CaMKII心脏疾病治疗机制及靶向纳米递药系统研究进展

陈艺珊, 丁 杨*

(中国药科大学药学院, 多靶标天然药物全国重点实验室, 江苏 南京 211198)

摘要: 钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) 是介导心律失常、缺血性心脏病及心力衰竭等心脏疾病的关键酶, 其在心脏疾病发展中的参与机制随着研究的深入愈发清晰。心脏CaMKII的靶向调控已成为心脏疾病治疗的重要策略, 然而, 传统的递药策略心脏靶向性差、局部浓度低, 需结合创新递释系统。因此, 本文首先对CaMKII及其在心脏疾病中的参与机制进行了总结, 并系统阐述了心脏靶向纳米递送系统的设计与研究进展, 旨在为心脏CaMKII的靶向调控及心脏疾病创新疗法的开发提供更多思路。

关键词: 钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II; 作用机制; 心脏靶向; 纳米递送系统; 精准治疗

中图分类号: R943 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2026)03-0749-07

Research progress on the therapeutic mechanism of CaMKII in heart diseases and targeted nanoparticle delivery systems

CHEN Yi-shan, DING Yang*

(*State Key Laboratory of Natural Medicines, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China*)

Abstract: Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) is a key enzyme mediating cardiac diseases such as arrhythmia, ischemic heart disease, and heart failure. Its involvement in the progression of cardiac diseases has become increasingly clear with advancing research. Targeted regulation of cardiac CaMKII has become a major therapeutic strategy for heart diseases. However, traditional drug delivery strategies suffer from poor cardiac targeting and low local concentrations, necessitating the integration of innovative delivery and release systems. This review first describes the CaMKII and its role in cardiac diseases, and then provides a systematic review of the design and research progress of cardiac-targeted nanodelivery systems, with the aim of offering new insights into the targeted regulation of cardiac CaMKII and the development of innovative cardiac disease therapies.

Key words: calcium/calmodulin-dependent protein kinase II; mechanism of action; cardiac targeting; nanodelivery system; precision treatment

心脏疾病作为一项重大全球健康问题, 具有很高的发病率、死亡率和并发症率。药物治疗是延长患者生命, 改善生活质量的主要措施。目前临床用药有钙离子通道阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂、β受体阻滞剂等。然而, 多数药物只起到缓解症状、延缓恶化的作用; 并且口服或静脉注射后, 心肌局部药物浓度仅为血浆的2%～5%, 需全身大剂量用药, 同时存在非特异性细胞毒性、生物相容性差等问题, 治疗效果并不理想[1]。因此, 对于具有更高选择性和更优治疗效果的新靶点药物的研究与开发至关重要; 此外, 鉴于传统的给药策略缺乏心脏靶向性, 致使心脏组织药物浓度低、毒副作用大, 创新递释系统的设计同样不可或缺[2]。新靶点药物研究联合创新递释系统开发有望为心脏疾病的治疗带来更多突破。

收稿日期: 2025-09-10; 修回日期: 2025-10-04.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82372113); 江苏省杰出青年基金项目 (BK20240096).

*通讯作者 Tel: 86-25-83271102, E-mail: dingypharm@cpu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2025-1073

近年来多项研究发现, 心脏组织钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) 表达水平的上调与过度激活会导致胞内钙离子泄露, 造成钙紊乱, 从而介导心律失常、缺血性心脏病及心力衰竭等心脏疾病的发生与发展[3]。随着研究的深入, CaMKII在不同心脏疾病模型中的作用被更多地揭示, 已成为心脏疾病治疗的潜在靶点, 特异性地调控CaMKII靶点是心脏疾病治疗的新策略。目前以CRD-4730为代表的一系列CaMKII抑制剂正处于临床及临床前研究阶段, 初步验证了其在心脏疾病中的有效性; 同时, 基于RNA干扰的抑制剂及基因编辑系统的应用为CaMKII的调控提供了更加精准的策略[3,4]。因此, 本文对CaMKII蛋白及其在心脏疾病中的参与机制进行了总结, 并系统阐述了心脏靶向纳米递送系统的设计与研究进展, 旨在为心脏CaMKII的靶向调控及心脏疾病创新疗法的开发提供更多思路。

1 CaMKII蛋白结构、心脏疾病参与机制及相关药物研究现状

1.1 CaMKII蛋白的结构与调控 钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) 是存在于哺乳动物体内的一类多功能丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 由 α、β、γ、δ 4个独立的基因编码, 其中CaMKII-δ是心脏内的主要亚型[5] (图1)。CaMKII蛋白为十二聚体, 由两个六聚体环堆叠而成, 其单体包含N端催化结构域、C端缔合结构域及调节结构域, 具有Ca^{2+}/CaM结合位点, 主要通过Ca^{2+}/钙调蛋白 (CaM) 依赖性和非依赖性两种方式激活[6]。CaMKII的Ca^{2+}/CaM依赖性激活与胞内总Ca^{2+}浓度呈剂量依赖关系, 静息状态下, 催化结构域被调节结构域空间位阻阻断, 处于自抑制状态; 与Ca^{2+}/CaM结合后, 其构象发生变化, 催化结构域的底物结合位点和ATP结合位点暴露, 从而被激活。当某一单体进入活性状态后, 邻近单体的调节结构域即可发生Thr286/287位点的自磷酸化, 进一步增强CaMKII的活性, 并阻止催化结构域与自抑制结构域重新结合, 使激酶在与Ca^{2+}/CaM解离后仍保持活性。此外, 自磷酸化还会显著增强酶与CaM的结合亲和力, 进入“钙调蛋白捕获”状态, 在低Ca^{2+}浓度下仍可持续激活CaMKII; 而非Ca^{2+}/CaM依赖性激活除上述自磷酸化外, 还包括氧化应激, 以及亚硝基化等翻译后修饰的方式[7]。CaMKII激活后, 通过调控RyR2、SERCA2a等多种钙离子通道和转运蛋白实现对心肌细胞钙离子循环和电活动的调节, 对心脏功能有着重要影响。

1.2 CaMKII在心脏疾病中的参与机制 CaMKII作为调控细胞内钙离子稳态的关键因素, 其表达上调与过度激活会导致胞内钙离子泄露, 导致心脏疾病发生和发展。据报道, CaMKII过度活化与房颤及室性心律失常有关[8], 在杜氏肌营养不良小鼠中, 增加的ROS会诱导CaMKII的自主活化, 使氧化型钙调蛋白激酶II (Ox-CaMKII) 水平升高, 进而导致异常的Ca^{2+}释放, 引发室性心律失常。通过抑制Ox-CaMKII可改善小鼠细胞内Ca^{2+}处理, 减少心律失常的发生, 进一步证实了CaMKII的活性和氧化状态在室性心律失常中的关键作用。此外, 病理状态下CaMKII的过度活化可使电压门控钠通道α亚基Nav1.5的多个位点磷酸化, 增加晚钠电流, 最终导致胞内钠钙离子紊乱, 形成病理性恶性循环, 引发心律失常[9]。

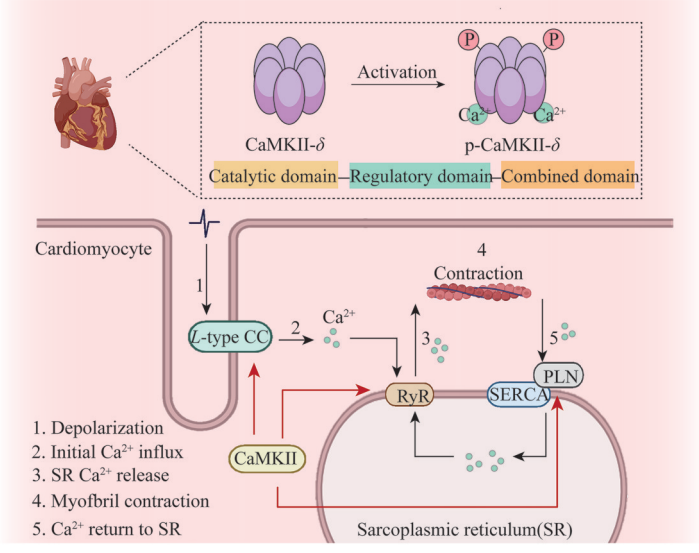


Figure 1 The structure and function of cardiac CaMKII. CaMKII: Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II; *L*-type CC: *L*-type calcium channel; RyR: Ryanodine receptor; SERCA: Sacro/endoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase; PLN: Phospholamban

由于CaMKII不同亚型在各组织的表达丰度不同, 且同一亚型存在不同的剪接变体, 研究者们开始探索心脏主要亚型CaMKII-δ的作用, 并进一步聚焦到CaMKII-δ的不同剪接变体, 这为心脏CaMKII的精准调控提供了理论依据[10]。CaMKII-δ2的转基因模型显示, δ2亚型过表达可诱导心肌病及心力衰竭, 其通过直接磷酸化RyR2与PLN等钙调控蛋白, 引发Ca^{2+}泄漏、钙稳态紊乱和收缩功能减退; 此外, 在压力超负荷模型中也发现了CaMKII-δ2的过表达和磷酸化水平上调, 提示其参与了扩张型心肌病和心力衰竭进程[11]。另有研究表明, 心脏最丰富的胞质CaMKII-δ剪接变体CaMKII-δ9通过破坏泛素结合酶E2T (ubiquitin-conjugating enzyme E2T, UBE2T) 依赖的DNA修复, 导致心肌细胞DNA损伤的累积及基因组不稳定, 促进心肌细胞死亡; 另一方面, CaMKII-δ9还可激活NF-κB信号通路, 介导心肌细胞炎症反应[12,13]。研究发现, CaMKII-δ9敲低的模型小鼠, 经缺血再灌注诱发的梗死面积显著缩小; 与此类似, CaMKII-δ9特异的16号外显子敲除模型鼠表现出明显的心脏保护作用。但CaMKII-δ全敲除模型鼠则呈现较弱的心脏保护作用[12]。由此可见, 选择性调控CaMKII-δ甚至其剪接变体, 是实现心脏疾病精准治疗的关键策略。

1.3 CaMKII相关药物研究现状 针对CaMKII的药物研究目前多处在临床及临床前研究阶段 (表1[14-18])。CRD-2015和CRD-2959是一类高选择性CaMKII抑制剂, 其有效性已在临床前模型中得到验证, 能够显著延长严重心力衰竭模型小鼠的生存期[14]。在此基础上开发的CRD-4730率先进入II期临床试验, 用于治疗儿茶酚胺多形性室性心动过速, 并计划扩展应用到更多心脏疾病中[15]。RA306是具有口服活性的ATP竞争性CaMKII抑制剂, 对心脏主要亚型CaMKII-δ和CaMKII-γ具有高选择性, 可持续抑制心肌中的CaMKII (> 12 h), 显著改善了心脏功能[16]。GS-680对CaMKII-δ亚型的抑制效力分别是γ、α和β的3.1、8.7和22.5倍, 在人体心脏组织中, GS-680纠正了致心律失常性心房早搏, Ca^{2+}泄漏和后除极[17]。除小分子化合物, 肽类抑制剂也有相应的开发。CN类肽源自一种天然CaMKII抑制蛋白CaMKIIN, 由其衍生的Tat-CN19o已被证明可通过抑制自主CaMKII活性起到神经保护作用, 目前正在进行缺血性卒中和心脏停搏适应症的临床前开发[18]。

此外, 基于RNA干扰 (RNA interference, RNAi) 及基因编辑技术的心脏特异CaMKII调控, 为心脏疾病的治疗提供了更加精准的策略。一种针对CaMKII-δ的反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO) 可使小鼠心脏CaMKII-δ减少70%, 其他CaMKII亚型则无变化, 显著改善了心肌梗死相关的室性心律失常[19]。Lebek等[20]通过基因编辑技术精准敲除心脏特异性亚型CaMKII-δ的氧化激活位点Met281/282, 使其对氧化胁迫信号的敏感度降低, 从而阻断因过度激活所致的心肌缺血/再灌注损伤、炎症、细胞凋亡和纤维化, 其安全性在转基因小鼠的早期实验中得到初步证明。而利用AAV递送基因编辑系统可借助心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 能够增加心肌细胞中的病毒载量这一特点, 增强基因递送, 在MI 3天后注射AAV对心功能的改善作用优于在MI 3天前注射[21]。综上所述, RNAi、基因编辑系统等具有特异性调控心脏CaMKII

Table 1 Representative CaMKII inhibitors for the treatment of cardiac diseases

CaMKII inhibitor	Type	Phase	Originator organization	Period of time	Result	Ref.
CRD-2015	Small molecule	Preclinical	Cardurion Pharmaceuticals	–	In animal models of heart failure, it exhibited a dose-dependent reduction in myocardial PLN/RyR2 phosphorylation levels, significantly prolonging survival time	[14]
CRD-2959	Small molecule	Preclinical	Cardurion Pharmaceuticals	–	After oral administration, it reduced the phosphorylation levels of PLN and RyR2 in rat hearts and significantly prolonged the survival period of mice with dilated cardiomyopathy	[14]
CRD-4730	Small molecule	Phase 2	Cardurion Pharmaceuticals	2023.11.7–2025.5.31	Evaluate its safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in patients with catecholamine-sensitive polymorphic ventricular tachycardia; the results have not been published	[15]
RA306	Small molecule	Preclinical	Sanofi	–	Following oral administration at a dose of 30 $mg \cdot kg^{-1}$ for 2 weeks (twice daily) or 2 months (once daily), the cardiac function of animal models was significantly improved	[16]
GS-680	Small molecule	Preclinical	Gilead Sciences	–	It effectively reduced Ca^{2+} efflux events in isolated human cardiomyocytes and improved the myocardial contraction function	[17]
Tat-CN19o	Peptide	Preclinical	University of Colorado	–	It exhibited significant neuroprotective effects in cardiac arrest/cerebral ischemia-reperfusion models, demonstrating its potential for combined prevention of cardiogenic brain injury	[18]

的潜力, 虽目前多用于实验研究中, 但有望开发作为临床药物。

2 心脏靶向纳米递药系统的设计与研究进展

心脏组织中CaMKII的调控策略仍面临两大挑战, 一是药物心脏部位浓度低; 二是潜在的脱靶效应, CaMKII的普遍表达及多样生理作用使药物容易出现脱靶, 并且CaMKII存在多种亚型, 不同亚型的组织表达及表达量不同, 在调控时首先应考虑药物对单个亚型的选择性[10,22]。同时, 联合创新纳米递药系统, 有助于提高药物的心脏富集, 实现心脏CaMKII的精准靶向调控。本文依据目前的心脏靶向策略, 将创新纳米递药系统的设计思路归为基于心脏病生理特性、基于外源刺激的精准调控及基于心脏给药新路径3类, 分别进行了阐述, 旨在为心脏CaMKII的靶向调控提供载体设计与创新递送方面的思路。

2.1 基于心脏病/生理特性设计靶向纳米递药系统

正常或受损心脏组织中均表达一定的特异性标志物, 如血管紧张素II 1型受体AT_1R、心肌肌钙蛋白受体等, 可以作为配体的结合位点, 因此对纳米颗粒的靶向修饰是实现心脏靶向的策略之一[23]。例如, 基于AT_1R在缺血心肌细胞表面过量表达机制, 制备AT_1肽偶联修饰纳米粒, 实现了缺血心肌细胞的特异性靶向[24]。Wang等[25]建立了心房利钠肽和三苯基膦双配体修饰的脂质体纳米颗粒负载黄芩素和葛根素, 用于治疗急性心肌梗死, 结果显示, 无论在1 h还是24 h, 双配体修饰的脂质纳米颗粒在心脏组织的蓄积均高于其他组别, 可作为长循环和心脏靶向的药物递送系统。

为获得更具特异性的心脏靶向配体, 研究者们通过体外筛选得到了CRPPR、CTP (APWHLSSQYSRT)、CHP (CSTSMLKAC)、IMTP (CSTSMLKAC) 等一系列心脏靶向肽, 这些靶向肽对特定生物靶标具有特异性亲和作用, 其穿透性强、免疫原性低, 并且易于化学合成与修饰, 已广泛用于心脏靶向递送的研究[26]。CRPPR是一种心脏特异性内皮靶向肽, 将其偶联到阳离子载体CHO-PGEA表面后构建的内皮靶向递送载体CPC, 可使心脏递送效率提升两倍, 肾脏和肝脏中递送效率则分别下降64%和23%, 实现了药物在心脏的高富集[27]。心脏归巢肽CHP (CSTSMLKAC) 是含有9个氨基酸的短肽, 已被验证经静脉注射后可在心脏梗死部位积累, 由此设计的自组装纳米颗粒bMSNs@PDMC-CHP在MI小鼠的心前区观察到显著聚集, 假手术组心脏组织内则没有明显的聚集; 而未修饰bMSNs@PDMC在假手术组和MI组中均没有产生心脏聚集效应, 证明了经CHP修饰后的纳米颗粒具有优异的活性靶向梗死心脏组织的能力[28]。

除靶向修饰外, 基于内源修复途径进行仿生设计也是提高递送效率的一种策略。心脏受损后的修复过程包括炎症、增殖和修复, 以及疤痕形成3个阶段, 在炎症阶段, 中性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞等被招募至受损部位并被激活, 介导心脏炎症[29]。受该过程启发, 免疫细胞膜包被纳米颗粒、细胞外囊泡及类外泌体等仿生型载体被越来越多应用到心脏靶向递送的研究中。血小板膜是一种被广泛应用的受损组织趋化的细胞膜载体, 由血小板膜和心脏基质干细胞核构建的血小板激发纳米细胞, 经前列腺素E2进一步修饰后, 可借助趋化作用及受损心肌细胞表面过表达的前列腺素受体提高靶向递送效率[30]。此外, 使用中性粒细胞和巨噬细胞等免疫细胞膜, 可以模拟免疫细胞在炎症阶段激活、迁移和黏附病灶组织等行为, 赋予纳米颗粒对心脏炎症部位的高效迁移能力[31]。采用血小板膜和巨噬细胞膜包裹阳离子纳米核构建的可逆仿生纳米复合物, 可以利用血小板膜介导的微血栓结合与巨噬细胞膜介导的炎症归巢的协作特性, 增强药物在损伤心肌的积累; 同时, 纳米核和膜壳之间插入的电荷反转聚合物层, 可借助酸性炎症微环境触发电荷逆转, 实现受损心肌局部区域的膜脱落和药物递释[32]。

细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 因其固有的细胞靶向能力和低免疫原性, 且能够进行工程化改造, 已用于创新药物递送平台的开发。一项研究利用心脏祖细胞来源的细胞外囊泡实现了mRNA向心脏的高效递送, 揭示了该心脏特异性EVs可能成为一种有前景的心脏靶向递送载体[33]。CaMKII调控药物的心脏靶向递送可从中得到启发, 可利用仿生型载体使其主动趋化至病灶部位, 或通过靶向配体的作用将其递送至心脏, 也可结合多种设计策略增强靶向效果, 适合小分子、肽、核酸等不同类型CaMKII调控药物的靶向递送。

2.2 基于外源刺激精准调控设计靶向纳米递药系统

由外源刺激触发药物释放或将纳米颗粒引导至靶组织的策略能够实现对药物释放时间和空间的精准控制, 减少非特异性毒性, 提高疗效, 这类药物递送系统通常由对光、超声、电场、磁场等外部刺激敏感的材料构成, 在改善心脏疾病的治疗方面具有良好的应用潜力[34]。由氧化铁纳米颗粒结合间充质干细胞衍生的模拟外泌体细胞外纳米囊泡, 在磁引导下表现出增强的心脏滞留效果, 成功用于心脏修复[35]。对磁性纳米颗粒的修饰可实现更加智能化的药物递送。一种纳米颗粒“囊泡穿梭机”由氧化铁核及二氧化硅壳组成, 表面修饰两种抗体, 分别靶向受损心肌细胞和治疗性循环外泌体, 施加磁场后, 特异性捕获外泌体的“囊泡穿梭机”更多富集至梗死区, 约为未施加磁场组的3～4倍,

其靶向修饰进一步提高了梗死区的纳米粒富集, 可增加约2.5倍, 显著改善了MI模型的心脏功能, 可以作为一种安全的内源性外泌体操纵和治疗制剂应用[36]。Park等[37]将带负电荷的CRISPR/Cas9基因与阳离子磁性纳米颗粒 (magnetic nanoparticles, MNPs) 偶联构建的Cas9/MNP磁复合体, 静脉注射后经外部磁场引导至心脏, 由此实现心脏靶向递送和在体基因编辑。研究结果显示, 未施加外部磁场时, Cas9/MNP主要分布在肝脏和肺部, 局部施加外部磁场后, 则主要分布于心脏, 证明了外部磁场操纵纳米粒的可行性。

超声是另一种有效的外源性刺激, 具有超声响应的纳米载体有超声微泡、脂质体及聚合物胶束等[38]。其中, 超声微泡常结合超声靶向微泡破坏技术 (ultrasound-targeted microbubble destruction, UTMD), 从而在目标部位定点释放药物。一种以间充质基质细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 膜构建的负载microRNA-125b的MSCs仿生型超声相变纳米粒, 可结合UTMD技术将其递送至急性心肌梗死炎性损伤区域内, 从而促进心脏功能恢复, 实现MI的靶向精准治疗[39]。负载shRNA的阳离子微泡通过UTMD转染到缺血心肌后, 其梗死面积显著减小, 心脏功能得到显著改善[40]。此外, 已有多项研究通过UTMD技术介导基因传输[41,42], 已成为向心脏组织递送核酸类药物的一种有效策略。

因此, 对于RNAi或基因编辑等需要递送核酸的心脏CaMKII调控策略, 也可设计成磁性纳米粒或采用超声微泡, 借助外源性刺激实现向心脏的高效递送。

2.3 基于心脏给药新路径设计靶向纳米递药系统

系统给药是目前纳米递送系统所采用的主要给药途径, 药物能够迅速入血, 但仍会面临药物经其他器官代谢排出, 导致心脏局部药物浓度低的挑战[43]。对于心脏部位给药新路径的探索及适宜给药方式的选择为创新纳米系统的心脏部位高效递送拓展了思路。

心肌注射是心脏局部给药的一种方式, 提高了药物的心脏富集程度, 并进一步发展出具有良好生物相容性、多功能且适应心脏特性的心脏贴片。例如一种新型可拆卸式心脏微针贴片, 该微针贴片载有负载间充质基质细胞分泌因子的聚乳酸–羟基乙酸共聚物纳米颗粒, 将其应用至心肌梗死模型大鼠的心脏后显著减少了心肌细胞的凋亡, 改善了心脏功能[44]。为了更好地模拟天然心肌组织的各向异性结构, 增强其生物相容性与修复能力, 结合3D打印技术开发出的仿生心脏贴片在恢复心功能、抑制重构和减少损伤方面的表现均优于无各向异性的传统贴片[45]。尽管大量研究证实了心肌注射和心脏贴片的有效性, 但无法避免开胸手术, 并且伴有心肌损伤等并发症, 其临床转化潜力有限。吸入疗法借助肺循环搭建的肺–心脏直接血流通路递送颗粒, 因其微创和易于应用而成为一种心脏局部给药的有效方式[46]。近年来出现了三大类可吸入纳米颗粒, 包括聚合物纳米颗粒 (polymer nanoparticles, PNPs)、脂质基纳米颗粒 (lipid nanoparticles, LNPs) 和无机纳米颗粒 (inorganic nanoparticles, INPs)。PNPs具有良好的生物降解性和药物控释性, 同时表现出有利的吸入理化特性, 例如基于壳聚糖的纳米颗粒, 因其与黏液糖蛋白间的相互作用及表面正电荷而表现出黏膜黏附特性, 有利于增强肺潴留和吸收; 基于聚乳酸–羟基乙酸共聚物的制剂通过调整孔隙率, 并结合“纳米嵌入微米”(nanoparticle in microparticle, NIM) 技术, 将药物先制成纳米颗粒, 再包封到微球中, 确保沉积于肺泡, 随后快速释放纳米颗粒使其吸收入血, 不仅增加了药物稳定性, 还能够有效克服肺清除[47]。

基于外泌体等纳米囊泡制备的脂质基纳米颗粒LNPs, 因其能够有效封装生物活性分子并促进细胞摄取而被广泛研究, 适用于siRNA、miRNA和mRNA等生物活性药物的吸入递送。干细胞衍生的外泌体雾化疗法验证了通过吸入递送外泌体的可行性, 研究观察到吸入后10～60 min内, 外泌体迅速分布在肺部, 随后在心脏中逐渐积聚, 与肺部信号的减弱相对应, 表明外泌体能持续穿越肺泡–毛细血管屏障, 在梗死心脏中富集[48]。此外, 由可电离脂质、磷脂、胆固醇和聚乙二醇化脂质构成的LNP经证实也可用于吸入给药。为了克服LNP固有的肝脏靶向性, 改善其在心脏组织的应用潜力, 有研究系统解析了阳离子组分对LNP递送特性的影响, 实验数据显示, 将阳离子胆固醇和阳离子辅助脂质整合设计的LNP^{++}实现了心脏内皮细胞的高效转染, 转染效率显著高于传统LNP系统, 为心脏靶向LNP的设计提供了理论基础[49]。

在无机纳米颗粒INPs中, 带负电荷的磷酸钙纳米颗粒 (CaP-NPs) 具有高生物相容性, 其pH敏感性有利于在生物酸性环境中释放药物, 并且具有20～50 nm的固体直径, < 200 nm的流体动力学直径, 适合吸入给药。前期研究已分别证实了通过吸入CaP-NPs递送治疗肽和miRNA至心脏的可行性[50]。Weng等[46]在此基础上修饰心脏靶向肽CTP, 结果表明, 吸入给药和CTP修饰提高了心脏部位递送效率, 改善了药物的局部蓄积, 达成更好的治疗效果[46]。

综上所述, 心脏靶向纳米递药系统可不再局限于单一静脉途径, 微针贴片、吸入等更多给药方式的应用为实现心脏靶向递送, 为改善药物心脏富集提供了创新思路。

3 总结与展望

面对心脏疾病高发病率与高死亡率的现实, 以及现有药物仅能够缓解症状、心脏局部药物浓度低、毒副作用大的瓶颈, 具有更高选择性和更优治疗效果的新靶点药物的研究与开发变得至关重要。CaMKII作为新近确立的关键驱动分子, 其在不同心脏疾病中的参与机制已被揭示。心脏CaMKII的靶向调控成为了心脏疾病治疗的新型策略, 结合创新递释系统的设计, 可通过靶向修饰、仿生设计、外源刺激引导及给药新路径的选择, 克服传统递药策略缺乏心脏靶向性, 致使心脏组织药物浓度低等难点, 这一特异性调控心脏CaMKII的治疗策略为心脏疾病创新疗法的发掘提供了突破口。但目前调控心脏CaMKII的药物仍处于临床及临床前研究阶段, 尚无上市品种, 并且由于CaMKII机体内的普遍表达, 其未来研究需要更加聚焦于对心脏特异性亚型的精准调控, 减少全面抑制带来的毒副作用。CaMKII亚型的精准调控联合创新递送系统的设计与开发, 将有望推动基于CaMKII靶向调控的心脏疾病创新疗法向临床的应用。

作者贡献: 陈艺珊负责文章撰写与修改; 丁杨负责文章选题、指导与审核。

利益冲突: 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

References

[1] Yang FY, Xue JJ, Wang GX, et al. Nanoparticle-based drug delivery systems for the treatment of cardiovascular diseases [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 999404.

[2] Cicha I. The grand challenges in cardiovascular drug delivery [J]. Front Drug Deliv, 2021, 1: 784731.

[3] Reyes Gaido OE, Nkashama LJ, Schole KL, et al. CaMKII as a therapeutic target in cardiovascular disease [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2023, 63: 249-272.

[4] Tian XM, Wang XH, Chen SC, et al. Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII)-targeted drug discovery: Challenges and strategies [J]. Ageing Res Rev, 2025, 112: 102886.

[5] Duran J, Nickel L, Estrada M, et al. CaMKIIδ splice variants in the healthy and diseased heart [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 644630.

[6] Chao LH, Stratton MM, Lee IH, et al. A mechanism for tunable autoinhibition in the structure of a human Ca^{2+}/calmodulin-dependent kinase II holoenzyme [J]. Cell, 2011, 146: 732-745.

[7] Rostas JAP, Skelding KA. Calcium/calmodulin-stimulated protein kinase II (CaMKII): Different functional outcomes from activation, depending on the cellular microenvironment [J]. Cells, 2023, 12: 401.

[8] Wang QL, Quick AP, Cao SY, et al. Oxidized CaMKII [Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II] is essential for ventricular arrhythmia in a mouse model of duchenne muscular dystrophy [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2018, 11: e005682.

[9] Takla M, Huang CL, Jeevaratnam K. The cardiac CaMKII-Na(v)1.5 relationship: From physiology to pathology [J]. J Mol Cell Cardiol, 2020, 139: 190-200.

[10] Brown JH, Miyamoto S. Splicing and dicing: A deeper dive into CaMKIIδ and cardiac inflammation [J]. Circ Res, 2022, 130: 904-906.

[11] Zhang T, Maier LS, Dalton ND, et al. The δC isoform of CaMKII is activated in cardiac hypertrophy and induces dilated cardiomyopathy and heart failure [J]. Circ Res, 2003, 92: 912-919.

[12] Yao Y, Li F, Zhang M, et al. Targeting CaMKII-δ9 ameliorates cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting myocardial inflammation [J]. Circ Res, 2022, 130: 887-903.

[13] Zhang M, Gao H, Liu DR, et al. CaMKII-δ9 promotes cardiomyopathy through disrupting UBE2T-dependent DNA repair [J]. Nat Cell Biol, 2019, 21: 1152-1163.

[14] Takagahara S, Harada M, Asada M, et al. Novel, potent, and highly selective calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) inhibitors reduce substrate phosphorylation in rat hearts and prolong survival in a mouse model of severe heart failure [J]. Circulation, 2023, 148: A12726.

[15] Brown CN, Bayer KU. Studying CaMKII: Tools and standards [J]. Cell Rep, 2024, 43: 113982.

[16] Beauverger P, Ozoux ML, Bégis G, et al. Reversion of cardiac dysfunction by a novel orally available calcium/calmodulin-dependent protein kinase II inhibitor, RA306, in a genetic model of dilated cardiomyopathy [J]. Cardiovasc Res, 2020, 116: 329-338.

[17] Lebek S, Plößl A, Baier M, et al. The novel CaMKII inhibitor GS-680 reduces diastolic SR Ca leak and prevents CaMKII-dependent pro-arrhythmic activity [J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 118: 159-168.

[18] Rumian NL, Brown CN, Hendry-Hofer TB, et al. Short-term CaMKII inhibition with tatCN19o does not erase pre-formed memory in mice and is neuroprotective in pigs [J]. J Biol Chem, 2023, 299: 104693.

[19] Yeh TYT, Yeap XY, Mullick AE. Downregulation of Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase type II delta in the heart by antisense oligonucleotides mitigates development of post-infarct ventricular arrhythmias [J]. Circ Res, 2020, 127: A438.

[20] Lebek S, Chemello F, Caravia XM, et al. Ablation of CaMKIIδ oxidation by CRISPR-Cas9 base editing as a therapy for cardiac disease [J]. Science, 2023, 379: 179-185.

[21] Chen G, Zhang Y, Liu Z, et al. Myocardial infarction creates a critical time window for AAV-based cardiac gene transfer [J]. FundamRes, 2025. DOI: 10.1016/j.fmre.2025.06.012.

[22] Nassal D, Gratz D, Hund TJ. Challenges and opportunities for therapeutic targeting of calmodulin kinase II in heart [J]. Front

Pharmacol, 2020, 11: 35.

[23] Wang D, Zhang XR, Wang BL, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor binds BAX to preserve mitochondrial homeostasis and energy metabolism for relieving myocardial hypertrophy [J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 30: e02835.

[24] Xue XM, Shi XY, Dong HQ, et al. Delivery of microRNA-1 inhibitor by dendrimer-based nanovector: An early targeting therapy for myocardial infarction in mice [J]. Nanomedicine, 2018, 14: 619-631.

[25] Wang J, Zhang SW, Di LZ. Acute myocardial infarction therapy: *In vitro* and *in vivo* evaluation of atrial natriuretic peptide and triphenylphosphonium dual ligands modified, baicalin-loaded nanoparticulate system [J]. Drug Deliv, 2021, 28: 2198-2204.

[26] Gao M, Yin LH, Zhang B, et al. Targeting ischemic myocardium: Nanoparticles loaded with long noncoding RNA AK156373 siRNA alleviate myocardial infarction [J]. ACS Nano, 2025, 19: 18475-18491.

[27] Shao YH, Xu C, Zhu SL, et al. One endothelium-targeted combined nucleic acid delivery system for myocardial infarction therapy [J]. ACS Nano, 2024, 18: 8107-8124.

[28] Jiao Y, Wang HM, Weng XC, et al. Supramolecular self-assembled nanoparticles for targeted therapy of myocardial infarction by enhancing cardiomyocyte mitophagy [J]. Aggregate, 2024, 5: e563.

[29] Sun K, Li YY, Jin J. A double-edged sword of immuno-microenvironment in cardiac homeostasis and injury repair [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6: 79.

[30] Su T, Huang K, Ma H, et al. Platelet-inspired nanocells for targeted heart repair after ischemia/reperfusion injury [J]. Adv Funct Mater, 2019, 29: 1803567.

[31] Wang QZ, Song YA, Gao JF, et al. Hippo pathway-manipulating neutrophil-mimic hybrid nanoparticles for cardiac ischemic injury modulation of local immunity and cardiac regeneration [J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13: 4999-5015.

[32] Zhou Y, Liang QJ, Wu XJ, et al. siRNA delivery against myocardial ischemia reperfusion injury mediated by reversibly camouflaged biomimetic nanocomplexes [J]. Adv Mater, 2023, 35: e2210691.

[33] Nawaz M, Tangruksa B, Heydarkhan-Hagvall S, et al. Targeted delivery of mRNA to the heart *via* extracellular vesicles or lipid nanoparticles [J]. bioRxiv, 2025, 25: 634881.

[34] Wang YF, Kohane DS. External triggering and triggered targeting strategies for drug delivery [J]. Nat Rev Mater, 2017, 2: 6.

[35] Lee JR, Park BW, Kim J, et al. Nanovesicles derived from iron oxide nanoparticles-incorporated mesenchymal stem cells for cardiac repair [J]. Sci Adv, 2020, 6: 18.

[36] Liu SY, Chen X, Bao LL, et al. Treatment of infarcted heart tissue *via* the capture and local delivery of circulating exosomes through antibody-conjugated magnetic nanoparticles [J]. Nat Biomed Eng, 2020, 4: 1063-1075.

[37] Park H, Kim D, Cho B, et al. *In vivo* therapeutic genome editing *via* CRISPR/Cas9 magnetoplexes for myocardial infarction [J]. Biomaterials, 2022, 281: 121327.

[38] Xu C, Huang JS, Jiang YY, et al. Nanoparticles with ultrasound-induced afterglow luminescence for tumour-specific theranostics [J]. Nat Biomed Eng, 2023, 7: 298-312.

[39] Wang Z, Chen JF, Wang JX, et al. MSCs biomimetic ultrasonic phase change nanoparticles promotes cardiac functional recovery after acute myocardial infarction [J]. Biomaterials, 2025, 313: 122775.

[40] Zhang L, Sun ZX, Ren PP, et al. Localized delivery of shRNA against PHD2 protects the heart from acute myocardial infarction through ultrasound-targeted cationic microbubble destruction [J]. Theranostics, 2017, 7: 51-66.

[41] Xu ZL, Xin HJ, Wang Y, et al. Ultrasound-mediated biotransfection of engineered bone marrow mesenchymal stem cells in treated bone defects through intracellular cavitation [J]. Adv Sci (Weinh), 2025. DOI: 10.1002/advs.202503196.

[42] Lin LZ, Fan Y, Gao F, et al. UTMD-promoted co-delivery of gemcitabine and miR-21 inhibitor by dendrimer-entrapped gold nanoparticles for pancreatic cancer therapy [J]. Theranostics, 2018, 8: 1923-1939.

[43] Sahoo S, Kariya T, Ishikawa K. Targeted delivery of therapeutic agents to the heart [J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18: 389-399.

[44] Hu SQ, Zhu DS, Li ZH, et al. Detachable microneedle patches deliver mesenchymal stromal cell factor-loaded nanoparticles for cardiac repair [J]. ACS Nano, 2022, 16: 15935-15945.

[45] Lin LY, Li ZY, Ke JH, et al. Adipose-derived active nanoparticles-loaded biomimetic cardiac patch for myocardial infarction repair [J]. Adv Funct Mater, 2025. DOI: 10.1002/adfm.202511470.

[46] Weng HB, Zou WJ, Tian FY, et al. Inhalable cardiac targeting peptide modified nanomedicine prevents pressure overload heart failure in male mice [J]. Nat Commun, 2024, 15: 6058.

[47] Liu MY, Liu X, Wang CY, et al. Inhalable polymeric microparticles for phage and photothermal synergistic therapy of methicillin-resistant pneumonia [J]. Nano Lett, 2024, 24: 8752-8762.

[48] Li JL, Sun SH, Zhu DS, et al. Inhalable stem cell exosomes promote heart repair after myocardial infarction [J]. Circulation, 2024, 150: 710-723.

[49] Radmand A, Kim H, Beyersdorf J, et al. Cationic cholesterol-dependent LNP delivery to lung stem cells, the liver, and heart [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121: e2307801120.

[50] Miragoli M, Ceriotti P, Iafisco M, et al. Inhalation of peptide-loaded nanoparticles improves heart failure [J]. Sci Transl Med, 2018, 10: eaan6205.