

水凝胶药物递送系统在心肌梗死治疗中的研究进展

杨 佳^{1,2}, 周 正^{2,3}, 谢夏虹^{2,3}, 叶明舟^{2,3}

1. 上海大学理学院化学系, 上海 200444

2. 中国科学院苏州纳米技术与纳米仿生研究所纳米生物医学研究部, 江苏 苏州 215123

3. 中国科学技术大学纳米技术与纳米仿生学院, 安徽 合肥 230026

[摘 要] 心肌梗死是一种高发病率和病死率的心血管疾病。近年来的生物材料水凝胶高度模仿细胞外基质,具备良好的生物相容性、低免疫原性、良好的生物降解性以及多功能特性,在心肌梗死治疗中展现出巨大潜力。水凝胶不仅能够为受损心肌提供机械支撑,减轻病理性重塑,还凭借其多孔结构成为理想的药物递送载体,可实现局部递送及缓释。多糖、多肽、蛋白质、脱细胞外基质及合成聚合物等不同基质构建的水凝胶在生物相容性、力学性能及药物递送能力方面各具特点,既可为组织再生提供支撑,也能实现多类型药物的靶向释放,满足心肌修复中多样化的治疗需求。心肌梗死损伤微环境中的低pH值、特异性酶表达及活性氧水平等信号可触发水凝胶的响应性药物释放,声、光、磁等外部物理刺激亦可作为调控手段实现对药物释放的精准控制,从而提高药物疗效并降低全身副作用。本文综述了水凝胶药物递送治疗心肌梗死应用中的研究进展,重点探讨了不同水凝胶材料在心肌修复应用中的特点及优势,并结合心脏损伤微环境分析了水凝胶响应性药物释放特征,为相关研究提供参考。



[关键词] 心肌梗死;水凝胶;药物递送系统;刺激响应材料;综述

[中图分类号] R541;R318;R943 **[文献标志码]** A

Advances in hydrogel drug delivery systems for myocardial infarction treatment

YANG Jia^{1,2}, ZHOU Zheng^{2,3}, XIE Xiaohong^{2,3}, YE Mingzhou^{2,3} (1. Department of Chemistry,

收稿日期(Received):2025-01-27 修改返回日期(Revised):2025-06-25 接受日期(Accepted):2025-06-30 网络预发表日期(Online):2025-07-17

基金项目(Funding):国家自然科学基金(82272140);苏州市重大创新团队(ZXT2022007);江苏省前沿引领技术基础研究重大项目(BK20232046);苏州市类器官与精准治疗重点实验室(SZS2023006)

第一作者(First author):杨 佳,硕士研究生,主要从事水凝胶治疗心肌梗死研究;E-mail:jyang2023@sinano.ac.cn; ORCID:0009-0003-0124-8067

通信作者(Corresponding author):叶明舟,研究员,博士生导师,主要从事纳米药物在肿瘤和感染性疾病免疫治疗领域的研究;E-mail:mzye2021@sinano.ac.cn;ORCID:0000-0002-4405-5324

College of Sciences, Shanghai University, Shanghai 200444, China; 2. Division of Nanobiomedicine, Suzhou Institute of Nano-Tech and Nano-Bionics, Chinese Academy of Sciences, Suzhou 215123, Jiangsu Province, China; 3. School of Nano-Technology and Nano-Bionics, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

Corresponding author: YE Mingzhou, E-mail: mzye2021@sinano.ac.cn, ORCID: 0000-0002-4405-5324

[**Abstract**] Myocardial infarction is a cardiovascular disease with high morbidity and mortality rates. Hydrogel biomaterials mimicking the extracellular matrix have recently been shown to demonstrate excellent biocompatibility, low immunogenicity, favorable biodegradability, and multifunctionality, showcasing significant potential for treatment of myocardial infarction. Hydrogels can provide mechanical support to the damaged myocardium, alleviating pathological remodeling. Moreover, their porous structure makes them ideal carriers for localized and sustained drug delivery. Hydrogels derived from various matrices—including polysaccharides, polypeptides, proteins, decellularized extracellular matrix, and synthetic polymers—exhibit distinct properties in terms of biocompatibility, mechanical performance, and drug delivery capacity. These hydrogels support tissue regeneration and enable targeted release of diverse therapeutics, meeting the various therapeutic demands for myocardial repair. In the infarcted myocardial microenvironment, endogenous signals such as low pH, specific enzyme expression, and elevated levels of reactive oxygen species can trigger responsive drug release from hydrogels, while external physical stimuli—such as ultrasound, light, and magnetic fields—can also be employed to precisely control the release process, thereby enhancing therapeutic efficacy and reducing systemic side effects. This review summarizes recent advances in hydrogel-based drug delivery systems for treatment of myocardial infarction, focusing particularly on the characteristics and advantages of different hydrogel materials for myocardial repair. Furthermore, the responsive drug release behavior of hydrogels is analyzed in the context of the cardiac injury microenvironment, providing a reference for future research.

[**Key words**] Myocardial infarction; Hydrogel; Drug delivery system; Stimuli-responsive materials; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2025, 54(4): 455-468.]

[**缩略语**] 脱细胞外基质(decellularized extracellular matrix, dECM); 转化生长因子(transforming growth factor, TGF); 表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG); 4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧自由基(4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl, TEMPOL); 食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA); 聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG); 分化抗原(cluster of differentiation, CD); 聚乳酸-羟基乙酸共聚[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]; 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP); 微RNA(micro RNA, miRNA, miR); 4-氧代-1,4-二氢-1,10-菲咯啉-3-羧酸(1,4-dihydrophenanthroline-4-one-3-carboxylic acid, DPCA); 组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase,

TIMP);重组TIMP(recombinant TIMP,rTIMP);经导管心内膜藻酸盐水凝胶植入术(transcatheter endocardial alginate hydrogel implantation,TEAi)

心肌梗死是一种高发病率和病死率的心血管疾病,其病程复杂,缺血后涉及炎症、纤维化及心力衰竭等多个阶段^[1]。早期心肌缺血导致心肌供氧不足和活性氧积累,引发大量心肌细胞死亡;中期炎症反应伴随免疫细胞浸润,加剧组织损伤;晚期则以成纤维细胞过度活化和纤维化疤痕形成为主要特征,导致心肌功能丧失和心室病理性重塑^[2]。鉴于心肌梗死复杂的病理进程,治疗策略需多靶点综合干预,如抗凋亡、抗纤维化、炎症稳态调控、血管生成、重建电传导等。目前,心肌梗死的治疗主要有心脏移植、细胞疗法和药物治疗等。心脏移植受限于供体器官短缺、术后感染及排斥反应等^[3]。细胞疗法可利用间充质干细胞或诱导多能干细胞等,通过旁分泌作用或直接分化为心肌细胞修复受损组织,实现心肌梗死的治疗^[4]。然而,恶劣的心肌微环境限制了移植细胞的归巢效率和局部驻留时间,阻碍了细胞疗法的应用^[5]。药物治疗则在生物利用度、靶向递送效率以及全身毒性等方面仍存在诸多挑战^[6]。

近年来,基于生物材料的药物递送系统用于修复受损心肌的策略逐渐成为研究热点。水凝胶作为一种三维高亲水性生物材料,因其高度模拟天然细胞外基质的特性,在心肌修复领域展现出广阔前景^[7]。水凝胶不仅具有优异的生物相容性、低免疫原性、良好的生物降解性,还能够为受损心肌提供机械支撑,有效减少梗死面积和左心室扩张,缓解心室病理性重塑^[8]。此外,水凝胶可以结合导电材料,重建心肌电传导^[9]。水凝胶的多孔结构使其成为理想的药物载体,可实现药物、多肽、蛋白和核酸等的局部递送和缓释,从而显著提高药物治疗效果并最大程度减少不良反应^[10]。水凝胶给药方式灵活,可通过微创植入或注射减轻手术创伤,并凭借自身黏弹性与心肌组织良好结合。本文综述了不同基质水凝胶在心肌梗死治疗中的研究进展,分析了其在药物递送和释放过程中的响应特性,为其临床转化提供参考。

1 用于心肌梗死治疗水凝胶的基质材料选择

水凝胶材料通过力学支撑、促进组织修复、递送药物和调节炎症反应等改善心肌再生和心

脏功能,在心肌梗死疾病治疗中展现出巨大的应用潜力^[6]。不同基质的水凝胶具有独特的性质和用途。多糖和蛋白质模仿天然细胞外基质,有利于心肌细胞浸润和组织再生;多肽水凝胶具有优异的可注射性、自愈性和黏弹性,适应心脏动态环境;dECM保留天然细胞外基质的结构和功能,可促进心肌细胞增殖并减少纤维化;合成聚合物具有可精确调控的物理化学特性,适合构建稳定的心脏修复支架;混合水凝胶结合多种材料的优势,展现出更优异的机械性能和修复能力。这些不同类型的水凝胶各具特点,为心肌梗死治疗和组织再生提供了多样化的解决方案。

1.1 多糖水凝胶

多糖是通过糖苷键连接的糖链,因来源广泛、免疫原性低、生物相容性好、易生物降解等特性而备受关注^[11]。常见的多糖包括微生物来源的普鲁兰多糖和葡聚糖、藻类来源的藻酸盐、动物来源的壳聚糖和透明质酸,以及植物来源的淀粉和纤维素等^[12]。多糖骨架上丰富的活性基团(如羟基、氨基、羧基)使其易于化学修饰,便于与药物结合或实现功能化改性^[13]。多糖水凝胶具有与细胞外基质类似的孔隙率、机械强度和黏弹性,有助于细胞浸润和附着,促进组织再生^[14]。此外,多糖水凝胶的高吸水性有利于药物溶解,实现药物控释,避免药物在抵达靶点前降解或失活^[15]。并且,部分多糖具有抗菌、抗病毒、抗氧化、抗癌、免疫调节、抗凝血等生物活性,从而在心肌梗死治疗中发挥独特的作用^[16-21]。

透明质酸是一种高分子量糖胺聚糖,具有高黏度和黏弹性,是心脏组织工程的理想候选材料,其易于化学修饰的特性有助于设计功能化水凝胶^[14]。例如,一种基于透明质酸的可注射水凝胶系统可同时负载生物活性肽和纳米包载的TGF- β 受体抑制剂,注射到梗死区域后可实现持续的药物释放,9 d内释放约84.59%的药物分子,有效促进血管生成并抑制成纤维细胞活化,减缓心脏病理性重塑^[22]。Qian等^[23]报道了一种基于海藻酸盐和透明质酸的水凝胶系统并加入富含血小板的纤维蛋白。其中,海藻酸盐提供了可注射性和适宜的机械性能,透明质酸则能促进左心

室重构和血管生成。结果显示该系统能持续释放生长因子,进一步促进组织修复,并取得良好的治疗效果。昆布多糖因其免疫调节功能用于心肌修复^[24]。Zhang等^[25]提出了一种心肌内注射水凝胶联合心包粘连水凝胶补片的治疗策略,用于基因、离子及一氧化氮的递送。该可注射水凝胶由透明质酸与昆布多糖交联形成并负载环状RNA脂质体和掺杂二氧化硅纳米粒,在大鼠心肌梗死模型中可调节巨噬细胞极化、抑制心肌细胞凋亡并促进血管生成。壳聚糖是一种天然阳离子线性多糖,可在人体内被溶菌酶降解,具有良好的生物相容性和可降解性^[26]。壳聚糖分子中存在未结合的氨基和羟基,具有一定的抗氧化活性。Wang等^[27]利用壳聚糖水凝胶递送装载EGCG的介孔聚多巴胺纳米粒,可有效清除活性氧,抑制心肌细胞凋亡。

尽管多糖水凝胶具有多种优点,但机械强度不高、稳定性较差等问题限制了其在组织工程和药物递送中的应用。为改善这一局限性,多糖水凝胶通常需要与其他聚合物结合使用,如下文提及的蛋白、合成聚合物等。此外,有研究表明多糖分子中 α -糖苷键的位置对其机械性能和生物特性影响显著^[13],这一发现为开发更适用于生物医学应用的多糖基水凝胶提供了理论依据。

1.2 多肽水凝胶

多肽水凝胶由短肽通过非共价键自组装交联形成,具有免疫原性低、易生物降解等特性^[28]。非共价键作用赋予多肽水凝胶剪切稀化和恢复能力,表现出优异的可注射性、自愈性和黏弹性^[29-30]。多肽水凝胶在注射后可通过超分子相互作用在数秒内快速自组装成原位水凝胶^[31],这一特性使其能够精准递送至病理区域,适应不规则受损组织的形态并与周围组织紧密结合。同时,多肽水凝胶因其自愈性和黏弹性能适应心脏动态环境,在心脏收缩和舒张过程中存储和耗散能量,并在反复机械应力作用下保持结构和功能完整性^[32]。

Zhan等^[9]结合导电聚吡咯和多组分共组装肽,构建了一种可注射导电水凝胶,并通过共价键偶联抗氧化剂TEMPOL,有效清除活性氧,减少细胞凋亡,从而显著减少纤维化面积。Chen等^[33]构建了一种模仿弹性蛋白特性的自修复肽水凝胶并负载包裹丹酚酸B的聚多巴胺纳米粒。该

系统具有优异的生物相容性和流变学特性,适用于心肌内注射;其自修复特性能够防止由于心脏组织持续运动导致的水凝胶结构崩坏,避免了药物突发释放——丹酚酸B在水凝胶中可稳定释放长达20 d。此外,Hu等^[34]使用可注射血管生成素-1肽热敏水凝胶递送间充质干细胞外泌体,增强了外泌体在内皮细胞中的滞留能力,协同促进血管生成及成熟,并显示出抗细胞凋亡的功能。Wang等^[35]则构建了一种两亲性超分子多肽水凝胶(NapFFY)用于递送细胞渗透性肽V1-Cal,自组装使该多肽水凝胶具备高机械强度,V1-Cal可持续释放2周以上。上述研究表明,多肽水凝胶在递送多肽药物方面具有独特优势,能够显著延长多肽药物的半衰期并增强其治疗效果。

然而,基于物理交联的多肽水凝胶在机械性能和降解速度方面存在一定局限性。可通过优化多肽分子结构设计,精确调控非共价相互作用(如氢键、疏水作用和静电作用),开发机械性能更优的智能化水凝胶。此外,将多肽水凝胶与多糖、合成聚合物或碳纳米材料等其他生物材料结合,通过复合改性策略增强其力学性能,同时保留其动态超分子特性,也是未来研究的重要方向。

1.3 蛋白质水凝胶

天然蛋白质能够模仿天然细胞外基质的结构和组成,为心肌细胞提供适宜的微环境。同时天然蛋白质具有识别特定肽序列的能力,能够响应外部刺激^[36],并被细胞表面受体识别,介导生化信号传导^[37],从而促进心肌细胞的存活和功能恢复。胶原蛋白是细胞外基质的关键成分,具有低炎症反应、优良的生物相容性和可生物降解特性^[38]。Xu等^[39]利用胶原蛋白水凝胶装载金属-多酚纳米酶,实现了纳米酶的局部稳定释放,72 h内的释放率可达32.43%。在大鼠心肌梗死模型中,胶原蛋白水凝胶与金属-多酚纳米酶的协同作用显著减少了胶原蛋白沉积,降低细胞凋亡水平并调节了炎症反应。酪蛋白是一种能够与金属离子强相互作用的天然蛋白,表现出优异的生物相容性和较长的降解周期。Hong等^[40]开发了一种负载铜离子的酪蛋白微凝胶,负载量高达0.64 $\mu\text{mol}/\text{mg}$,可实现铜离子缓释(4周时释放量仅10%)。酪蛋白微凝胶通过局部补充铜离子维持心肌梗死后代谢稳态和线粒体功能,同时抑制成纤维细胞过度

激活并促进血管生成,显著减少心脏纤维化。

除了天然蛋白质,合成蛋白质因其可重复性和定制化特性,也在工程化水凝胶开发中广泛应用^[41]。Jiang等^[42]制备了一种基于双层重组蛋白凝胶的微创水凝胶贴片,由可自组装的亮氨酸拉链蛋白和黏附性优异的贻贝蛋白组成,负载抗纤维化药物重组人卵泡抑素样蛋白1。该水凝胶能够在心脏表面稳定黏附超过30 min,其黏合强度和杨氏模量均优于美国FDA已批准的水凝胶材料,在体内表现出良好的生物降解性,且未引发额外的炎症反应。研究表明,该水凝胶贴片在两种心肌损伤模型中能有效止血并减少纤维化。

目前,蛋白质水凝胶中的蛋白质多来源于动物,这些材料在生物相容性方面具有优势,但也存在潜在的免疫风险。因此,一些研究使用重组蛋白技术复制人天然胶原蛋白的肽序列以降低免疫反应风险^[43]。近年来,随着生物工程技术的不断成熟,研究者们更易操控蛋白的序列和结构,乃至通过蛋白融合实现新的功能,大大拓宽了蛋白质水凝胶的应用场景,实现定制化、功能化应用^[44-46]。随着蛋白质工程的不断进步,开发具有生物识别功能的工程化蛋白质水凝胶将成为未来的研究方向。

1.4 dECM水凝胶

dECM水凝胶是一种天然生物材料,通过去除细胞成分有效防止免疫排斥反应,同时保留了其原有的细胞外基质结构和功能^[47-48]。dECM水凝胶成分包括胶原蛋白、弹性蛋白、糖胺聚糖等重要的生物大分子,这些成分共同发挥细胞支撑、信号传递以及生长促进等作用^[49-50]。经过处理后的dECM水凝胶可以转化为在生理温度下凝胶化的溶液,具备良好的可注射性和生理温度响应性^[49]。dECM水凝胶能够有效承载生物活性分子和治疗细胞,并展现出良好的生物相容性和长效释放特性^[51-53]。在心脏修复方面,dECM水凝胶能模拟心脏组织的天然微环境,促进心肌细胞存活和功能恢复,作为理想材料广泛应用于心肌梗死治疗。

Wang等^[54]报道了一种基于心脏来源的dECM水凝胶平台,在生理条件下能够自行凝胶化,具备良好的可注射性和温敏性,可用于递送载有秋水仙碱的纳米药物。该研究显示,水凝胶递送的秋水仙碱在第1至8天迅速释放,随后在第9至

14天持续缓慢释放,通过抑制与炎症和纤维化相关的信号通路显著改善了小鼠心肌梗死后的心脏修复过程。Wu等^[55]开发了一种基于猪心脏来源dECM的可注射水凝胶平台,并用于负载基质衍生因子1,将其注射至心肌梗死区域后能够有效促进血管生成、抑制纤维化,显著改善心脏功能。Wang等^[56]将dECM水凝胶与包载姜黄素的外泌体混合,不仅增强了姜黄素的溶解度和生物利用度,还有效促进外泌体保留;将其注射至心肌梗死小鼠心脏中,能显著减少受损区域的胶原蛋白沉积,减轻纤维化,缩小梗死面积,并改善心脏功能。

尽管dECM水凝胶能有效模拟天然微环境,并具备支持细胞黏附、增殖、分化及促进组织修复的功能,但dECM的生产工艺复杂,批次间差异显著,影响了其大规模生产的稳定性和一致性。此外,dECM水凝胶的免疫原性风险还须通过严格的临床试验进行验证。

1.5 合成聚合物水凝胶

合成聚合物水凝胶具有可精确调控的物理化学特性,包括机械强度、降解速率和孔隙结构和凝胶速率等。许多合成聚合物水凝胶具有较强的力学性能,植入心脏后能够提供稳定的力学支撑。PEG、聚乙烯醇、聚丙烯酰胺等常见合成聚合物不仅具有良好的生物相容性,还可以通过共价偶联或共组装方法递送药物,表现出可控的药物释放特性。

PEG是一种亲水聚合物,具有良好的生物相容性、低免疫原性和低毒性,已被美国FDA批准用于生物医学领域^[57]。多臂PEG具有星形结构和可修饰的端基,能通过分子间交联形成稳定的三维网络,是一种理想的水凝胶构建材料。Tan等^[58]设计了一种由 γ -聚谷氨酸和四臂PEG交联形成的水凝胶,用于装载靶向线粒体的抗氧化剂米托蒽醌甲磺酸盐。该水凝胶通过酚醛羟基和氨基的相互作用,表现出优异的黏附性能,能够稳定附着于心肌表面。Sayegh等^[59]开发了一种负载腺苷酶CD39和CD73的PEG水凝胶,将促炎和促血栓形成的磷酸化腺持续转化为腺苷,抑制心肌缺血再灌注损伤后心脏的早期免疫过度激活,能长期改善心脏功能。体内研究结果显示,未结合水凝胶的CD39和CD73可迅速从注射区域扩散,而PEG水凝胶显著增加了酶的局部滞留

和稳定性。聚乙烯醇也是一种已获得美国FDA批准的聚合物材料。Wang等^[60]使用聚乙烯醇和硼酸交联剂开发了一种活性氧响应性水凝胶递送系统,用于负载靶向IL-1 β 的纳米抗体。该体系展现出优异的生物相容性,能显著延长纳米抗体在心包腔的滞留时间,促进巨噬细胞向M2型抗炎表型极化,并有效抑制心肌细胞凋亡。Shen等^[61]报道了一种以表面功能化姜黄素纳米粒为交联剂构建的聚丙烯酰胺水凝胶,纳米粒改善了凝胶网络的均匀性,延长了姜黄素的释放时间,并表现出调节炎症微环境、促进血管生成以及增强机械稳健性的优势,尤其适合心脏动态环境的应用。

一些合成聚合物表现出温度响应性,在低温下保持液体以装载药物,注射到体内后迅速固化,实现了可注射应用。如有研究报道了一种PLGA-PEG-PLGA热敏水凝胶系统,可在35℃环境发生溶胶-凝胶转变,而在37℃环境保持凝胶状态^[62]。该系统包载抗炎药物秋水仙碱后,前12 h内可爆发式释放21%的秋水仙碱,随后在8 d内持续释放超过90%的秋水仙碱。Wang等^[63]采用热敏水凝胶Pluronic® F-127递送抗炎药物雷公藤内酯,显著减少了其全身给药引发的肝肾毒性,同时实现了在心肌区域药物的稳定释放,抗炎效果可持续28 d。此外,一些新型聚合物水凝胶因其独特的功能设计在心肌修复中展现出潜力。如Yang等^[64]使用热敏聚合物聚丙二醇和PEG制备了一种含硒聚合物水凝胶,硒元素可以抑制炎症和纤维化,显著改善左心室重塑。

尽管合成聚合物水凝胶在结构设计和功能调控方面展现出优势,但聚合反应中残留的引发剂及交联剂具有潜在毒性,可能引发局部炎症或细胞毒性反应,从而影响组织修复效果^[65-66]。此外,某些聚合物水凝胶的降解速率较慢,或其降解产物在体内的代谢途径不明,可能导致组织滞留、免疫反应或生物蓄积^[67]。因此,须在临床试验中重点评估合成聚合物水凝胶的毒性、降解特性,或通过天然聚合物的复合,提升其生物相容性、可控降解性和生物安全性。

1.6 混合水凝胶

混合水凝胶通过结合多种材料的优势,克服了单一材料的局限性,展现出优异的性能、可注射性和多功能修复能力。Zhao等^[68]设计了一种

胶原蛋白和岩藻多糖复合水凝胶,用于递送包载依那普利和丹酚酸B的纳米粒,结果显示依那普利在受损心肌局部缓慢释放,72 h后释放率达52.94%。胶原蛋白作为细胞外基质的主要成分,可为受损心肌提供支持性的微环境,同时增强药物治疗的稳定性和效果;岩藻多糖显著增强了胶原蛋白水凝胶的机械强度、可注射性及抗凝血特性,并通过诱导巨噬细胞分泌内源性血管内皮细胞生长因子促进血管生成,降低了血栓形成的风险。功能化水凝胶还能通过引入多种智能响应机制,进一步增强治疗效果并丰富其应用领域。Chen等^[69]制备了一种苯硼酸功能化的超支化PEG与透明质酸形成的原位水凝胶用于黄芪甲苷IV的缓释递送,前三天仅释放15.2%黄芪甲苷IV纳米粒。Wang等^[70]通过具有多端基丙烯酸酯的超支化活性氧敏感大分子单体与透明质酸交联,构建了一种装载丹参酮IIA@聚多巴胺纳米粒的可注射水凝胶。水凝胶注射到梗死心脏后第1天,丹参酮IIA浓度迅速升高至近60 $\mu\text{g/mL}$,并在随后的一周内持续释放。此外,结合热敏特性的混合水凝胶在药物递送领域也表现出显著优势。Zhang等^[71]设计了一种基于Pluronic® F-127和角蛋白的水凝胶系统用于递送硫化氢。其中,角蛋白与4-氨基苯并硫酰胺小分子偶联后作为硫化氢供体,热敏Pluronic® F-127赋予水凝胶可注射性和黏附性。该系统提高了硫化氢释放的稳定性并延长其释放周期,有效抑制氧化应激和炎症反应。

综上,水凝胶基质的选择必须综合考虑药物的特性、递送需求以及期望的释放特性。多糖水凝胶可以通过化学修饰和药物交联增强药物负载能力,实现稳定、持续的药物释放,适用于需要快速降解和较短释放周期的药物;多肽或蛋白质水凝胶能通过自组装或物理吸附等方式负载生物大分子药物,具有较高的生物亲和力,在生物大分子药物如多肽和蛋白质的靶向递送中具有独特优势;dECM水凝胶保留了天然细胞外基质的生物活性成分,其良好的可注射性和温敏性有助于药物负载和递送;合成聚合物水凝胶具有较高的机械强度和可调的物理化学性质,通过调整聚合物结构可以精确控制水凝胶的孔隙度、交联度及亲水性,优化药物的负载能力和释放特性,适合长效释放和高负载药物的递送。此外,混合

水凝胶能够结合各类材料的优势,在机械性能、生物相容性及药物释放之间实现更优的平衡,拓展其在多种药物递送需求下的应用潜力。结合药物的类型和治疗目标,合理选择水凝胶基质对于实现理想的药物递送效果至关重要。

2 水凝胶药物控释响应机制

在心肌梗死的初期炎症阶段,心肌细胞大量死亡引发了活性氧爆发,同时无氧呼吸导致局部pH值显著降低,并伴随MMP的持续过度表达,加速细胞外基质降解。这三大特征共同构成了心肌梗死后的典型炎症微环境。针对上述特异性病理特征,设计智能响应性水凝胶在心肌梗死后的心脏组织修复中展示巨大潜力,其疗效通常优于传统的无响应性水凝胶^[72]。如图1所示,此类水凝胶能够在微环境刺激下实现药物的定向释放,从而增强治疗的时效性和靶向性。此外,还有一些研究利用能抵达深层组织的光、超声等物理刺激实现药物控释,具有无创性和可控性等优势^[73-75]。

2.1 pH响应机制

在心肌梗死发病初期,冠状动脉闭塞导致血流中断,局部二氧化碳浓度迅速增加,外部pH值从7.4迅速下降到5.9^[76]。此外,心肌细胞氧供和营养底物供应骤然终止,迫使细胞能量代谢从线粒体氧化磷酸化为主转变为以无氧糖酵解为主^[77]。这一代谢转换导致糖酵解通量激增,细胞内乳酸和质子氢离子大量积聚,在缺血发生数分钟内即可使细胞质pH值迅速降至7.0以下^[78]。

为应对细胞内酸中毒,心肌细胞激活肌膜上的钠离子/氢离子交换体通过电中性交换方式调节细胞内pH值^[78]。然而,在持续缺血条件下,这种代偿机制反而导致细胞内钠离子超载,继而通过钠离子/钙离子交换引发钙离子超载,形成恶性循环^[78]。持续的糖酵解产氢离子作用与离子稳态失衡共同导致心肌梗死区微环境呈酸性(pH<6.8)^[79]。这种酸性微环境可触发水凝胶中的pH响应键,实现药物持续可控释放,降低全身毒性,提高治疗效果^[80]。

一种基于右旋糖酐醛和明胶的黏附性水凝胶贴片可通过亚胺键将抗炎蛋白ANGPTL4与水凝胶结合,避免了蛋白质在短时间内爆发性释放,实现了其在心肌梗死区域的局部缓释^[81]。类似地,利用亚胺键将装载促血管生成治疗核酸miR-21-5p的功能化介孔二氧化硅纳米粒固定于可注射水凝胶中,实现被局部酸性微环境触发的持续性核酸递送^[82]。该复合材料在pH 6.8环境,7 d内释放约75%的miRNA;而在pH 7.4环境,7 d仅释放约6%。除亚胺键外,硼酸酯键也具备良好的pH响应性。Zhang等^[83]采用透明质酸设计了一种由可逆亚胺和硼酸酯键交联的pH/活性氧双响应可注射水凝胶,封装由线粒体靶向肽和免疫抑制剂环孢菌素A自组装形成的纳米胶束。该研究显示,环孢菌素在损伤微环境的酸性和氧化条件下响应释放,避免了全身给药引起的肝肾毒性。水凝胶不仅表现出优异的活性氧清除能力,还通过抑制线粒体介导的细胞凋亡显著恢复线粒体和心脏功能。

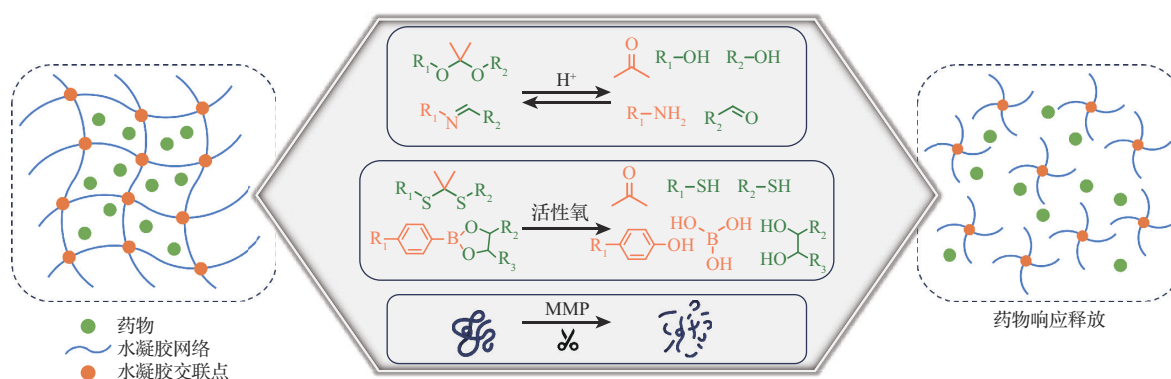


图1 水凝胶响应微环境释放药物的分子机制
pH响应水凝胶常引入缩酮键或亚胺键,前者在低pH条件下水解生成酮类和醇类,后者则生成酮类和胺类;活性氧响应水凝胶含有硫醚或苯硼酸酯结构,前者在氧化条件下断裂生成酮和硫醇,后者则生成苯酚和邻二醇;基质金属蛋白酶(MMP)响应水凝胶则引入可被其特异性剪切的肽序列,在酶促作用下实现结构降解和药物释放。

图1 水凝胶响应微环境释放药物的分子机制

Figure 1 Molecular mechanisms of hydrogel drug release in response to microenvironment

2.2 活性氧响应机制

在细胞应激的病理条件下,细胞内钙稳态破坏,胞浆钙浓度异常升高并诱发线粒体钙超载,破坏质子梯度和呼吸链,产生大量氧自由基活性氧诱导心肌细胞死亡^[84-85]。因此,减轻氧化应激对于改善心脏功能和治疗心肌梗死至关重要。基于活性氧响应的水凝胶不仅能够精准触发药物释放,还能有效清除活性氧,抑制炎症反应、保护心脏功能并促进血管生成。

Zheng等^[86]开发了一种基于明胶和PEG的活性氧响应性可注射水凝胶,封装负载促血管生成分子鞘氨醇-1-磷酸和线粒体靶向抗氧化剂SS-31的脂质体纳米粒。该水凝胶通过活性氧敏感的硫酮缩醛键交联,可在梗死区响应并消耗过量活性氧,释放脂质体纳米粒,进一步清除过量活性氧,改善线粒体功能障碍,同时促进新生血管形成。除硫酮缩醛键外,二硫键也是一种典型的活性氧响应化学键。Qiu等^[87]通过透明质酸和明胶开发了一种负载导电黑磷纳米片的可注射水凝胶,水凝胶通过活性氧敏感的二硫键交联,能够在高浓度活性氧的环境中分解,保护黑磷纳米片免受降解,同时保持良好的导电性能,促进梗死区域的血管化和心肌组织修复。

2.3 酶响应机制

心肌梗死后,某些酶类如MMP等可在损伤区域迅速激活并持续高表达,成为水凝胶响应的重要信号^[88]。MMP是一类由25种蛋白水解酶组成的家族,参与细胞外基质重塑和炎症信号调控^[89]。心肌梗死诱发活性氧爆发和剧烈炎症反应,显著增强MMP-2和MMP-9的表达及活性^[90]。其中,促炎性细胞因子诱导产生的过氧亚硝酸盐可促进MMP-2与谷胱甘肽结合,从而激活其水解心肌细胞内收缩相关蛋白的功能^[91]。另外,中性粒细胞和巨噬细胞等炎症细胞在趋化因子的作用下大量浸润梗死区域,释放MMP-9并降解细胞外基质,介导组织重塑过程^[92-93]。为避免MMP抑制剂全身给药的脱靶效应,研究者开发了基于水凝胶的局部递送策略,可以在心肌梗死区域递送MMP抑制剂,促进肌成纤维细胞增殖,有效阻断不良重塑^[94]。此外,MMP过表达也成为设计针对心肌梗死的智能响应性治疗水凝胶的重要靶点。

Wei等^[95]构建了一种MMP-2响应性可降解

多功能导电水凝胶,该水凝胶通过MMP敏感肽和聚多巴胺包覆的DPCA纳米粒作为双重交联剂,并掺入四苯胺赋予其导电性,同时实现对缺氧诱导因子-1 α 的稳定递送。该研究表明,添加MMP-2可以加速水凝胶中药物释放,48 h释放率达50%。Chen等^[88]设计了一种通过MMP-2/MMP-9敏感肽链和点击反应交联的PEG水凝胶,递送复合基因纳米载体。该水凝胶在心肌梗死区域响应高度表达的MMP-2/MMP-9,通过自身降解触发基因纳米载体持续释放,抑制心脏细胞外基质降解。除了通过水凝胶降解消耗过量MMP,递送MMP抑制因子可增强MMP抑制。Purcell等^[94]使用透明质酸和硫酸葡聚糖设计了一种可注射水凝胶,递送MMP的重组组织抑制因子rTIMP-3。rTIMP-3通过静电相互作用被稳固地封装于水凝胶中,并随着水凝胶在活性MMP介导的降解下逐步释放。该设计显著降低了MMP活性,抑制了左心室不良重塑,恢复了心肌梗死区域MMP/TIMP之间的动态平衡。

2.4 物理响应机制

除化学响应性水凝胶外,声、光等一些外部物理刺激同样可以控制水凝胶中的药物释放,并且具有更高的时空控制精准度,以及非侵入性的优点,在心肌梗死治疗中展现出巨大潜力。这些物理刺激须具备穿透深层组织的能力,能够在不损伤健康组织的前提下,精确激活心肌损伤区域内水凝胶的药物释放。

Wang等^[74]开发了一种负载超声响应性相变纳米液滴的水凝胶体系,血红蛋白作为氧载体封装于纳米液滴中。液滴经超声辐照后发生空化效应而破裂,血红蛋白快速释放,使氧浓度在200 s内持续升高至6 mg/mL。这种超声调控的氧释放策略不仅提高了移植细胞存活率,还促进了梗死组织的新生血管形成。Wang等^[73]提出了一种具有活性氧/超声双响应双层微针系统用于急性心肌梗死治疗。该系统上层采用活性氧敏感性聚乙烯醇交联二氧化铈纳米粒,下层微针装载微纳米反应器,经超声触发级联反应生成一氧化氮。该水凝胶在超声刺激8个周期后仍能持续检测到一氧化氮,发挥促血管生成、抗纤维化及抗血栓等多重治疗效应。Liu等^[75]开发了一种负载上转换蓝藻纳米胶囊的水凝胶用于心肌梗死治疗。该体系在980 nm近红外光激发下,通过上转换纳

米粒发射的可见光驱动蓝藻光合作用释放氧气,抑制巨噬细胞向M1型极化,下调促炎性细胞因子,从而促进心肌损伤修复。

3 水凝胶给药途径

根据给药途径的不同,水凝胶在心肌梗死治疗中的应用可分为手术植入和原位注射。这两种给药途径均能在心脏受损区域发挥重要作用,通过改善局部环境来促进心肌修复。

3.1 手术植入

对于缺乏良好流动性的水凝胶体系,通常需要通过外科手术将预先制备的水凝胶植入心脏受损部位,并稳定固定在目标区域,以实现持续治疗。这类水凝胶往往具有较高的交联密度,不仅能够提供优异的机械强度和结构稳定性,还具备较慢的降解速率,从而延长药物或治疗因子的释放时间^[96-97]。手术植入的主要优势在于其能够将水凝胶精确地定位于心脏损伤区域,直接改善局部组织的微环境,减少心室扩张,并有效抑制心肌纤维化进程。然而,由于其涉及外科手术,因此仍存在创伤、术后感染等风险。微创技术的发展和應用将成为进一步优化手术植入的关键,有望提升治疗效果并减轻患者负担。

3.2 原位注射

原位注射是将水凝胶直接注射至心脏损伤区域,使其在梗死区形成一个持续稳定的药物释放系统。可注射水凝胶通常具有良好的注射性和可控的凝胶化特性,如温敏水凝胶和剪切稀变水凝胶等。温敏水凝胶在低温下呈液态,便于注射,注射后在体温下迅速转化为凝胶状,实现原位成胶^[98]。而剪切变稀水凝胶在受到注射等外力作用时黏度降低、流动性增强,注射后外力解除,其内部结构迅速恢复,重新形成凝胶,实现稳定定位^[99]。与手术植入比较,原位注射具有创伤小、操作简便的优点,更易进入临床试验,具备较大的临床应用前景。原位注射的挑战在于如何确保注射后的水凝胶在心脏受损区域均匀分布并稳定,这对于确保心肌梗死修复效果至关重要。

4 结 语

载药水凝胶在心肌梗死治疗中展现出巨大的应用潜力,不仅能够实现药物的局部稳定释放,还能通过力学支撑减轻心室扩张,同时通过

模拟细胞外基质减轻炎症反应和心肌细胞凋亡,从而抑制心肌纤维化。然而,水凝胶在心肌梗死治疗中的应用目前主要在实验室研究和动物实验阶段。研究多采用大鼠和小鼠等啮齿类动物模型评估生物相容性、药物释放行为及组织修复能力。近年来,部分研究应用猪、猴等大型动物模型,为水凝胶的临床应用提供了更加有力的支撑。这些大型动物模型因其心脏解剖结构以及免疫学和治疗反应与人类高度相似,能够更准确地评估治疗效果和安全性,不仅验证了水凝胶的临床转化可行性,更为后续临床试验的设计和實施提供了重要依据,在推动水凝胶治疗策略向临床转化方面具有不可替代的价值。目前,水凝胶的临床试验主要聚焦于安全性验证及其机械支持对心室重塑的改善作用。如海藻酸盐 Algisyl-LVR(一种钠离子/钙离子-海藻酸盐复合凝胶)可使左心室壁显著增厚,心室壁应力明显降低,有效改善心脏功能^[100-103]。首例人体接受TEAi治疗心力衰竭6个月后,患者心功能显著改善,磁共振成像显示左心室射血分数从16%提升至22%,舒张末期容积指数和收缩末期容积指数均降低^[104],证实了TEAi的安全性和有效性。心肌梗死患者接受注射一种脱细胞猪心肌来源的细胞外基质水凝胶(VentriGel)15~18次后均未出现严重的不良后果^[105]。载细胞胶原蛋白水凝胶治疗慢性缺血性心脏病的随机临床试验结果证实了胶原蛋白水凝胶作为细胞载体的安全性和可行性^[106]。心肌梗死患者的组织修复过程复杂且持久,如何确保水凝胶在此过程中保持稳定性,并根据不同病理阶段动态响应,仍需在临床应用中进一步验证。此外,必须充分考虑水凝胶的生物安全性,特别是其降解产物对组织的潜在影响如长期的免疫反应或细胞毒性。综上所述,尽管水凝胶药物递送系统在心肌梗死治疗中的研究取得了显著进展,但应用于临床仍需克服生物相容性、药物释放精准调控及纳米技术整合等多方面挑战。

本文附加文件见电子版。



志谢 研究得到国家自然科学基金(82272140)、苏州市重大创新团队(ZXT2022007)、江苏省前沿引领技术基础研究重大项目(BK20232046)和苏州市类器官与精准治疗

重点实验室(SZS2023006)支持

Acknowledgements This work was supported by National Natural Science Foundation of China (82272140), Suzhou Major Innovation Team Program (ZXT2022007), Jiangsu Provincial Basic Research Program of Frontier Leading Technologies (BK20232046), and Suzhou Key Laboratory of Organoids and Precision Medicine (SZS2023006)

作者贡献 杨佳、周正、谢夏虹和叶明舟参与论文选题和设计与参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容。所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责。具体见电子版

Author Contributions YANG Jia, ZHOU Zheng, XIE Xiahong and YE Mingzhou participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究未生成任何新数据集,所有分析数据均已公开,并已在文中明确标引

Data Availability This study did not generate any new datasets, all data analyzed are publicly available, and have been properly cited

医学伦理 研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

- [1] REED G W, ROSSI J E, CANNON C P. Acute myocardial infarction[J]. *Lancet*, 2017, 389(10065): 197-210.
- [2] SONG L, JIA K, YANG F, et al. Advanced nanomedicine approaches for myocardial infarction treatment[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 6399-6425.
- [3] ASHTARI K, NAZARI H, KO H, et al. Electrically conductive nanomaterials for cardiac tissue engineering[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 144: 162-179.
- [4] YAN W, XIA Y, ZHAO H, et al. Stem cell-based therapy in cardiac repair after myocardial infarction: promise, challenges, and future directions[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2024, 188: 1-14.
- [5] WU R, HU X, WANG J A. Concise review: optimized strategies for stem cell-based therapy in myocardial repair: clinical translatability and potential limitation[J]. *Stem Cells*, 2018, 36(4): 482-500.
- [6] ZHENG Z, TAN Y, LI Y, et al. Biotherapeutic-loaded injectable hydrogels as a synergistic strategy to support myocardial repair after myocardial infarction[J]. *J Control Release*, 2021, 335: 216-236.
- [7] CAO Y, FAN R, ZHU K, et al. Advances in functionalized hydrogels in the treatment of myocardial infarction and drug-delivery strategies[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(37): 48880-48894.
- [8] LI Z, LI Q, CAO W, et al. A strongly robust chitosan-based programmed control functional hydrogel improved mitochondrial function and pro-vascularization for adaptive repair of myocardial infarction[J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34(16): 2312631.
- [9] ZHAN J, LIAO X, FAN X, et al. An injectable and conductive TEMPOL/polypyrrole integrated peptide co-assembly hydrogel promotes functional maturation of cardiomyocytes for myocardial infarction repair[J]. *Compos Part B Eng*, 2022, 236: 109794.
- [10] WANG K, YAO S Y, WANG Z, et al. A sequential dual functional supramolecular hydrogel with promoted drug release to scavenge ROS and stabilize HIF-1 α for myocardial infarction treatment[J/OL]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(6): e2302940.
- [11] WU Q, HU Y, YU B, et al. Polysaccharide-based tumor microenvironment-responsive drug delivery systems for cancer therapy[J]. *J Control Release*, 2023, 362: 19-43.
- [12] PUSHMALAR J, VEERAMACHINENI A K, OWH C, et al. Biodegradable polysaccharides for controlled drug delivery[J]. *ChemPlusChem*, 2016, 81(6): 504-514.
- [13] RUMON M M H, AKIB A A, SARKAR S D, et al. Polysaccharide-based hydrogels for advanced biomedical engineering applications[J]. *ACS Polym Au*, 2024, 4(6): 463-486.
- [14] RAKSHIT P, GIRI T K, MUKHERJEE K. Progresses and perspectives on natural polysaccharide based hydrogels for repair of infarcted myocardium[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 269(Pt 2): 132213.
- [15] BERRADI A, AZIZ F, ACHABY M E, et al. A comprehensive review of polysaccharide-based hydrogels as promising biomaterials[J]. *Polymers*, 2023, 15(13): 2908.
- [16] ZAMBONI F, WONG C K, COLLINS M N. Hyaluronic acid association with bacterial, fungal and viral infections: can hyaluronic acid be used as an antimicrobial polymer for biomedical and pharmaceutical applications?[J]. *Bioact Mater*, 2022, 19: 458-473.
- [17] SERRANO-ARCA A, FERRANDIS-MONTESINOS

- M, WANG R. Antiviral properties of alginate-based biomaterials: promising antiviral agents against SARS-CoV-2[J]. **ACS Appl Bio Mater**, 2021, 4(8): 5897-5907.
- [18] SELLIMI S, YOUNES I, AYED H B, et al. Structural, physicochemical and antioxidant properties of sodium alginate isolated from a Tunisian brown seaweed[J]. **Int J Biol Macromol**, 2015, 72: 1358-1367.
- [19] LIN Y, QI X, LIU H, et al. The anti-cancer effects of fucoidan: a review of both *in vivo* and *in vitro* investigations[J]. **Cancer Cell Int**, 2020, 20: 154.
- [20] APOSTOLOVA E, LUKOVA P, BALDZHEVA A, et al. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of fucoidan: a review[J]. **Polymers**, 2020, 12(10): 2338.
- [21] WANG Z M, LI L, ZHENG B S, et al. Preparation and anticoagulation activity of sodium cellulose sulfate[J]. **Int J Biol Macromol**, 2007, 41(4): 376-382.
- [22] WANG Z, HU C, ZHANG W, et al. An injectable ECM-like hydrogel with bioactive peptides and RepSox nanoparticles for myocardial infarction treatment[J]. **Chem Eng J**, 2023, 474: 145878.
- [23] QIAN B, YANG Q, WANG M, et al. Encapsulation of lyophilized platelet-rich fibrin in alginate-hyaluronic acid hydrogel as a novel vascularized substitution for myocardial infarction[J]. **Bioact Mater**, 2021, 7: 401-411.
- [24] ZARGARZADEH M, AMARAL A J R, CUSTÓDIO C A, et al. Biomedical applications of laminarin[J]. **Carbohydr Polym**, 2020, 232: 115774.
- [25] ZHANG X, SUN Y, WU T, et al. Combined intramyocardial injectable hydrogel and pericardial adhesive hydrogel patch therapy strategy to achieve gene/ion/gas delivery for improving cardiac function[J]. **Nano Today**, 2023, 50: 101861.
- [26] M WAYS T M, LAU W M, KHUTORYANSKIY V V. Chitosan and its derivatives for application in mucoadhesive drug delivery systems[J]. **Polymers**, 2018, 10(3): 267.
- [27] WANG T, WANG Y, ZHANG Y, et al. Drug-loaded mesoporous polydopamine nanoparticles in chitosan hydrogels enable myocardial infarction repair through ROS scavenging and inhibition of apoptosis[J]. **ACS Appl Mater Interfaces**, 2024, 16(45): 61551-61564.
- [28] WU C, LIAO W, ZHANG Y, et al. Peptide-based supramolecular hydrogels and their biotherapeutic applications[J]. **Biomater Sci**, 2024, 12(19): 4855-4874.
- [29] PRAMANIK B. Short peptide-based smart thixotropic hydrogels[J]. **Gels**, 2022, 8(9): 569.
- [30] OLIVEIRA C B P, GOMES V, FERREIRA P M T, et al. Peptide-based supramolecular hydrogels as drug delivery agents: recent advances[J]. **Gels**, 2022, 8(11): 706.
- [31] ROY A, HAO L, FRANCISCO J, et al. Injectable peptide hydrogels loaded with murine embryonic stem cells relieve ischemia *in vivo* after myocardial infarction[J]. **Biomacromolecules**, 2024, 25(2): 1319-1329.
- [32] STEELE A N, CAI L, TRUONG V N, et al. A novel protein-engineered hepatocyte growth factor analog released via a shear-thinning injectable hydrogel enhances post-infarction ventricular function[J]. **Bio-technol Bioeng**, 2017, 114(10): 2379-2389.
- [33] CHEN R, ZHU C, XU L, et al. An injectable peptide hydrogel with excellent self-healing ability to continuously release salvianolic acid B for myocardial infarction[J]. **Biomaterials**, 2021, 274: 120855.
- [34] HU X, NING X, ZHAO Q, et al. Islet-1 mesenchymal stem cells-derived exosome-incorporated angiogenin-1 hydrogel for enhanced acute myocardial infarction therapy[J]. **ACS Appl Mater Interfaces**, 2022, 14(32): 36289-36303.
- [35] WANG B, WU C, HE S, et al. V1-Cal hydrogelation enhances its effects on ventricular remodeling reduction and cardiac function improvement post myocardial infarction[J]. **Chem Eng J**, 2022, 433(Pt 1): 134450.
- [36] MALIK B, CHAWLA R, KHATKAR S K. Protein hydrogels: a concise review of properties and applications[J]. **Int J Pept Res Ther**, 2023, 29(6): 94.
- [37] MAJID Q A, FRICKER A T R, GREGORY D A, et al. Natural biomaterials for cardiac tissue engineering: a highly biocompatible solution[J]. **Front Cardiovasc Med**, 2020, 7: 554597.
- [38] CATOIRA M C, FUSARO L, DI FRANCESCO D, et al. Overview of natural hydrogels for regenerative medicine applications[J]. **J Mater Sci Mater Med**, 2019, 30(10): 115.
- [39] XU H, ZHAO Z, SHE P, et al. Salvaging myocardial infarction with nanoenzyme-loaded hydrogels: targeted scavenging of mitochondrial reactive oxygen species [J]. **J Control Release**, 2024, 375: 788-801.
- [40] HONG X, TIAN G, DAI B, et al. Copper-loaded milk-protein derived microgel preserves cardiac metabolic homeostasis after myocardial infarction[J/OL]. **Adv Sci**, 2024, 11(35): e2401527.
- [41] LIU Y, GILCHRIST A E, HEILSHORN S C. Engineered protein hydrogels as biomimetic cellular scaffolds [J/OL]. **Adv Mater**, 2024, 36(45): e2407794.
- [42] JIANG X, FENG T, AN B, et al. A bi-layer hydrogel cardiac patch made of recombinant functional proteins [J/OL]. **Adv Mater**, 2022, 34(19): e2201411.
- [43] MCLAUGHLIN S, MCNEILL B, PODREBARAC J, et al. Injectable human recombinant collagen matrices limit adverse remodeling and improve cardiac function after myocardial infarction[J]. **Nat Commun**, 2019, 10(1): 4866.
- [44] BONI R, BLACKBURN E A, KLEINJAN D J, et al. Chemically cross-linked hydrogels from repetitive protein arrays[J]. **J Struct Biol**, 2023, 215(3): 107981.
- [45] LIU X, GUO Z, WANG J, et al. Thiolation-based protein-protein hydrogels for improved wound healing[J/OL]. **Adv Healthc Mater**, 2024, 13(14): e2303824.
- [46] JI T, SHI H, YANG X, et al. Bioinspired genetic and

- chemical engineering of protein hydrogels for programmable multi-responsive actuation[J/OL]. **Adv Healthc Mater**, 2024, 13(27): e2401562.
- [47] GILBERT T W, SELLARO T L, BADYLAK S F. Decellularization of tissues and organs[J]. **Biomaterials**, 2006, 27(19): 3675-3683.
- [48] CRAPO P M, GILBERT T W, BADYLAK S F. An overview of tissue and whole organ decellularization processes[J]. **Biomaterials**, 2011, 32(12): 3233-3243.
- [49] SINGELYN J M, SUNDARAMURTHY P, JOHNSON T D, et al. Catheter-deliverable hydrogel derived from decellularized ventricular extracellular matrix increases endogenous cardiomyocytes and preserves cardiac function post-myocardial infarction[J]. **J Am Coll Cardiol**, 2012, 59(8): 751-763.
- [50] WASSENAAR J W, GAETANI R, GARCIA J J, et al. Evidence for mechanisms underlying the functional benefits of a myocardial matrix hydrogel for post-MI treatment[J]. **J Am Coll Cardiol**, 2016, 67(9): 1074-1086.
- [51] QIAO L, KONG Y, SHI Y, et al. Synergistic effects of adipose-derived stem cells combined with decellularized myocardial matrix on the treatment of myocardial infarction in rats[J]. **Life Sci**, 2019, 239: 116891.
- [52] WANG L, MEIER E M, TIAN S, et al. Transplantation of Isl1⁺ cardiac progenitor cells in small intestinal submucosa improves infarcted heart function[J]. **Stem Cell Res Ther**, 2017, 8(1): 230.
- [53] LIGUORI T T A, LIGUORI G R, VAN DONGEN J A, et al. Bioactive decellularized cardiac extracellular matrix-based hydrogel as a sustained-release platform for human adipose tissue-derived stromal cell-secreted factors[J]. **Biomed Mater**, 2021, 16(2): 025022.
- [54] WANG X, SHI H, HUANG S, et al. Localized delivery of anti-inflammatory agents using extracellular matrix-nanostructured lipid carriers hydrogel promotes cardiac repair post-myocardial infarction[J]. **Biomaterials**, 2023, 302: 122364.
- [55] WU K, WANG Y, YANG H, et al. Injectable decellularized extracellular matrix hydrogel containing stromal cell-derived factor 1 promotes transplanted cardiomyocyte engraftment and functional regeneration after myocardial infarction[J]. **ACS Appl Mater Interfaces**, 2023, 15(2): 2578-2589.
- [56] WANG Y, WANG J, LIU C, et al. Injectable decellularized extracellular matrix hydrogel loaded with exosomes encapsulating curcumin for prevention of cardiac fibrosis after myocardial infarction[J]. **J Mater Sci Technol**, 2023, 167: 50-58.
- [57] D'SOUZA A A, SHEGOKAR R. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications[J]. **Expert Opin Drug Deliv**, 2016, 13(9): 1257-1275.
- [58] TAN Y, NIE Y, ZHENGWEN L, et al. Comparative effectiveness of myocardial patches and intramyocardial injections in treating myocardial infarction with a MitoQ/hydrogel system[J]. **J Mater Chem B**, 2024, 12(24): 5838-5847.
- [59] SAYEGH M N, COONEY K A, HAN W M, et al. Hydrogel delivery of purinergic enzymes improves cardiac ischemia/reperfusion injury[J]. **J Mol Cell Cardiol**, 2023, 176: 98-109.
- [60] WANG L, YU C, YOU T, et al. Injection of ROS-responsive hydrogel loaded with IL-1 β -targeted nanobody for ameliorating myocardial infarction[J]. **Bioact Mater**, 2024, 46: 273-284.
- [61] SHEN S, ZHANG J, HAN Y, et al. A core-shell nano-reinforced ion-conductive implantable hydrogel bioelectronic patch with high sensitivity and bioactivity for real-time synchronous heart monitoring and repairing[J/OL]. **Adv Healthc Mater**, 2023, 12(29): e2301990.
- [62] CHEN Y, SHI J, ZHANG Y, et al. An injectable thermosensitive hydrogel loaded with an ancient natural drug colchicine for myocardial repair after infarction[J]. **J Mater Chem B**, 2020, 8(5): 980-992.
- [63] WANG K, ZHU K, ZHU Z, et al. Triptolide with hepatotoxicity and nephrotoxicity used in local delivery treatment of myocardial infarction by thermosensitive hydrogel[J]. **J Nanobiotechnology**, 2023, 21(1): 227.
- [64] YANG C, ZHU C, LI Y, et al. Injectable selenium-containing polymeric hydrogel formulation for effective treatment of myocardial infarction[J]. **Front Bioeng Biotechnol**, 2022, 10: 912562.
- [65] MIRONI-HARPAZ I, WANG D Y, VENKATRAMAN S, et al. Photopolymerization of cell-encapsulating hydrogels: crosslinking efficiency versus cytotoxicity[J]. **Acta Biomater**, 2012, 8(5): 1838-1848.
- [66] WILEMS T S, LU X, KUROSU Y E, et al. Effects of free radical initiators on polyethylene glycol dimethacrylate hydrogel properties and biocompatibility[J]. **J Biomed Mater Res A**, 2017, 105(11): 3059-3068.
- [67] SADTLER K, WOLF M T, GANGULY S, et al. Divergent immune responses to synthetic and biological scaffolds[J]. **Biomaterials**, 2019, 192: 405-415.
- [68] ZHAO Z, XU H, LI A, et al. Enalaprilat-loaded polyphenol nanoparticle composite hydrogel promotes myocardial protection after acute infarction[J]. **Compos Part B Eng**, 2024, 278: 111430.
- [69] CHEN J, HAN X, DENG J, et al. An injectable hydrogel based on phenylboronic acid hyperbranched macromer encapsulating gold nanorods and Astragaloside IV nanodrug for myocardial infarction[J]. **Chem Eng J**, 2021, 413: 127423.
- [70] WANG W, CHEN J, LI M, et al. Rebuilding postinfarcted cardiac functions by injecting TIIA@PDA nanoparticle-cross-linked ROS-sensitive hydrogels[J]. **ACS Appl Mater Interfaces**, 2019, 11(3): 2880-2890.
- [71] ZHANG Q, WANG L, YIN Y, et al. Hydrogen sulfide releasing hydrogel for alleviating cardiac inflammation and protecting against myocardial ischemia-reperfusion

- injury[J]. **J Mater Chem B**, 2022, 10(28): 5344-5351.
- [72] EL-HUSSEINY H M, MADY E A, EL-DAKROURY W A, et al. Stimuli-responsive hydrogels: smart state-of-the-art platforms for cardiac tissue engineering[J]. **Front Bioeng Biotechnol**, 2023, 11: 1174075.
- [73] WANG Q, CAO S, ZHANG T, et al. Reactive oxygen species and ultrasound dual-responsive bilayer micro-needle array for *in situ* sequential therapy of acute myocardial infarction[J]. **Biomater Adv**, 2024, 162: 213917.
- [74] WANG H, GUO Y, HU Y, et al. Ultrasound-controlled nano oxygen carriers enhancing cell viability in 3D GelMA hydrogel for the treatment of myocardial infarction[J]. **Int J Biol Macromol**, 2023, 244: 125139.
- [75] 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.
- [76] WANG F, XU Z, ZHENG F, et al. Cardiac organoid model inspired micro-robot smart patch to treat myocardial infarction[J/OL]. **Adv Mater**, 2025, 37(26): e2417327.
- [77] FAN A D, LIN H Q, WANG X Z, et al. Advances in macrophage metabolic reprogramming in myocardial ischemia-reperfusion[J]. **Cell Signal**, 2024, 123: 111370.
- [78] RAMACHANDRA C J A, HERNANDEZ-RESENDIZ S, CRESPO-AVILAN G E, et al. Mitochondria in acute myocardial infarction and cardioprotection[J]. **EBio-Medicine**, 2020, 57: 102884.
- [79] WU K, HUA W, LI X, et al. Facile pH-responsive injectable polyphenol-europium assembly coordination complex with enhanced antioxidation and angiogenesis for myocardial infarction treatment[J]. **Chem Eng J**, 2022, 446: 136835.
- [80] SUN Z, SONG C, WANG C, et al. Hydrogel-based controlled drug delivery for cancer treatment: a review[J]. **Mol Pharm**, 2020, 17(2): 373-391.
- [81] LEE M, KIM Y S, PARK J, et al. A paintable and adhesive hydrogel cardiac patch with sustained release of ANGPTL4 for infarcted heart repair[J]. **Bioact Mater**, 2023, 31: 395-407.
- [82] 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]. **Sci Adv**, 2021, 7(9): eabd6740.
- [83] ZHANG X, SUN Y, YANG R, et al. An injectable mitochondria-targeted nanodrug loaded-hydrogel for restoring mitochondrial function and hierarchically attenuating oxidative stress to reduce myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. **Biomaterials**, 2022, 287: 121656.
- [84] SACK M N, FYHRQUIST F Y, SAIJONMAA O J, et al. Basic biology of oxidative stress and the cardiovascular system: part 1 of a 3-part series[J]. **J Am Coll Cardiol**, 2017, 70(2): 196-211.
- [85] MURPHY M P. How mitochondria produce reactive oxygen species[J]. **Biochem J**, 2009, 417(1): 1-13.
- [86] ZHENG Z, LEI C, LIU H, et al. A ROS-responsive liposomal composite hydrogel integrating improved mitochondrial function and pro-angiogenesis for efficient treatment of myocardial infarction[J/OL]. **Adv Healthc Mater**, 2022, 11(19): e2200990.
- [87] QIU Y, YU C, YUE Z, et al. Chronological-programmed black phosphorus hydrogel for responsive modulation of the pathological microenvironment in myocardial infarction[J]. **ACS Appl Mater Interfaces**, 2024, 16(14): 17323-17338.
- [88] CHEN W, WANG C, LIU W, et al. A matrix-metalloproteinase-responsive hydrogel system for modulating the immune microenvironment in myocardial infarction[J/OL]. **Adv Mater**, 2023, 35(13): e2209041.
- [89] DELEON-PENNELL K Y, MESCHIARI C A, JUNG M, et al. Matrix metalloproteinases in myocardial infarction and heart failure[J]. **Prog Mol Biol Transl Sci**, 2017, 147: 75-100.
- [90] CHEN J, TUNG C H, ALLPORT J R, et al. Near-infrared fluorescent imaging of matrix metalloproteinase activity after myocardial infarction[J]. **Circulation**, 2005, 111(14): 1800-1805.
- [91] SUN K, LI Y Y, JIN J. A double-edged sword of immunomicroenvironment in cardiac homeostasis and injury repair[J]. **Signal Transduct Target Ther**, 2021, 6(1): 79.
- [92] LINDSEY M, WEDIN K, BROWN M D, et al. Matrix-dependent mechanism of neutrophil-mediated release and activation of matrix metalloproteinase 9 in myocardial ischemia/reperfusion[J]. **Circulation**, 2001, 103(17): 2181-2187.
- [93] BECIROVIC-AGIC M, CHALISE U, DASEKE M J, et al. Infarct in the heart: what's MMP-9 got to do with it?[J]. **Biomolecules**, 2021, 11(4): 491.
- [94] PURCELL B P, LOBB D, CHARATI M B, et al. Injectable and bioresponsive hydrogels for on-demand matrix metalloproteinase inhibition[J]. **Nat Mater**, 2014, 13(6): 653-661.
- [95] WEI X, CHEN S, XIE T, et al. An MMP-degradable and conductive hydrogel to stabilize HIF-1 α for recovering cardiac functions[J]. **Theranostics**, 2022, 12(1): 127-142.
- [96] MA W, CHEN H, CHENG S, et al. Gelatin hydrogel reinforced with mussel-inspired polydopamine-functionalized nanohydroxyapatite for bone regeneration[J]. **Int J Biol Macromol**, 2023, 240: 124287.
- [97] CRACIUN A M, MITITELU TARTAU L, PINTEALA M, et al. Nitrosalicyl-imine-chitosan hydrogels based drug delivery systems for long term sustained release in local therapy[J]. **J Colloid Interface Sci**, 2019, 536: 196-207.
- [98] 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]. **J Nanobiotechnology**, 2022, 20(1): 211.
- [99] MEALY J E, TORRES W M, FREEBURG L A, et al. Shear-thinning hydrogel for delayed delivery of a small molecule metalloproteinase inhibitor attenuates myocardial infarction remodeling[J]. **JACC Basic Transl Sci**, 2025, 10(4): 458-472.
- [100] LEE L C, ZHANG Z, HINSON A, et al. Reduction in left ventricular wall stress and improvement in function in failing hearts using Algisyl-LVR[J]. **J Vis Exp**, 2013 (74): 50096.
- [101] LEE L C, WALL S T, KLEPACH D, et al. Algisyl-LVR™ with coronary artery bypass grafting reduces left ventricular wall stress and improves function in the failing human heart[J]. **Int J Cardiol**, 2013, 168(3): 2022-2028.
- [102] LEE R J, HINSON A, BAUERNSCHMITT R, et al. The feasibility and safety of Algisyl-LVR™ as a method of left ventricular augmentation in patients with dilated cardiomyopathy: initial first in man clinical results[J]. **Int J Cardiol**, 2015, 199: 18-24.
- [103] RAO S V, ZEYMER U, DOUGLAS P S, et al. Bioabsorbable intracoronary matrix for prevention of ventricular remodeling after myocardial infarction[J]. **J Am Coll Cardiol**, 2016, 68(7): 715-723.
- [104] WANG B, LEE R J, TAO L. First-in-human transcatheter endocardial alginate-hydrogel implantation for the treatment of heart failure[J]. **Eur Heart J**, 2023, 44(4): 326.
- [105] TRAVERSE J H, HENRY T D, DIB N, et al. First-in-man study of a cardiac extracellular matrix hydrogel in early and late myocardial infarction patients[J]. **JACC Basic Transl Sci**, 2019, 4(6): 659-669.
- [106] HE X, WANG Q, ZHAO Y, et al. Effect of intramyocardial grafting collagen scaffold with mesenchymal stromal cells in patients with chronic ischemic heart disease: a randomized clinical trial[J/OL]. **JAMA Netw Open**, 2020, 3(9): e2016236.

[本文编辑 余方 刘丽娜]

· 学术动态 ·

杨仕贵教授团队成果揭示 2019 冠状病毒病大流行对全球其他疾病负担的深远影响

2025 年 7 月 3 日,《英国医学杂志》(*The British Medical Journal*)在线刊登了浙江大学公共卫生学院杨仕贵教授团队的研究成果“Global, regional, and national characteristics of the main causes of increased disease burden due to the covid-19 pandemic: time-series modelling analysis of global burden of disease study 2021”(DOI: 10.1136/bmj-2024-083868)。论文报道了一项基于全球疾病负担研究数据(GBD 2021)的时间序列模型研究,系统评估了 2019 冠状病毒病大流行对全球其他疾病负担的间接影响,为完善公共卫生应急响应体系提供了依据。

研究人员采用时间序列与深度学习相结合的建模策略,模拟构建了一个“没有 2019 冠状病毒病大流行的平行世界”反事实场景,精准推测了 2020—2021 年间,全球 204 个国家和地区 174 种非 2019 冠状病毒病疾病负担的原本发展轨迹,并通过与实际观测轨迹的对比,量化了疫情期间的负担偏差。结果发现,在 2020—2021 年 2019 冠状病毒病大流行期间,全球多种疾病的健康负担显著上升。首先,心理健康障碍特别是抑郁症和焦虑症负担显著增加,尤其是在女性中上升更为明显;其次,疟疾负担明显加重,特别是非洲地区 5 岁以下儿童原有的防控进展减缓;再次,脑卒中负担上升,其中老年群体受影响尤为突出。此外,缺血性心脏病、结核病、慢性阻塞性肺病、胃癌等需长期管理的慢性病也普遍呈现负担上升趋势。

研究结果提示,未来面对突发公共卫生事件或可能的传染病大流行时,防控策略应更具前瞻性和系统性。应构建更具韧性的医疗和公共卫生系统,发展多病种联合监测系统,实现心理、慢性病与多种传染病的实时动态联合监测;引入人工智能技术,实现疾病更精准的早期识别和风险预警,以及更高效的资源调配和干预决策。

陈灿博士、周文楷博士研究生和崔逸凡副教授为论文第一作者。研究受到国家自然科学基金等资助。