心血管疾病治疗策略提供理论依据和技术参考。

2　纳米递送系统在糖尿病心血管疾病治疗中的优化策略与应用进展

2.1　脂质体纳米颗粒在糖尿病心血管疾病靶向治疗中的优化策略与应用　脂质体纳米颗粒凭借良好生物相容性和可修饰性，已成为糖尿病心血管疾病靶向治疗的重要递送系统。根据靶向机制差异，该系统可分为被动靶向与主动靶向两类（Fig.1）。被动靶向主要依赖纳米颗粒的增强渗透与滞留（enhanced permeability and retention, EPR）效应。研究表明，粒径分布在 100 ~ 200 nm 范围内的脂质体在动脉粥样硬化斑块中具有显著富集特性[4]。例如，Lobatto 等[5]研发的 150 nm 脂质体在 ApoE-/-小鼠动脉粥样硬化模型中显示出较游离药物提高 3.2 倍的斑块靶向效率，然而该策略可能因纳米颗粒的长期体内滞留而诱发免疫原性风险。主动靶向目前主要采用配体介导的靶向修饰和细胞膜仿生修饰两种技术路径。常见的靶向配体包括抗血管细胞黏附分子（VCAM-1）抗体和精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸（RGD）肽，Sharifi 等[6]证实抗 VCAM-1 抗体修饰使脂质体对炎症内皮细胞的摄取率提高 8 倍，Chen 等[7]发现二聚体 RGD 肽对 αvβ3 的亲和力较单体结构提高 10 倍以上，Hu 等[8]报道血小板膜包被脂质体可显著提升血栓靶向效率。这些研究结果不仅验证了配体修饰的有效性，更凸显了脂质体纳米颗粒在精准药物递送系统中的重要应用价值。

脂质体作为药物递送系统，能够显著改善糖尿病心血管药物的溶解性和稳定性，并通过靶向递送提升药物疗效[9-11]。当前靶向优化策略包括：（1）电荷调控：通过改变脂质体内外电荷，实现药物对特定器官的靶向递送。例如，负电荷脂质体更倾向于靶向肝脏，正电荷脂质体显示出对心肌

组织的靶向优势[12]。(2)可电离脂质结构修饰：通过改变脂质体中可电离脂质的氨基头部结构，可以优化药物的释放行为和靶向性[13]。(3)表面修饰：利用抗体、适配体或多肽等靶向配体对脂质体表面进行功能化修饰，可显著提高其对特定细胞或组织的识别能力，从而实现药物到病变部位的高效递送[9]。

尽管脂质体纳米颗粒在靶向递送领域取得了显著进展，但其临床应用仍受限于肝脾被动靶向蓄积、规模化生产工艺瓶颈及长期安全性不确定性等关键问题。未来研究应聚焦于联合多靶点修饰与仿生策略进行精准靶向设计、基于患者病理特征提供递送系统个性化治疗、开发多模态成像引导治疗方案实现诊疗一体化。

2.2　聚合物纳米颗粒在糖尿病心血管靶向治疗中的递送策略与应用进展　聚合物纳米颗粒是由合成或天然高分子材料构成的纳米级载体系统，具有生物相容性高和药物释放可控等特点，其靶向机制主要基于被动靶向和主动靶向两类策略(Fig.1)[14]。被动靶向策略通过精准调控纳米颗粒的理化参数，利用病理条件下血管内皮通透性增强，实现病灶区域的选择性蓄积。Prajnamitra 等[15]通过 PLGA 纳米粒的 EPR 效应靶向缺血心肌组织，证实其可使斑块部位的蓄积率提升 40%，并显著抑制巨噬细胞浸润同时促进胶原机制重构。主动靶向策略通过共价偶联靶向配体实现分子级识别。例如，抗纤维蛋白原抗体修饰的 PLGA 纳米颗粒对心肌梗死区域的靶向效率较非靶向组提高 3 倍[16]。Chang 团队[17]开发的 pH 响应型 PLGA 纳米颗粒通过递送线粒体保护剂使急性心肌梗死模型的心肌损伤面积减少 58%。聚合物纳米颗粒通过协同整合被动—主动靶向机制，不仅实现了精准递送与病灶富集，更展现出促进组织再生修复的多重治疗优势。

聚合物纳米颗粒在糖尿病心血管并发症靶向治疗中展现出诊断—治疗一体化潜力，但其在实际应用中仍面临诸多挑战。首先，载体材料的长期生物安全性是当前研究的重点之一，虽然聚合物纳米颗粒具有良好的生物相容性和可降解性，但其在体内的长期代谢行为、潜在毒性反应及其对免疫系统的长期影响仍需深入研究。其次，规模化生产的工艺优化是实现纳米药物递送系统从实验室到临床转化的关键。目前，纳米颗粒的制备方法多样，包括自组装、乳化法、溶剂蒸发法等，但这些方法在大规模生产中往往面临成本高、工艺复杂、产品一致性差等问题。第三，临床转化中的药代动力学研究是推动纳米药物递送系统进入临床应用的关键环节。目前，许多纳米药物递送系统在动物模型中表现出良好的疗效，但纳米颗粒的体内分布、清除途径、组织渗透性以及药物释放动力学等参数在不同物种和个体之间可能存在显著差异。此外，纳米颗粒的生物分布和代谢行为也受其表面电荷、粒径、表面修饰等因素的影响。未来通过优化纳米颗粒的结构设计、功能化策略和生物相容性，有望实现更精准的药物递送和治疗效果，从而提高糖尿病心血管疾病的治疗水平和患者生活质量。

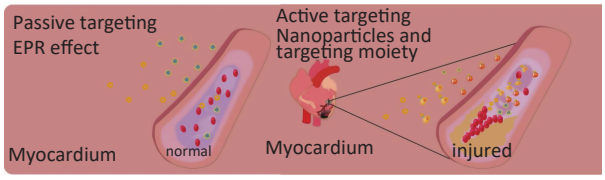


Fig.1　Mechanisms of functionalized nanoparticles for the treatment of ischemic injury in the heart
Passive targeting relies on enhanced permeation and retention (EPR) effects, while active targeting strategies can be achieved by surface modification of specific ligands.

2.3　金属纳米颗粒在糖尿病心血管并发症治疗中的潜力与挑战　金属纳米颗粒凭借独特的物理化学性质和良好的生物相容性，已成为新型药物靶向递送系统的研究热点。这类纳米材料在提高药物生物利用度、降低系统毒性以及实现精准治疗方面展现出显著优势(Fig.2)。在抗糖尿病心血管并发症治疗领域，金属纳米粒子作为药物载体可通过表面功能化修饰实现组织特异性靶向，从而显著提高给药效率并减少非特异性毒性作用。目前表面修饰技术策略包括共价偶联和生物材料复合。Catuogno 研究发现通过硫醇-金键将核酸适配体共价偶联至金纳米颗粒表面，适配体密度优化至 25 ~ 30 个/粒子，其靶向富集效率较未修饰金纳米颗粒高 4 倍[18]。构建金属纳米粒子—高分子复合材料可显著延长系统循环时间，并增强在病灶部位的滞留效应。

除药物递送功能外，金属纳米颗粒在促进血管生成和抗微生物感染方面亦展现出显著治疗潜力。例如，金纳米颗粒(AuNPs)和铜纳米颗粒

(CuNPs)可通过上调血管内皮生长因子的表达促进糖尿病血管病变的修复[19]。另一方面银纳米颗粒(AgNPs)凭借其广谱抗菌特性在糖尿病伤口治疗领域具有重要应用价值。研究表明,银纳米颗粒不仅可与生物材料复合形成功能性敷料,更能通过调节炎症反应、改善局部微循环,从而显著促进伤口愈合进程[20]。

尽管金属纳米颗粒在药物递送系统中展现出巨大潜力,但其临床转化仍面临亟待解决的关键科学问题。首先金属纳米颗粒的生物相容性评价体系尚未完全明确,研究表明当肝脏蓄积率超过15% 时可能引发肝功能指标异常,这提示需对长期药代动力学特征及潜在毒性效应进行更全面的系统评估[21]。此外,目前金属纳米颗粒的主动靶向效率普遍低于 5%,这一瓶颈问题要求建立更精确的表面修饰策略。基于此,未来研究应重点关注纳米材料—生物界面相互作用机制以及环境响应型智能纳米载体的理性设计与构建。

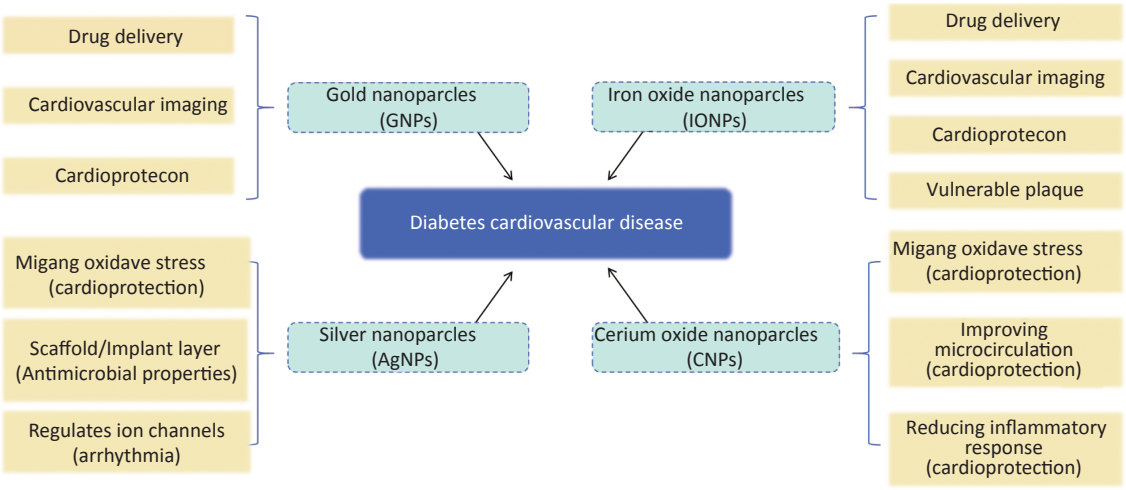


Fig.2　Metal nanoparticles in the diagnosis and treatment of diabetic cardiovascular diseases

3　靶向分子在糖尿病心血管疾病靶向治疗中的设计应用

3.1　抗体介导的糖尿病心血管疾病靶向治疗新策略　抗体作为精准医学领域的关键治疗手段,凭借其高度特异性的靶向作用及可工程化改造的功能特性,已衍生出包括单克隆抗体(monoclonal antibodies, mAbs)、抗体药物偶联物(antibody-drug conjugates, ADCs)和双特异性抗体(bispecific antibodies, bsAbs)在内的多种技术平台,已在多种疾病的临床治疗中展现出显著疗效。自1986 年首个获得临床批准的单克隆抗体药物 Muromonab-CD3 问世以来,抗体药物在肿瘤学、自身免疫性疾病及感染性疾病等多个治疗领域展现出显著的临床疗效和应用价值[22]。2023 年抗体工程技术取得重大突破,其创新成果主要体现在双/多特异性抗体的空间结构优化与亲和力精确调控、ADC 药物中新型载药系统的开发与毒素释放机制的改进、基于免疫微环境调控的联合治疗策略等方面,这些技术进步显著增强了药物的靶向效率并改善了临床疗效[23]。

糖尿病心血管并发症的发生涉及复杂的分子机制,包括 G 蛋白偶联受体信号异常、氧化应激失衡、炎症级联反应、线粒体功能障碍等病理生理过程。作为细胞表面最大的受体家族,G 蛋白偶联受体(GPCR)在糖尿病心血管并发症中起着关键调控作用。研究表明,抗 α1-肾上腺素受体抗体通过特异性抑制心肌纤维化进程,显著改善糖尿病模型动物的心脏功能,这一发现为 GPCR 家族作为糖尿病心血管并发症的潜在治疗靶点提供了实验依据。在抗氧化防御机制方面,核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)通路作为内源性抗氧化防御系统的核心调控者,其激活可显著减轻糖尿病心血管组织的氧化损伤,提示靶向调控 Nrf2 通路可能成为干预糖尿病心血管并发症的新型治疗策略[24]。此外,炎症反应在糖尿病心血管并发症中的作用日益明确,研究证实 NF-κB 通路的特异性抑制可阻断下游炎症因子释放,从而减轻糖尿病心血管损伤[25]。近年研究发现线粒体能量代谢紊乱在糖尿病心血管并发症中具有重要作用,例如线粒体

靶向药物已被证明能够通过改善线粒体功能对糖尿病心肌病表现出显著治疗效果[26]。

抗体介导的靶向治疗在糖尿病心血管并发症的干预中展现出显著的治疗前景，然而其临床应用仍面临以下关键科学和技术挑战：(1)患者间靶点表达异质性导致的疗效差异；(2)抗体药物的免疫原性及脱靶毒性；(3)产业化过程中的质量控制与成本效益平衡等问题。未来研究方向应着重于基于多组学整合分析的精准靶标鉴定、抗体人源化工程的分子优化以及模块化生产平台的创新开发等方面，以加速该治疗策略的临床转化进程。

3.2 植物源多肽介导的糖尿病心血管疾病靶向治疗 植物源多肽是指从植物组织中提取或通过生物技术合成的具有特定生物活性的小分子肽类物质，其相对分子质量通常小于 10 000，这类物质因其天然来源性、高生物相容性和低毒副作用等优势，在糖尿病心血管疾病治疗领域展现出重要应用价值[27]。根据其生物活性，植物源性多肽可系统分类如下：(1)血管紧张素转化酶(ACE)抑制肽：薏苡仁谷蛋白源降压八肽具有显著抑制 ACE 活性的作用，通过阻断血管紧张素 Ⅰ 向血管紧张素 Ⅱ 的转化途径，从而发挥降压作用[28]。(2)抗氧化活性肽：人参皂苷 Rg5 通过激活 Nrf2/ARE 信号通路，上调超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化酶(GSH-Px)的表达水平，有效清除氧自由基，对心肌细胞产生保护效应[29]。(3)抗炎活性肽：黄芩苷和葛根素能够选择性抑制 NF-κB 和 MAPK 信号通路的磷酸化过程，下调促炎因子的表达，从而改善心肌缺血再灌注损伤[30]。

关于植物源多肽对糖尿病心血管的保护作用机制的研究仍在深入进行。现有研究表明，植物源多肽可通过多靶点途径调控血压水平，薏苡仁谷蛋白源降压八肽能够以剂量依赖方式显著抑制 ACE 活性，进而降低血管紧张力，最终实现血压的有效调控[28]。丹参水苏酸通过上调内皮型一氧化氮合酶(eNOS)表达，促进 NO 的生物合成释放，通过该机制诱导血管平滑肌舒张，从而表现出显著的抗高血压效应[31]。植物源多肽对心肌组织也具有明确的保护作用，在心肌缺血再灌注损伤动物模型中，人参皂苷 Rg5 通过调控线粒体膜电位恢复率，显著减小心肌梗死范围[32]。此外，研究表明鹿茸多肽可通过激活 AMPK/PGC-1α信号通路，显著抑制自由基生成并改善心肌能量代谢，从而有效减轻心肌缺血再灌注损伤[33]。此外，多种植物提取物及多肽类活性成分能够通过阻滞 L 型钙通道，延长心肌细胞动作电位时程，进而改善室性心动过速和房颤等心律失常症状[34]。植物多肽还具有显著的抗氧化和抗炎作用，具体而言，姜黄素和橙皮苷通过抑制 ROS 生成并调控 NF-κB 信号通路转导，降低心肌缺血再灌注损伤程度[35]。

为了提高植物源性多肽的生物利用度和靶向递送效率，科研人员开发了多种新型药物递送系统。其中，纳米颗粒载体技术通过包封植物多肽显著提高了稳定性和递送效率[36]。此外，免疫脂质体和微囊化等技术也在该领域被广泛应用[36]。然而当前研究仍存在亟待解决的关键问题，例如约 62% 的植物多肽具体作用机制尚未明确，其病理微环境的药效学特征需进一步解析[30]；其次，现有临床数据显示，仅 17% 的活性成分完成了 Ⅱ 期临床试验，且普遍存在样本量不足的问题[32]；此外，部分多肽制剂可能诱发轻度肝酶升高等不良反应，这提示需建立更完善的风险评估体系[37]。基于现有研究瓶颈，未来的研究应聚焦于：(1)应用 CRISPR 筛选等前沿技术鉴定关键分子靶点，系统阐明植物多肽的药理机制；(2)开展多中心、大样本的随机对照临床试验，以确证其临床安全性和治疗有效性。

3.3 外泌体介导的糖尿病心血管疾病靶向治疗策略 外泌体是由细胞分泌的直径 30~150 nm 的纳米级囊泡，具有良好的生物相容性、低免疫原性和跨膜转运能力，其通过携带 mRNA、蛋白质等多种生物活性分子介导细胞间信息交流，在糖尿病心血管疾病的治疗中展现出巨大潜力。从结构特征来看，外泌体具有典型的双层脂质膜结构，这种结构不仅能够保护内容物免遭降解，其表面特异性表达的膜蛋白可介导组织靶向识别，从而实现跨越生物屏障的组织特异性递送。病理生理机制方面，外泌体通过调控血管生成、促进心肌修复以及抑制病理性纤维化等过程，在维持糖尿病心血管系统稳态中发挥关键作用[38]。与人工合成纳米载体相比，外泌体作为天然存在的递送系统具有明显的靶向特异性和生物安全性优势，但其固有靶向能力十分有限，限制其在糖尿病心血管

疾病治疗中的临床应用[39]。为克服这些挑战，研究人员致力于开发外泌体的新型药物递送系统，通过工程化改造策略提高其靶向递送效率的相关研究已成为纳米医学领域的前沿热点。

外泌体在糖尿病心血管疾病中的应用主要聚焦于其作为药物递送载体的生物学功能，基于表面工程化修饰技术的外泌体功能化改造，能够通过配体—受体相互作用机制精确靶向病变部位的心肌细胞及心血管内皮细胞，这种策略在提高疗效的同时可显著降低非特异性分布导致的毒副作用[40]。目前外泌体的靶向策略主要通过基因修饰和化学修饰实现[41]。基因工程修饰通过慢病毒载体转染供体细胞，使其分泌表达靶向肽的外泌体。Kim 等[42]通过构建溶酶体相关膜糖蛋白和缺血心肌靶向肽融合的慢病毒载体对骨髓干细胞进行基因修饰，结果显示外泌体供体细胞基因修饰不仅提升了功能化外泌体的结构稳定性，还增强了外泌体向心肌细胞和心脏组织的递送效率，但此方法存在转染效率低、操作成本高等局限性。化学修饰基于脂质体融合或点击化学等方法直接对外泌体表面进行修饰，研究表明通过整合素等靶向分子修饰可显著增强外泌体与血管内皮细胞的特异性结合能力（Fig.3）。

当前外泌体在心血管疾病治疗领域具有重要临床应用价值，主要体现在心肌梗死治疗、心力衰竭治疗以及抗感染治疗等方面。心肌梗死治疗：外泌体因其独特的生物学特性能够携带促血管生成因子和抗炎分子至心肌细胞，通过促进受损心肌细胞增殖、抑制细胞凋亡以及刺激血管新生等机制显著改善心肌缺血再灌注损伤后的心脏功能。研究发现，miRNA-21 富集的外泌体能够通过调控 PTEN/Akt 信号通路，显著促进心肌组织修复并改善心功能指标[43]。心力衰竭治疗：外泌体通过其携带的功能性 miRNA 和蛋白质，可调节心脏局部免疫微环境，抑制过度炎症反应。同时，通过下调 TGF-β/Smad 等促纤维化信号通路减轻心肌纤维化程度。这些协同作用共同改善心脏舒张功能，延缓心力衰竭的疾病进展[44]。抗炎作用：外泌体具有天然的免疫调节功能，能够靶向递送抗炎分子。在动脉粥样硬化等炎症相关性心血管疾病中，外泌体通过抑制 NF-κB 等促炎信号通路的活化，减轻血管内皮炎症反应，进而发挥心血管保护作用[45]。

外泌体在糖尿病心血管并发症治疗中展现出显著的潜在应用价值，然而其临床转化仍面临严峻挑战。外泌体的物理化学稳定性、分离纯化技术以及长期安全性等核心问题仍需深入探究和系统优化，如何增强外泌体的靶向特异性并延长局部滞留时间已成为当前研究领域的重要科学问题[40]。基于此，未来的研究应着重于建立标准化、可重复的外泌体制备工艺、开发高效靶向修饰策略以提高递送效率并探索新的分子作用靶点，推动其从基础研究向临床应用转化[46]。

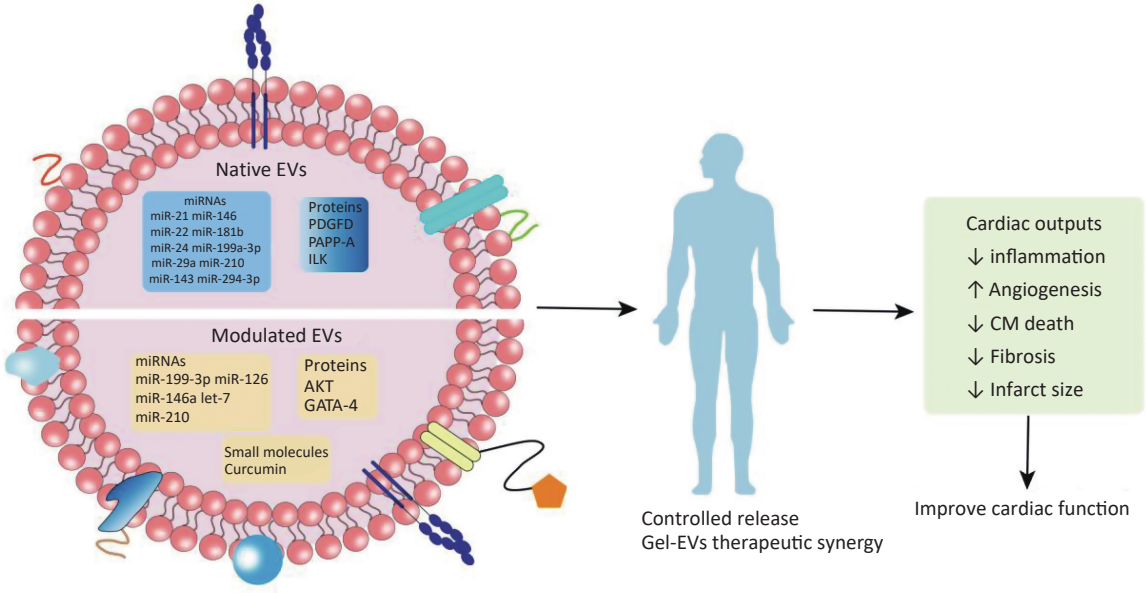


Fig.3　Exemplary exosome modulation strategies in cardiovascular disease therapy

4 刺激响应性递送系统在糖尿病心血管疾病靶向治疗中的应用

4.1 pH 响应性纳米递药系统在糖尿病心血管病变中的应用 pH 响应性纳米递药系统利用病理组织正常组织间的微环境 pH 梯度差异，实现药物精准释放。在糖尿病心血管并发症中，动脉粥样硬化斑块等病变区域呈现特征性酸性微环境（pH 6.5~7.0），显著低于正常组织的 pH 值（7.4）[47]。通过构建 pH 敏感纳米载体，药物可在特定酸性微环境中触发释放，从而提高疗效并减少副作用（Fig.4）。当前 pH 响应机制主要基于三类策略：酸不稳定共价键的断裂、pH 依赖性分子间作用力的调控以及载体物理结构的相变[48]。以糖尿病心血管并发症治疗为例，壳聚糖基纳米颗粒凭借其阳离子特性和 pH 依赖性溶蚀，有效保护胰岛素通过胃部酸性环境并在肠道 pH 下缓释，从而显著提高生物利用度[49]。此外，基于葡萄糖氧化酶（GOx）耦合体系的 pH 响应系统可通过催化葡萄糖氧化反应局部降低 pH，进而激活药物释放，实现血糖浓度反馈式释放[50]。针对动脉粥样硬化斑块微环境呈现弱酸性这一特性，Zhang 等[51]开发了 pH 响应性脂质体，其膜结构含二油酰磷脂乙醇胺/胆甾醇半琥珀酸酯复合物，在酸性环境中发生相变加速药物释放，且表现出良好的稳定性。动物实验证实，借助这种时序控释特性不仅可延长纳米颗粒的体内循环时间，同时增强斑块内的药物蓄积。不仅如此，pH 响应性纳米递药系统还可以调控局部 pH 改善局部微环境并靶向炎症部位释放抗炎药物，壳聚糖-明胶复合物纳米颗粒通过 pH/酶双响应机制，在糖尿病肾病模型中使尿蛋白排泄率降低 68.3%。此外，基于苯硼酸酯修饰的 pH 响应性纳米颗粒通过调控 NF-κB 信号通路，抑制了动脉粥样硬化模型中炎症因子的表达[52]。

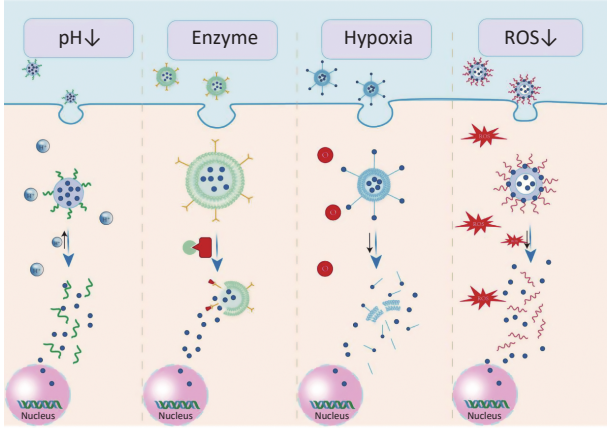


Fig.4 Stimuli-responsive nanoparticle drug delivery system triggered by endogenous stimuli
Stimuli-responsive nanoparticles encountering endogenous stimuli (low pH, high reactive oxygen species, low oxygen species, and changes in enzyme levels) can achieve targeted drug release at the site of inflammation.

pH 响应性纳米递药系统在糖尿病心血管病变治疗中虽展现出显著潜力，但仍存在一些挑战：首先，纳米颗粒的长期生物相容性和毒性评估需要进一步研究。现有研究表明部分纳米材料可能诱发免疫应答或导致毒性蓄积，影响治疗效果[53]。其次，纳米颗粒的血液相容性、循环稳定性及靶向效率仍需优化。当前研究集中于通过表面修饰增强纳米颗粒在病变部位的富集并减少对正常组织的毒性[54]，鉴于糖尿病心血管病变的多靶点治疗需求，开发多种药物联合使用并具有协同效应的 pH 响应性纳米递药系统已成为该领域的重要研究方向。通过进一步优化其理化性质、载药特性及生物分布行为，有望为临床治疗提供更具疗效优势与安全性的治疗选择。

4.2 酶响应性纳米递送系统在治疗糖尿病心血管疾病方面的新策略 酶响应性系统利用心血管病变部位特异性表达的酶作为触发因素的药物释放策略，其核心在于病理条件下特定酶的高表达或特异性活性实现药物的精准释放。以急性心肌梗死为例，在该病理条件下心肌组织基质金属蛋白酶的表达显著升高，可被用于驱动纳米粒子在梗死区域的靶向释放，减少炎症反应并促进心肌修复[55]。

近年研究发现，细胞外基质金属蛋白酶诱导因子（EMMPRIN）在多种心血管疾病病理进程中发挥着关键作用[56]。EMMPRIN 作为多功能跨膜糖蛋白，通过介导细胞间及细胞—基质间相互作用调控下游信号通路，其过表达可以作为心血管疾病新的生物标志物及潜在的治疗靶点[56]，然而其作用机制涉及复杂的分子互作网络，当前研究主要集中于体外细胞模型与动物研究，临床转化研究较少。因此，亟须系统阐明 EMMPRIN 在心血管疾病中的分子病理机制并基于此探索新的治疗策略。

酶响应性纳米递送系统在心血管疾病治

疗领域虽有显著的应用前景，但其临床转化仍面临若干挑战。首先，酶的表达水平和催化活性在不同个体间存在差异，这种生物学差异可能导致药物释放动力的不可控，进而影响疗效的可重复性[57-58]。其次，纳米载体的长期生物安全性评估体系尚未完善，尤其亚慢性毒性特征和免疫原性风险需要系统的临床前验证[59]。未来的研究应着重构建多功能、多响应元件的酶响应性纳米递送系统，以实现病理微环境的精准释药。通过配体—受体分子对接技术的优化和纳米界面工程策略，增强递送系统的主动靶向能力和生物相容性[60]。这些创新设计有望突破现有纳米药物的递送效率瓶颈，为心血管疾病的精准治疗提供新策略。

5　RNA 递送在糖尿病心血管疾病靶向治疗中的应用

5.1　siRNA 治疗糖尿病心血管并发症的新策略

糖尿病心血管并发症主要涉及高血糖诱导的氧化应激和慢性炎症反应。多项研究表明，促炎因子如肿瘤坏死因子 α（TNF-α）、白细胞介素 6（IL-6）和单核细胞趋化蛋白 1（MCP-1）在糖尿病心血管病变的病理进程中发挥关键作用。分子机制研究进一步揭示，Toll 样受体 4（TLR4）信号通路的异常激活也被认为是糖尿病心肌病的重要病理机制之一。在链脲佐菌素（STZ）诱导的 1 型糖尿病小鼠模型中，系统性递送针对 TLR4 基因的 siRNA 可显著改善糖尿病心肌病的病理表型，具体表现为心肌肥大程度减轻、心肌纤维化程度降低及炎症标志物水平下调[61]。siRNA 通过与其互补目标 mRNA 形成双链结构，诱导细胞内的 RNA 诱导沉默复合体（RISC），从而降解目标 mRNA 并抑制其翻译。这一机制具有高度特异性和高效性，能够精准调控特定基因的表达。研究表明，通过靶向 AIM2 基因的 siRNA 可以抑制炎性小体信号通路，减轻糖尿病大鼠心肌损伤[62]。此外，siRNA 还可以通过靶向其他炎症相关基因（如 IL-8、TNF-α 等）调控糖尿病相关的炎症反应[63]。

炎症反应作为糖尿病心血管并发症发生发展的关键调控因子，其分子机制已成为当前研究的重要靶点，基于此，靶向调控炎症相关基因表达的策略显示出潜在治疗价值。小干扰 RNA（siRNA）作为一种高效的基因沉默工具，通过 RNA 干扰机制特异性降解目标 mRNA，从而实现对炎症基因表达的下调。然而，siRNA 在体内递送面临多重生物屏障，包括核酸酶介导的降解、非特异性分布以及细胞摄取率有限等问题。为突破这些限制，纳米载体技术因其可调控的理化性质成为优化 siRNA 递送的有效途径。近期研究表明基于聚乙二醇（PEG）修饰的纳米颗粒系统可显著提升 siRNA 的递送效率（Fig.5）。实验数据证实，该系统能够特异性地将 siRNA 递送到心脏组织，并显著缓解糖尿病模型中心肌组织的炎症浸润及胶原沉积[61]。进一步研究发现，靶向 AIM2 基因的 siRNA 通过调控 NLRP3 炎症小体信号通路，不仅抑制了 caspase-1 的活化，还显著改善了糖尿病大鼠的心室收缩功能[62]。

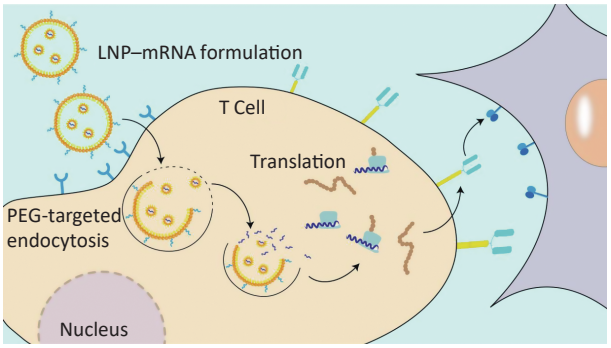


Fig.5　Targeted delivery of polyethylene glycol (PEG)-modified nanoparticle-attached siRNA in diabetic cardiovascular disease

靶向纳米递送 siRNA 技术在糖尿病心血管并发症治疗领域虽有显著应用前景，但其临床转化仍面临诸多挑战。首要挑战在于 siRNA 分子本身的稳定性与生物利用度仍需进一步提升，这直接关系到治疗效果的可控性与持续性。其次，纳米载体的生物相容性优化与免疫原性调控是确保治疗安全性的核心要素，这可能需要通过材料工程学手段系统解决。更重要的是基于炎症相关基因网络的协同调控机制，开发多靶点 siRNA 组合疗法可能为糖尿病心血管并发症病理进程提供更全面的干预策略[64]。

5.2　mRNA 治疗糖尿病心血管并发症的新策略

相较于 DNA，mRNA 在胞质内即可通过核糖体介导的翻译机制实现目标蛋白表达，无需经历核膜转运过程，因而具有表达时效性强、可调控性高等特征。近年来，miRNA 作为表观遗传调控的关键分子，其在糖尿病及心血管并发症发病机制中

的调控作用已成为代谢性疾病研究的重要领域。

miRNA 作为长度约 18 ~ 25 个核苷酸的非编码 RNA 分子，通过调控基因表达影响细胞功能[65-66]。研究表明，特定 miRNA 可通过靶向调控 Sirt1、MAPK3、RhoA/ROCK 等关键信号通路进而影响血管内皮功能、动脉粥样硬化斑块形成和心肌重构等病理进程[67-69]。分子机制层面，miRNA 还通过调节葡萄糖代谢、氧化应激和炎症反应显著促进糖尿病心血管并发症的进展[66, 70]。动物实验显示 miR-320 的特异性抑制可显著改善糖尿病模型小鼠的心肌病变表型，这提示靶向 miR-320 可能成为治疗糖尿病心肌病的潜在干预靶点[71]。基于 mRNA 技术的治疗策略为上述病理过程的干预提供了创新性解决方案，mRNA 载体能够高效表达特定 miRNA 模拟物或抑制剂，实现疾病相关基因网络的精准调控[72]。其次，结合 CRISPR/Cas9 等基因编辑系统的 mRNA 递送技术，可实现对 miRNA 靶基因的特异性修饰；此外，新型 mRNA 疫苗及纳米递药系统在糖尿病心血管并发症的防治中显示出独特的应用优势[65, 73]。

然而 mRNA 及其相关技术在糖尿病心血管并发症治疗领域仍面临诸多挑战。例如，mRNA 疗法的组织靶向性需进一步提高；递送系统的生物相容性和跨膜效率有待优化；miRNA 调控网络的代偿机制尚不明确[66]。基于 mRNA 技术的治疗策略为糖尿病心血管并发症的精准治疗开辟了新方向，未来的研究应着重于：建立更精确的 miRNA-mRNA 互作图谱、开发智能响应型递送载体，并通过多中心临床试验验证治疗方案的转化价值。这些突破将推动 mRNA 技术成为糖尿病心血管并发症精准医疗的重要工具。

6 总结与展望

6.1 治疗与诊断一体化 分子靶向系统通过精准识别病变细胞或分子靶点，实现了治疗与诊断的协同发展。治疗方面，以脂质纳米颗粒为代表的递送系统显著提高了 mRNA、小分子药物及抗氧化剂的生物利用度和靶向性。在诊断领域，基于血浆骨桥蛋白和组织金属蛋白酶抑制剂-1 等生物标志物的检测技术，结合先进成像手段，实现了疾病早期诊断和风险评估[74]。基于整合用药网络与靶点网络的方法，研究者发现丹参等中药成分通过 PI3K-Akt 信号通路作用于 AKT1、TP53 等靶点[75]，这不仅为糖尿病心血管并发症的治疗提供新思路，也为诊断方法的开发提供了理论支持。然而，要实现这一目标，仍需克服技术、安全性和成本等方面的障碍，未来的研究应注重跨学科合作，整合基因组学、蛋白质组学和纳米技术等多领域成果，推动糖尿病心血管并发症治疗与诊断一体化的全面进步。

6.2 联合治疗 基于单一药物治疗存在不良反应及耐药性等局限性，联合靶向药物治疗策略已成为当前研究的重要方向，不仅能够提高治疗针对性，还可能减少单一药物的副作用，是一种很有前景的提高治疗效率的策略。未来的研究应重点关注以下关键领域：(1)新型靶向药物的开发，特别是针对疾病关键分子靶点的药物设计；(2)药物递送系统的优化，以提升靶向递送效率和生物利用度；(3)联合治疗方案长期疗效与安全性的系统评估。此外，基于精准医学理念，深入研究不同患者群体的治疗反应差异，将有助于制定个体化治疗方案。通过持续探索新型分子靶点和优化联合治疗模式，有望进一步提高治疗效果并改善患者临床预后。

6.3 临床转化与挑战 分子靶向递送系统在糖尿病心血管并发症的治疗中展现出良好的前景，但在临床转化中仍面临诸多挑战。首先，递送系统的生物安全性问题亟待解决，纳米颗粒可能引发免疫反应或毒性作用需通过临床前研究予以验证[76]。鉴于糖尿病患者的个体异质性，例如遗传多态性和代谢状态差异，当前个体化治疗方案的精准性仍有待提升，如何选择合适的患者群体、评估疗效指标以及监测潜在副作用等问题都需要进一步探讨[77]。未来的研究应重点关注以下方向：(1)开发兼具高效性和生物安全性的新型递送系统，以提高药物的靶向性和生物利用度；(2)基于疾病分子机制研究，拓展治疗靶点的发现与验证；(3)整合人工智能和大数据分析技术，实现递送系统的智能化设计与应用优化；(4)建立规范的临床评价体系，通过严格设计的临床试验验证其疗效和安全性。

通过精准调控炎症反应、氧化应激和内皮功能等病理环节，靶向递送系统可显著改善血管功能并促进心血管健康。随着纳米技术、人工智能

与精准医学的融合发展，分子靶向递送系统有望成为糖尿病心血管并发症治疗的重要策略。

参考文献

[1] 国家心血管病中心, 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2024 概要 [J]. 中国循环杂志, 2025, 40(6): 521-59.

[2] Wang W, Qiao J, Zhang L, et al. Prevalence of very high cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based cross-sectional screening study [J]. Diabetes Obes Metab, 2024, 26(10): 4251-4260.

[3] Kaushal A, Musafir A, Sharma G, et al. Revolutionizing diabetes management through nanotechnology-driven smart systems [J]. Pharmaceutics, 2025, 17(6): 680.

[4] 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.

[5] Lobatto ME, Fayad ZA, Silvera S, et al. Multimodal clinical imaging to longitudinally assess a nanomedical anti-inflammatory treatment in experimental atherosclerosis [J]. Mol Pharm, 2010, 7(6): 2020-2029.

[6] Sharifi S, Seyednejad H, Laurent S, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for in vivo molecular and cellular imaging [J]. Contrast Media Mol Imaging, 2015, 10(5): 329-355.

[7] Chen X, Tohme M, Park R, et al. Micro-PET imaging of alphavbeta3-integrin expression with 18F-labeled dimeric RGD peptide [J]. Mol Imaging, 2004, 3(2): 96-104.

[8] Hu CM, Zhang L, Aryal S, et al. Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(27): 10980-10985.

[9] George TA, Hsu CC, Meeson A, et al. Nanocarrier-based targeted therapies for myocardial infarction [J]. Pharmaceutics, 2022, 14(5): 1020.

[10] Pala R, Anju VT, Dyavaiah M, et al. Nanoparticle-mediated drug delivery for the treatment of cardiovascular diseases [J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 3741-3769.

[11] Shariati L, Esmaeili Y, Rahimmanesh I, et al. Advances in nanobased platforms for cardiovascular diseases: Early diagnosis, imaging, treatment, and tissue engineering [J]. Environ Res, 2023, 238(Pt 1): 116933.

[12] Li D, Taylor A, Shi H, et al. Peptide-guided nanoparticle drug delivery for cardiomyocytes [J]. Biology (Basel), 2024, 13(1): 14.

[13] Han X, Alameh MG, Xu Y, et al. Optimization of the activity and biodegradability of ionizable lipids for mRNA delivery via directed chemical evolution [J]. Nat Biomed Eng, 2024, 8(11): 1412-1424.

[14] Km V, Vijay K, Arvind R. Advancements in herbal-nano formulations: A systematic review [J]. Educ Adm Theory Pract, 2024, 30(5): 11099-110109.

[15] Prajnamitra RP, Chen HC, Lin CJ, et al. Nanotechnology approaches in tackling cardiovascular diseases [J]. Molecules, 2019, 24(10): 2017.

[16] 郑蕊, 屠叶清, 王慧, 等. PLGA 作为抗原递送系统的研究进展 [J]. 中国生物工程杂志, 2023, 43(05): 69-75.

[17] Chang MY, Yang YJ, Chang CH, et al. Functionalized nanoparticles provide early cardioprotection after acute myocardial infarction [J]. J Control Release, 2013, 170(2): 287-294.

[18] Catuogno S, Esposito CL, De Franciscis V. Aptamer-mediated targeted delivery of therapeutics: an update [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2016, 9(4): 69.

[19] Scafa Udriște A, Burdușel AC, Niculescu AG, et al. Metal-based nanoparticles for cardiovascular diseases [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2): 1001.

[20] Zheng Q, Chen C, Liu Y, et al. Metal nanoparticles: advanced and promising technology in diabetic wound therapy [J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19: 965-992.

[21] Abdelkawi A, Slim A, Zinoune Z, et al. Surface modification of metallic nanoparticles for targeting drugs [J]. Coatings, 2023, 13(9): 1560.

[22] 王斐, 陈要臻, 胡兴斌. 抗 CD-38 和抗 CD-47 单抗药物对输血相容性检测的干扰与应对策略研究进展 [J]. 临床输血与检验, 2023, 25(4): 559-564.

[23] Kaplon H, Crescioli S, Chenoweth A, et al. Antibodies to watch in 2023 [J]. MAbs, 2023, 15(1): 2153410.

[24] Yang Y, Zou H. Research progress on Nrf2 intervention in the treatment of diabetic retinopathy [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2025, 16: 1587231.

[25] Zhang C, Huang J, Yang P, et al. [Irisin Alleviates Inflammatory Injury in Diabetic Cardiomyopathy by Regulating NF-κB Pathway] [J]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2023, 54(3): 545-551.

[26] Ye W, Han K, Xie M, et al. Mitochondrial energy metabolism in diabetic cardiomyopathy: Physiological adaption, pathogenesis, and therapeutic targets [J].

Chin Med J (Engl), 2024, 137(8): 936-948.
[27] 李思楠, 王玺, 安宇, 等. 植物源生物活性肽的制备、生理活性及作用机制研究进展 [J]. 食品工业科技, 2025, 46(03): 394-402.
[28] Ma X, Chuang PH, Tseng YH, et al. Progress in research on animal collagen peptides: preparation, bioactivity, and application [J]. Molecules, 2025, 30(15): 3520.
[29] Kim B, Kim YS, Li W, et al. Ginsenoside Rg5, a potent agonist of Nrf2, inhibits HSV-1 infection-induced neuroinflammation by inhibiting oxidative stress and NF-κB activation [J]. J Ginseng Res, 2024, 48(4): 384-394.
[30] Zhang J, Ji C, Zhai X, et al. Frontiers and hotspots evolution in anti-inflammatory studies for coronary heart disease: a bibliometric analysis of 1990-2022 [J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1038738.
[31] Bachheti RK, Worku LA, Gonfa YH, et al. Prevention and treatment of cardiovascular diseases with plant phytochemicals: a review [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 5741198.
[32] Yang P, Liu M, Fan X, et al. Recent advances in natural plant-based treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Int J Drug Discov Pharmacol, 2023, 2(1): 1009.
[33] 周高峰, 肖静, 周佳, 等. 鹿茸多肽预处理通过 miR-133a 调控 TGF-β/Smad 信号通路对 TBHP 诱导心肌 H9c2 细胞损伤的保护作用 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2023, 49(2): 369-376.
[34] Soltani D, Azizi B, Rahimi R, et al. Mechanism-based targeting of cardiac arrhythmias by phytochemicals and medicinal herbs: a comprehensive review of preclinical and clinical evidence [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 990063.
[35] Hesari M, Mohammadi P, Khademi F, et al. Current advances in the use of nanophytomedicine therapies for human cardiovascular diseases [J]. Int J Nanomedicine, 2021, 16: 3293-3315.
[36] Yuan S, Ma T, Zhang YN, et al. Novel drug delivery strategies for antidepressant active ingredients from natural medicinal plants: the state of the art [J]. J Nanobiotechnology, 2023, 21(1): 391.
[37] Alotaibi BS, Ijaz M, Buabeid M, et al. Therapeutic effects and safe uses of plant-derived polyphenolic compounds in cardiovascular diseases: a review [J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 4713-4732.
[38] De Abreu RC, Fernandes H, Da Costa Martins PA, et al. Native and bioengineered extracellular vesicles for cardiovascular therapeutics [J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(11): 685-697.
[39] Wang X, Chen Y, Zhao Z, et al. Engineered exosomes with ischemic myocardium-targeting peptide for targeted therapy in myocardial infarction [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(15): e008737.
[40] Huang L, Wu E, Liao J, et al. Research advances of engineered exosomes as drug delivery carrier [J]. ACS Omega, 2023, 8(46): 43374-43387.
[41] 李旻俊, 彭泽琳, 张良清. 外泌体药物递送载体构建及治疗心血管疾病的研究进展 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(7): 746-749.
[42] Kim H, Yun N, Mun D, et al. Cardiac-specific delivery by cardiac tissue-targeting peptide-expressing exosomes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 499(4): 803-808.
[43] Song Y, Zhang C, Zhang J, et al. Localized injection of miRNA-21-enriched extracellular vesicles effectively restores cardiac function after myocardial infarction [J]. Theranostics, 2019, 9(8): 2346-2360.
[44] Okamura A, Yoshioka Y, Saito Y, et al. Can extracellular vesicles as drug delivery systems be a game changer in cardiac disease? [J]. Pharm Res, 2023, 40(4): 889-908.
[45] Bu T, Li Z, Hou Y, et al. Exosome-mediated delivery of inflammation-responsive IL-10 mRNA for controlled atherosclerosis treatment [J]. Theranostics, 2021, 11(20): 9988-10000.
[46] Rao D, Huang D, Sang C, et al. Advances in mesenchymal stem cell-derived exosomes as drug delivery vehicles [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2021, 9: 797359.
[47] Luo T, Zhang Z, Xu J, et al. Atherosclerosis treatment with nanoagent: potential targets, stimulus signals and drug delivery mechanisms [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 11: 1205751.
[48] 李祥子, 胡平静, 朱振铎, 等. pH 响应型纳米药物载体的释药机制及性能研究进展 [J]. 无机化学学报, 2018, 34(8): 1399-1412.
[49] Sung HW, Sonaje K, Liao ZX, et al. pH-responsive nanoparticles shelled with chitosan for oral delivery of insulin: from mechanism to therapeutic applications [J]. Acc Chem Res, 2012, 45(4): 619-629.
[50] Liu Y, Zeng S, Ji W, et al. Emerging theranostic nanomaterials in diabetes and its complications [J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(3): e2102466.
[51] Zhang YJ, Zhan X, Wang L, et al. pH-responsive artemisinin dimer in lipid nanoparticles are effective

against human breast cancer in a xenograft model [J]. J Pharm Sci, 2015, 104(5): 1815-1824.

[52] Ma Q, Bian L, Zhao X, et al. Novel glucose-responsive nanoparticles based on p-hydroxyphenethyl anisate and 3-acrylamidophenylboronic acid reduce blood glucose and ameliorate diabetic nephropathy [J]. Mater Today Bio, 2022, 13: 100181.

[53] 易聪华, 徐青荷, 王淼, 等. pH 敏感性生物基纳米载药粒子的研究进展 [J]. 化工进展, 2021, 40(6): 3411-3420.

[54] 武小东. 多功能载药纳米胶束的结构设计与制备及其在动脉粥样硬化诊疗应用中的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2021.

[55] Sullivan HL, Liang Y, Worthington K, et al. Enzyme-responsive nanoparticles for the targeted delivery of an MMP inhibitor to acute myocardial infarction [J]. Biomacromolecules, 2023, 24(11): 4695-4704.

[56] 王娜, 杨丽霞. 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子与心血管疾病 [J]. 国际心血管病杂志, 2024, 51(6): 356-359.

[57] Xiao Z, Li Y, Xiong L, et al. Recent advances in antiatherosclerosis and potential therapeutic targets for nanomaterial-derived drug formulations [J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(29): e2302918.

[58] Kumar G, Saini M, Kundu S. Therapeutic enzymes as non-conventional targets in cardiovascular impairments: a comprehensive review [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2022, 100(3): 197-209.

[59] Liu H, Pietersz G, Peter K, et al. Nanobiotechnology approaches for cardiovascular diseases: site-specific targeting of drugs and nanoparticles for atherothrombosis [J]. J Nanobiotechnology, 2022, 20(1): 75.

[60] Omidian H, Babanejad N, Cubeddu LX. Nanosystems in cardiovascular medicine: advancements, applications, and future perspectives [J]. Pharmaceutics, 2023, 15(7): 1935.

[61] Zhang Y, Li Y, Huang X, et al. Systemic delivery of siRNA specific for silencing TLR4 gene expression reduces diabetic cardiomyopathy in a mouse model of streptozotocin-induced type 1 diabetes [J]. Diabetes Ther, 2020, 11(5): 1161-1173.

[62] 熊凌, 郭昆全, 宋文英. AIM2 基因沉默对糖尿病大鼠心肌损伤的影响机制 [J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(1): 44-50.

[63] Sundaramoorthy A, Jafar Ali D, Shanmugam N. Inflammatory gene silencing in activated monocytes by a cholesterol tagged-miRNA/siRNA: a novel approach to ameliorate diabetes induced inflammation [J]. Cell Tissue Res, 2022, 389(2): 219-240.

[64] Moazzam M, Zhang M, Hussain A, et al. The landscape of nanoparticle-based siRNA delivery and therapeutic development [J]. Mol Ther, 2024, 32(2): 284-312.

[65] Pellegrini V, La Grotta R, Carreras F, et al. Inflammatory trajectory of type 2 diabetes: novel opportunities for early and late treatment [J]. Cells, 2024, 13(19): 1620.

[66] Shrivastav D, Singh DD. Emerging roles of microRNAs as diagnostics and potential therapeutic interest in type 2 diabetes mellitus [J]. World J Clin Cases, 2024, 12(3): 525-537.

[67] Ding Y, Sun X, Shan PF. MicroRNAs and cardiovascular disease in diabetes mellitus [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 4080364.

[68] Das A, Samidurai A, Salloum FN. Deciphering non-coding RNAs in cardiovascular health and disease [J]. Front Cardiovasc Med, 2018, 5: 73.

[69] Szydełko J, Matyjaszek-Matuszek B. MicroRNAs as biomarkers for coronary artery disease related to type 2 diabetes mellitus: from pathogenesis to potential clinical application [J]. Int J Mol Sci, 2022, 24(1): 562.

[70] Dehaini H, Awada H, El-Yazbi A, et al. MicroRNAs as potential pharmaco-targets in ischemia-reperfusion injury compounded by diabetes [J]. Cells, 2019, 8(2): 152.

[71] Deng J, Liao Y, Liu J, et al. Research progress on epigenetics of diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetes [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 777258.

[72] Kankuri E. Positive feedback loop of miR-320 and CD36 regulates the hyperglycemic memory-induced diabetic diastolic cardiac dysfunction [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2023, 32: 318-321.

[73] Tudurachi BS, Anghel L, Tudurachi A, et al. Unraveling the cardiac matrix: from diabetes to heart failure, exploring pathways and potential medications [J]. Biomedicines, 2024, 12(6): 1250.

[74] Lezoualc'h F, Badimon L, Baker H, et al. Diabetic cardiomyopathy: the need for adjusting experimental models to meet clinical reality [J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(5): 1130-1145.

[75] 张笑涵, 刘乃需, 钦扬, 等. 基于整合用药及靶点网络探讨中药治疗 2 型糖尿病合并高脂血症的核心处方及作用机制 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(11): 2309-2320.

[76] Tu L, Zou Z, Yang Y, et al. Targeted drug delivery sys-

tems for atherosclerosis [J]. J Nanobiotechnology, 2025, 23(1): 306.
[77] Mimouni M, Lajoix AD, Desmetz C. Experimental models to study endothelial to mesenchymal transition in myocardial fibrosis and cardiovascular diseases [J]. Int J Mol Sci, 2023, 25(1): 380.

Research progress on drug molecular targeted delivery systems for cardiovascular complications of diabetes

LIU Yan[1,2,3], QIN Xiaojiang[3,4], WEI Chengjie[2,3], JIANG Xuelu[2,3], ZHENG Zhifa[5], PENG Xiaoyang[6], ZHAO Liangyuan[2], SHI Yiwei[7], HOU Xiaomin[3,8]

[1] School of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; [2] Academy of Medical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; [3] Environmental Exposure Vascular Diseases Institute, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; [4] School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; [5] Department of Cardiothoracic Surgery, Bethune Hospital, Shanxi Province, Taiyuan 030032, Shanxi, China; [6] Center for Translational Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; [7] Department of Respiratory and Critical Care Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; [8] School of Basic Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China

ABSTRACT Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized primarily by chronic hyperglycemia, with pathological features including disorders of carbohydrate, protein, and fat metabolism. This disease can lead to macrovascular and microvascular complications, resulting in various severe complications, such as diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, and diabetic retinopathy. Cardiovascular complications are one of the major complications, serving as a key factor contributing to poor prognosis, increased disability rates, and mortality in diabetic patients. Clinical manifestations include coronary heart disease, diabetic cardiomyopathy, and cardiovascular autonomic neuropathy, among other pathological forms. Current clinical treatment options include blood glucose control, blood pressure management, lipid regulation, lifestyle interventions, and drug therapy. Traditional drug delivery systems have significant limitations, including marked interindividual differences in pharmacodynamics, suboptimal pharmacokinetic parameters, prominent long-term safety issues, insufficient target specificity, and limited administration routes. With the advancement of nanotechnology and molecular biology research, treatment strategies based on efficient targeted drug delivery systems have shown great potential in the field of diabetic cardiovascular complications. The development of efficient targeted drug delivery systems has become a key research direction in this field. This review systematically summarizes the latest research progress in targeted therapy for diabetic cardiovascular complications, focusing on the research achievements in cutting-edge fields such as nanocarrier technology, specific targeting molecule design, smart responsive delivery systems, and gene therapy. The aim is to elucidate the clinical translational value of molecular targeted delivery systems and provide theoretical basis and research insights for the development of novel therapeutic strategies.

KEYWORDS diabetes; cardiovascular complications; molecular targeted delivery systems; nanoparticles