

doi:10.11920/xnmzdk.2025.01.008

可注射水凝胶在治疗心肌梗死中的研究进展

王亚澜¹, 郑雯文³, 谢艳兰¹, 刘佳杰¹, 吕明珠¹, 张家燕², 雍媛¹

(1. 西南民族大学化学与环境学院, 四川 成都 610041; 2. 川北医学院附属医院儿科, 四川 南充 637000;
3. 四川师范大学化学与材料科学学院, 四川 成都 610066)

摘要: 心肌梗死会触发不良的心室重构, 从而导致心力衰竭, 对人类的生命健康造成了严重的威胁。目前的临床治疗方法在预防心肌梗死后不良心肌重塑和增强机电耦合方面的效果有限, 往往导致临床预后不佳, 不能有效改善心肌梗死微环境。目前, 基于生物材料的支架应用成为提供机械支持和促进细胞生长的可行方法, 可注射水凝胶通过微创注射给药和降低感染风险, 在心肌梗死治疗中获得了大量的关注。因此, 为了充分了解可注射水凝胶和梗死心肌修复之间的相互作用, 结合可注射水凝胶在治疗心肌梗死中的优势和潜能, 概括了可注射水凝胶的主要类型, 简述了可注射水凝胶在治疗心肌梗死中的应用。最后总结和展望了可注射水凝胶在生物医学领域面临的挑战和发展前景。

关键词: 可注射水凝胶; 心肌梗死微环境; 生物材料; 机械支持; 梗死心肌修复

中图分类号: R542.2; TQ427.26

文献标志码: A

文章编号: 2095-4271(2025)01-0057-08

Research progress of injectable hydrogels in the treatment of myocardial infarction

WANG Yalan¹, ZHENG Wenwen³, XIE Yanlan¹, LIU Jiajie¹, LÜ Mingzhu¹,
ZHANG Jiayan², YONG Yuan¹

(1. School of Chemistry and Environment, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China;

2. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China;

3. School of Chemistry and Materials Science, Sichuan Normal University, Chengdu 610066, China)

Abstract: Myocardial infarction triggers adverse ventricular remodeling, which leads to heart failure and poses a serious threat to human life and health. Current clinical therapies have limited effectiveness in preventing adverse myocardial remodeling and enhancing electromechanical coupling after myocardial infarction, often leading to poor clinical prognosis and failing to effectively improve the myocardial infarction microenvironment. Currently, biomaterial-based scaffold applications are emerging as a viable way to provide mechanical support and promote cell growth, and injectable hydrogels have gained a great deal of attention in myocardial infarction therapy through minimally invasive injection drug delivery and reduced risk of infection. Therefore, in order to fully understand the interaction between injectable hydrogels and infarcted myocardial repair, this paper outlined the main types of injectable hydrogels and briefly described the application of injectable hydrogels in the treatment of myocardial infarction, taking into account the advantages and potential of injectable hydrogels in the treatment of myocardial infarction. Finally, it concluded and looked forward to the challenges and development prospects of injectable hydrogels in the biomedical field.

Keywords: injectable hydrogel; myocardial infarction microenvironment; biological materials; mechanical support; infarcted myocardial repair

收稿日期: 2024-10-10

通信作者: 雍媛 (1989-), 女, 教授, 博士, 研究方向: 纳米生物效应, E-mail: yongy1816@163.com; 张家燕 (1985-), 女, 主治医师, 硕士研究生, 研究方向: 儿科, E-mail: 745826908@qq.com; 王亚澜与郑雯文为同等贡献作者

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (52273304); 四川省自然科学基金杰出青年科学基金项目 (25NSFJQ0088); 中国科协青年人才托举工程 ((YESS)2022-2024QNRC002); 西南民族大学“维舟团队”专项资金项目 (SMUWZ202414); 川北医学院附属医院科研发展计划重点项目 (2023-2ZD004); 智能纳米水凝胶用于儿童特应性皮炎治疗及其机制研究项目 (2024PTZK001)

据推算,我国心血管疾病患者高达 3.3 亿,约占我国总人口的近 1/4. 在我国居民的疾病死亡构成比中,它早已牢牢占据首位,比例远超恶性肿瘤. 在 2021 年因病去世的中国人中,近半因它撒手人寰——约每 7 秒钟 1 人,很多人的生命被瞬间吞噬. 目前,冠心病作为心血管疾病中的一类,死亡率在迅速增加. 并且,在冠心病中死亡率最高的为心肌梗死. 近年来,心肌梗死发病逐渐年轻化,却未引起国人足够的重视. 因此,有一半患者因各种原因错过了急救的最佳时机^[1].

心肌梗死后经历一系列病理变化包括氧化应激、细胞坏死和炎症加剧等,这些病理生理改变导致心肌重塑异常、心脏功能障碍,甚至心力衰竭^[2]. 特别是考虑到成年心脏的不能自我再生,心肌恶性重塑的过程是不可逆转的. 目前,心肌梗死的临床再灌注治疗主要包括冠脉介入手术、冠状动脉搭桥术和药物溶栓^[3]. 然而,这些治疗在预防心肌梗死后不良心肌重塑和增强机电耦合方面的治疗效果有限,往往导致临床预后不佳. 其次,研究人员还探索了各种新兴的治疗方法来应对这一挑战,包括干细胞疗法、细胞疗法、生物活性离子疗法和细胞外囊泡疗法等^[4-7]. 干细胞治疗、细胞治疗侧重于心肌细胞的再生和替代,以解决心肌坏死,但依然存在着细胞存活率低等问题. 其他替代治疗则侧重于促进新生小血管和微血管的形成,旨在复制外科血运重建的效果,但这些治疗方法往往难以达到强大的新生血管效果.

水凝胶作为一种新型生物医学可注射支架材料,因其具有生物相容性好、可塑性强、可降解、能人为操控等特点,可作为细胞、药物、细胞因子等的载体,对心肌梗死患者进行有的放矢的治疗^[8]. 近年来,学者们已将目光转移到研究心肌梗死后细胞分子层面的调控机制,水凝胶则成为此类研究中药物与细胞的最佳载体. 基于此,本文结合可注射水凝胶在治疗心肌梗死中的优势和潜能,概括了可注射水凝胶的主要类型,简述了可注射水凝胶在心肌梗死中的治疗应用. 最后总结和展望了可注射水凝胶在生物医学领域面临的挑战和发展前景.

1 心肌梗死的发病机制及病理特征

心肌梗死(Myocardial infarction, MI)发生在严重

的心脏病中,包括高血压、心脏瓣膜疾病和冠状动脉狭窄或阻塞^[9-11]. 由于心肌自我修复失败和再生能力不足,心肌梗死最终发展为心衰,并伴有神经介质的极度活跃、过度炎症反应和慢性心脏重塑. 心肌梗死是由心肌细胞(Cardiomyocytes, CMs)数量减少、心肌能量代谢紊乱和心肌兴奋-收缩耦合失调引起的心肌收缩功能减退的典型病症. CMs 的减少降低了心肌收缩力^[12];心肌能量代谢紊乱改变了心肌线粒体的结构和功能,减少心肌能量的合成,增加局部乳酸生成,从而进一步损害心肌^[13-14];在心肌兴奋-收缩耦合失调时,肌浆网钙释放蛋白和 Ca^{2+} -ATP 酶的含量或活性降低导致心肌收缩性抑制^[15].

心肌梗死产生了一种以缺血、缺氧、过量活性氧(reactive oxygen species, ROS)、炎症和心肌纤维化为特征的病理微环境^[2]. 如图 1 所示,心肌梗死后,心室重构作为一种代偿的适应性反应,病理过程分为三个不同的阶段:急性炎症、增殖修复和成熟重构. 在心肌梗死的初始阶段,炎症期随后发生. 冠状动脉闭塞减少了心肌组织的血液和氧气供应,使 CMs 处于缺血和缺氧的微环境中. 持续的氧气和营养剥夺导致细胞无氧呼吸和产生过量的 ROS(如 H_2O_2 、 $\cdot\text{O}_2^-$ 、 $\cdot\text{OH}$),进一步诱导氧化应激损伤和细胞凋亡^[16]. 因此,在心肌梗死早期提供产氧和抗氧化材料可以逆转缺氧和 ROS 微环境,抑制疾病恶化. 凋亡和坏死的 CMs 触发早期炎症反应,其中促炎性单核细胞、中性粒细胞和巨噬细胞浸润缺血心肌^[17]. 此外,参与细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)降解的基质金属蛋白酶表达上调会导致 ECM 降解^[18-19];抑制基质金属蛋白酶的表达可以防止 ECM 降解,减轻心室扩张. 因此,通过早期抗炎治疗抑制不良的炎症反应可有效治疗心肌梗死.

随后进入增殖修复阶段的一个重要迹象是从促炎反应到前修复反应的过渡. 炎症期的巨噬细胞主要是 M1 表型,通过分泌促炎因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)等,来激活不利的免疫反应^[20]. 在增殖期, M1 表型逐渐转变为炎症抑制的 M2 表型. M2 巨噬细胞分泌抗炎因子,如转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素-10(IL-10)等,促进成纤维细胞和内皮细胞的增殖. 增殖阶段的特征是淋巴细胞募集、肉芽组织形成、血管

生成和肌成纤维细胞分化^[21]. 因此,在这一阶段的治疗目标应集中于调节巨噬细胞的表型极化,控制成纤维细胞的活性和基质重塑,并促进血管生成. 此外,在炎症和增殖阶段,三磷酸腺苷的快速减少和细胞内乳酸的积累导致梗死心肌的微环境为酸性.

最终,由于 CMs 的再生能力有限,只能通过扩大细胞大小来弥补细胞数量的损失. 因此,梗死心肌发生几何重构,导致心肌变薄和扩张. 此外,成纤维细胞

在梗死区分分泌大量的胶原沉积物,导致瘢痕的形成,以弥补重要的机械支持的损失^[22],从而防止心室破裂. 硬化性纤维化瘢痕导致心脏舒张和收缩能力的丧失,从而导致心功能的恶化. 代偿性纤维化瘢痕补偿显著破坏电生理微环境,阻碍电传播,从而诱发心律失常和非同步收缩^[23]. 在这个成熟阶段,任何方案策略的主要目标都是替代失去的心肌,并与正常心肌组织建立电活性连接.

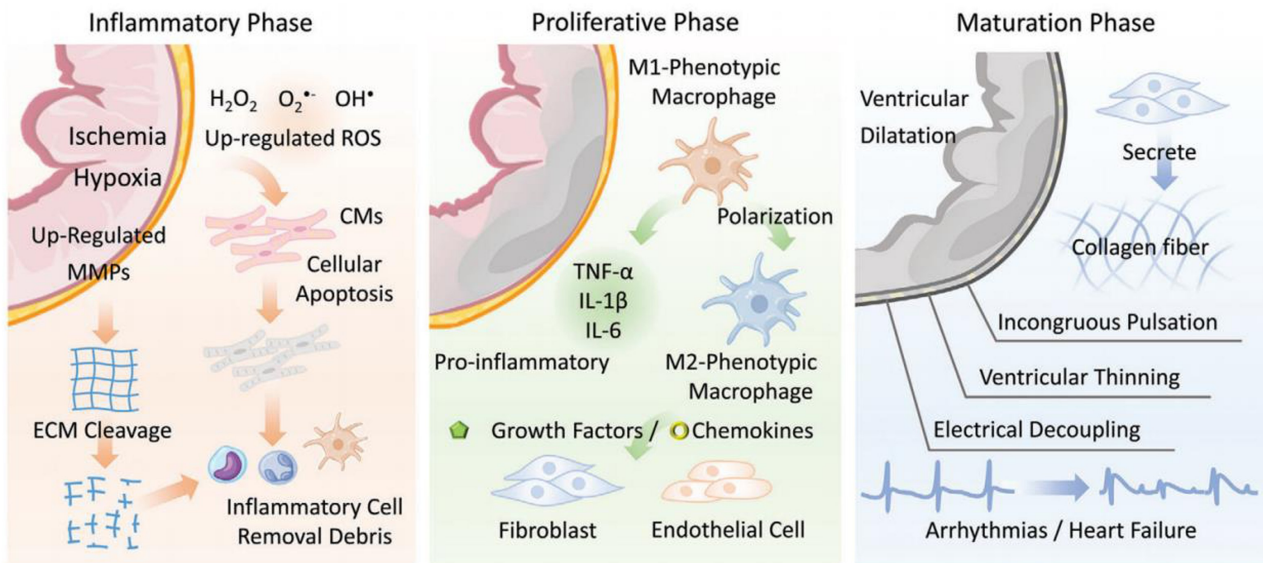


图 1 梗死心肌的病理微环境包括炎症期、增殖期和成熟期(改编自文献^[24])

Fig. 1 The pathological microenvironment of the infarcted myocardium includes the inflammatory phase, proliferative phase, and maturation phase

2 用于心肌梗死治疗的可注射水凝胶的分类

鉴于心脏的持续收缩和舒张,可注射水凝胶作为心肌梗死治疗的功能性支架受到了广泛关注,因为它们可以通过注射进行微创给药,并且能够为梗死区域提供机械支持,从而限制心室扩张,改善心室形状,增厚心室壁^[25]. 因此,具有生物制剂递送系统的可注射水凝胶被进一步开发,并显示出通过限制功能分子的扩散从而延长其局部保留率来促进细胞生长和加速心肌修复的显著功效. 为了克服当前心肌梗死治疗策略的局限性,已经开发了各种类型的功能性可注射水凝胶,包括可注射的免疫调节性水凝胶、可注射的导电水凝胶、可注射的抗氧化水凝胶、可注射的促血管生成水凝胶、可注射的装载基因的水凝胶和可注射的递送干细胞的水凝胶等.

2.1 可注射的免疫调节性水凝胶

在梗死心肌中,控制单核细胞和巨噬细胞的募集和激活是组织修复和血管生成所必需的,以限制过度瘢痕和纤维化组织的形成;然而,过度 and 持续的炎症激活可能导致不适应的愈合和心室重构. 因此,免疫调节成为心肌梗死后平衡炎症反应和达到心肌修复的重要手段. 免疫抑制作用能够抑制梗死的细胞发生炎症反应,从而减少炎症细胞和炎症因子对心肌造成的急性损伤;通过免疫调节机制调节梗死部位的炎症反应对心脏功能具有保护作用.

Wang 等人^[26]制备了一种硅基基因载体,装载编码 IL-10 的质粒 DNA,并将其包裹在胶原蛋白水凝胶中,形成纳米复合水凝胶. 该水凝胶有助于实现 IL-10 的持续释放,促进巨噬细胞极化至 M2 型,从而降低炎症反应. Munarin 等人^[27]设计了一种海藻酸盐水凝胶来封装集落刺激因子(CSF-1)和 IL-4. 将这种水凝胶

胶注射到梗死大鼠体内,加速了血液单核细胞向巨噬细胞 M2 型的极化,从而促进了治疗.此外,使用 IL-6 或 TNF- α 抗体来中和产生的 IL-6 或 TNF- α 可以减轻炎症反应,同时抑制 M1 巨噬细胞的活化.

2.2 可注射的导电水凝胶

研究表明,心肌可以通过电脉冲交替收缩和舒张.为了解决心梗后心肌纤维化引起的阻断心脏同步电传导的问题,研究人员采用了多种方法制备导电水凝胶,将导电水凝胶注射到梗死心肌中,可以有效降低纤维化瘢痕的电阻率并增加导电性,从而减少心律失常的发生,改善心功能.

如图 2 所示,2017 年,Bao 等人^[28]根据心肌的性质提出假设,首次利用 π - π 键制备出具有导电性能的

可注射水凝胶,并证实这种导电水凝胶有利于心肌梗死后机械和电信号的传递,心功能得到明显改善,射血分数(EF)明显升高,同时减少心肌梗死面积和心肌纤维化,增加心肌血管密度.导电性纳米结构和导电性聚合物通常用于形成电子导电性水凝胶,并应用于心脏组织工程. Pok 等人^[29]通过超声波在明胶-壳聚糖水凝胶中掺入小而无毒的单壁碳纳米管,制备了导电水凝胶;这种水凝胶显著改善了 CMs 之间的电耦合.此外,还合成了导电聚吡咯-壳聚糖水凝胶,结果表明,与非导电水凝胶相比,导电水凝胶可有效增强体外新生大鼠 CMs 中 Ca^{2+} 信号传导,缩短 QRS 波(QRS wave complex)间隔,改善心肌梗死后电脉冲信号传导和心功能^[30].

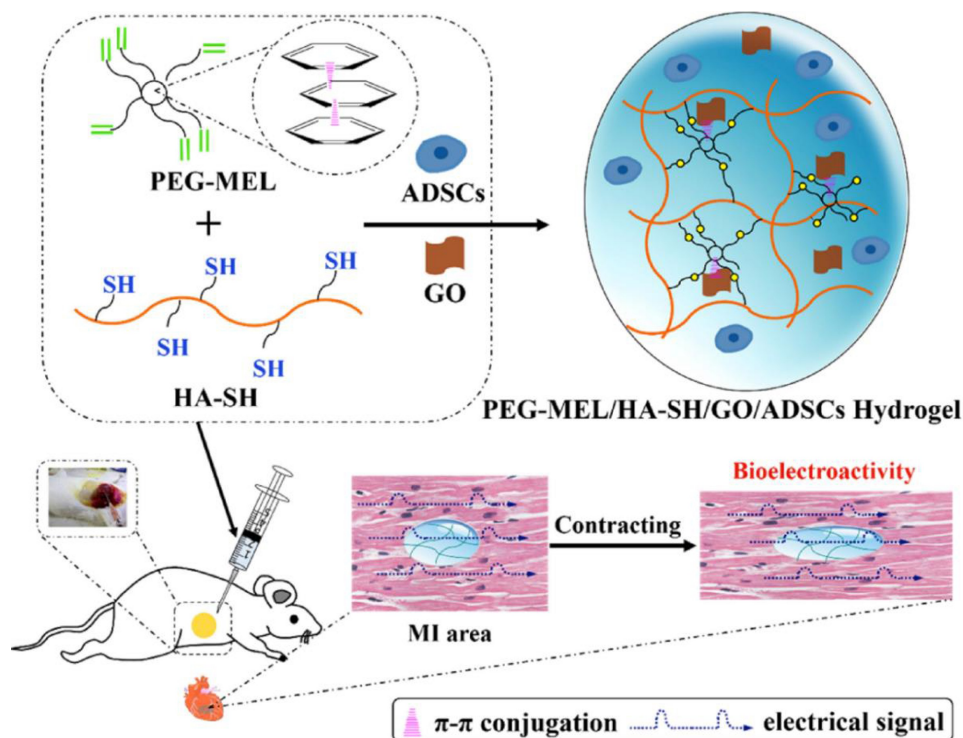


图 2 PEG-MEL/HA-SH/GO 包封 ADSCs 的水凝胶增强心肌区机械和电信号的传递,重建心功能的示意图(改编自文献^[28])

Fig. 2 Schematic illustration of the PEG-MEL/HA-SH/GO coated ADSCs hydrogel enhances mechanical and electrical signal transmission in the myocardial area and reestablishes cardiac function

2.3 可注射的抗氧化水凝胶

ROS 可以通过激活多个途径刺激促炎细胞因子的产生;这些细胞因子可以进一步刺激 ROS 的产生,导致恶性循环.因此,需要有效中和巨噬细胞中的 ROS 种类,降低氧化应激,并促进其向修复型表型的分化,协调炎症反应,通过细胞间通信增强心肌细胞的存活;同时,在心肌梗死后心脏重构过程中起重要

作用.

阿魏酸(Ferulic acid, FA)广泛存在于一些植物当中,是一种有效的抗氧化剂,它可以提高内源性抗氧化酶的活性.动物实验表明,FA 可以改善心脏功能,从而抑制心血管疾病^[31]. Cheng 等人^[32]设计了一种热敏壳聚糖-明胶基水凝胶来装载 FA,使用这种水凝胶可以提高细胞活力.同时,还可以通过增加 CAT

类酶活性和减少内源性 ROS 的产生来减少 $Cisd2^{-/-}$ CM 中的氧化应激. 因此,在水凝胶中添加抗氧化剂可以减轻氧化应激和减少炎症. Zhu 等人^[33]将可回收的清除 ROS 的一氧化氮自由基 TEMPO(四甲基哌啶氧化物)偶联到热反应性聚合物的主链上,从而获得具有高效清除 ROS 能力的可注射 TEMPO 水凝胶. TEMPO 与聚合物的共价键不仅提供了 TEMPO 与组织之间的充分接触,而且延长了 TEMPO 在目标组织中的局部保留. 该水凝胶具有显著的活性氧清除特性,提高了平滑肌细胞在氧化应激下的存活率. 同时,体内实验也证明了 TEMPO 水凝胶可以保护心肌免受氧化损伤,并且长期改善左心室的几何形状.

2.4 可注射的促血管生成水凝胶

血管生成在胚胎生长过程和生理修复过程中是必不可少的. 而新生血管的生长和成熟是一个相当复杂和协调的过程,血管的形成与发展取决于血管生成促进因子和抑制因子的动态平衡,需要细胞与细胞、细胞与基质的相互作用,需要一系列的受体被激活,并由多种促血管生长因子和血管生成抑制因子调节. 心肌梗死时,心肌供血不足是心肌细胞死亡和左心室病理性重构的重要原因. 因此,心肌梗死后新生血管的形成具有重要意义;新血管的形成可以恢复缺血心肌的血液和营养供应.

在心肌梗死的治疗中,外源性一氧化氮(Nitric Oxide, NO)可以通过促进促血管生成细胞因子的表达,减少左心室的不适应性重构,改善心肌功能来刺激血管的形成. Yao 等人^[34]将 β -半乳糖笼化 NO 供体与萘共价偶联的短肽(FFGGG)相结合,通过肽链的自组装形成水凝胶(NapFF-NO),并响应 β -半乳糖苷酶释放 NO. 体外实验表明, NapFF-NO 水凝胶可以通过释放 NO 激活 VEGF/VEGFR2 通路,促进血管相关因子的表达、内皮细胞迁移和血管生成. 同时,在体内, NapFF-NO 水凝胶在心肌中持续释放 NO,减少左心室不适应性重构,增加梗死心肌组织的血管化. Chen 等人^[35]在水凝胶中加入 NO 供体以改善心肌梗死后的心功能. 他们合成了两类肽衍生物,即含有姜黄素(抗炎、抗氧化、抗凋亡作用)的化合物 1 和含有 NO 供体的化合物 2. 两组分与适量 GSH 混合后形成超分子水凝胶,在 β -半乳糖苷酶的催化下持续释放姜黄素 24 h 以上,并且持续释放 NO. 结果表明,NO 可

通过调节 TGF- β 1 的表达,促进血管再生,从而抑制心肌梗死后的炎症反应,改善受损心肌组织. 体内实验结果表明,姜黄素与 NO 联合可维持左心室的几何结构,减少胶原沉积和心室重构.

2.5 可注射的装载基因的水凝胶

基因策略用于心血管疾病治疗已显示出广泛的治疗效果,并取得了临床进展. miR-128、miR-15 和 miR-1825 等 miRNA 已被证实参与心血管修复或改善心脏缺血. 虽然质粒 DNA(pDNA)具有高稳定性和低免疫反应性的优点,但直接在心肌内注射 pDNA 的表达效率和持续时间较低. 为了解决这些限制,可注射水凝胶作为载体可有效延长基因在梗死部位的滞留,从而允许高效转染靶细胞以表达治疗蛋白,改善心脏功能.

Kwon 等人^[36]将荧光素酶基因加载到热敏可生物降解的水凝胶中治疗心肌梗死. 通过光学成像检测基因表达强度后,他们发现基于水凝胶的基因转移与裸质粒相比可将基因表达提高 4 倍. 此外,水凝胶增强了 hVEGF 质粒的长期释放,导致毛细血管密度显著增加,血管形成更多. Yang 等人^[37]设计了一种局部释放 miR-199a-3p 的水凝胶给药系统,用于微创肌内注射,从而显著改善心功能,减少心肌瘢痕,增强毛细血管密度. Li 等人^[38]开发了一种装载 MSN/miR-21-5p 复合物的可注射水凝胶(Gel@MSN/miR21-5p),用于在猪模型中递送 miR-21-5p. 该系统可以改善心脏重塑、抑制纤维化、减少梗死面积、改善血管化.

2.6 可注射的递送干细胞的水凝胶

早期研究证明了直接注射干细胞对心肌梗死后心肌修复和再生的有效性,但由于心肌梗死后心肌的炎症微环境和心肌搏动产生的强烈机械冲击,植入心肌的干细胞很难在梗死部位存活. 水凝胶可以提供支持干细胞存活的微环境,从而提高细胞疗法在心衰中的治疗效果.

Ling 等人^[39]在小鼠心肌梗死模型中评估了脂肪干细胞(ADSCs)的植入率和心脏功能的改善. 体外研究表明, Col-Tgel 水凝胶可以有效地限制 ADSCs 的迁移,而不降低其活力. 体内免疫荧光数据显示, Col-Tgel 水凝胶在治疗后 1~6 周内有效减少了植入细胞的损失. 更重要的是,与对照组相比,加载 ADSCs 的 Col-Tgel 能够进一步改善心功能,抑制纤维化. 研究证

实,梗死区 ADSCs 存活增加对心肌梗死具有更强的保护作用. 如图 3 所示, Liu 等人^[40]将天然海藻酸盐水凝胶与 Au@Pt 纳米颗粒结合制备可注射干细胞载体,封装支气管肺泡干细胞(BASCs). Au@Pt 纳米颗粒具有抗氧化和导电的特性,可以有效地消除活性

氧,提高心肌细胞动作电位释放的频率,进一步降低巨噬细胞的炎症因子. 同时, Au@Pt/Alg 水凝胶增强了 BASCs 的抗氧化、分化和旁分泌能力. 在大鼠心肌梗死模型中, Au@Pt/Alg 水凝胶可以有效地维持梗死区 BASCs 的旁分泌效率和促血管生成作用.

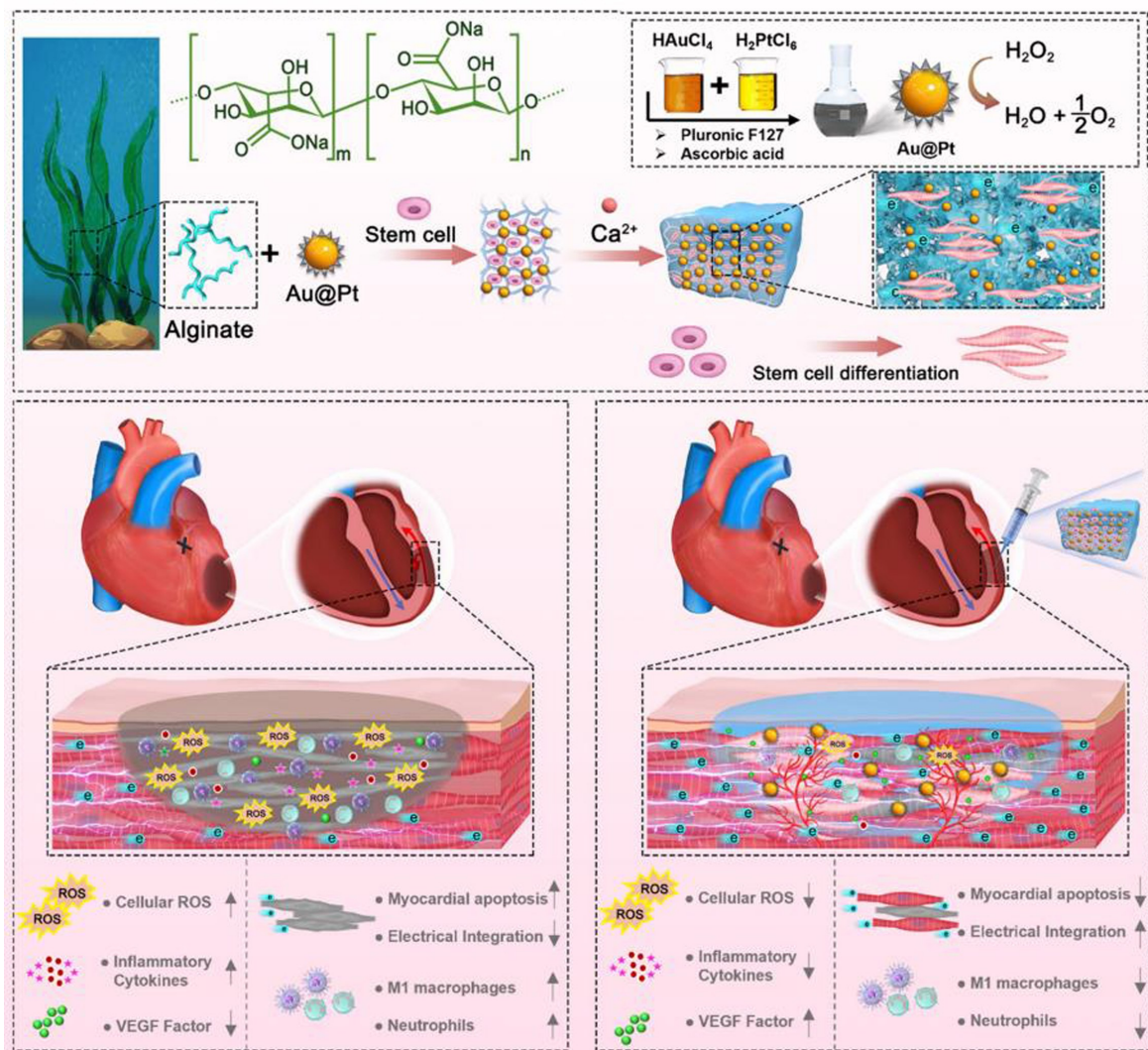


图 3 Au@Pt/Alg 水凝胶携带 BASCs 在体内心脏修复中的制备及其治疗机制示意图(改编自文献^[40])

Fig. 3 Schematic illustration of the preparation and therapeutic mechanism of Au@Pt/Alg hydrogel carried BASCs in cardiac repair in vivo

3 总结与展望

心肌梗死是一种严重危害人类健康的心血管疾病,目前尚缺乏有效的治疗方法. 水凝胶作为一种具有多种优点和潜力的生物材料,在心肌梗死后心肌修复方面有着广阔的应用前景. 虽然目前取得了一些进展,如通过免疫调节、抗氧化、促血管生成、递送干细胞等治疗方法;但仍然面临着一些挑战和问题,需要

进一步的研究和改进. 主要有以下几个方面:

(1) 水凝胶的生物力学匹配性. 水凝胶作为一种软性材料,其弹性模量通常远低于心肌组织,这可能导致水凝胶与心肌组织之间的力学不匹配,影响心脏的正常收缩和舒张功能. 因此,需要设计和开发具有高弹性模量和高延展性的水凝胶,以适应心脏的高应变和高应力环境. 同时,还需要考虑水凝胶的降解速率和力学性能的变化,以保证水凝胶在体内的长期稳

定性。

(2)水凝胶的机电耦合性.水凝胶作为一种非导电材料,其与心肌组织之间存在电阻抗不匹配,这可能干扰心脏的电生理信号传导,导致心律失常或心脏停搏.因此,需要设计和开发具有导电性能的水凝胶,以实现与心肌组织的机电耦合.这可以通过引入导电纳米材料、生物分子或聚合物等方式来实现.同时,还需要考虑水凝胶与心肌组织之间的界面黏附和整合,以保证水凝胶在体内的位置稳定性。

(3)水凝胶的生物活性.水凝胶作为一种惰性材料,其本身不能提供足够的生物信号来刺激和引导心肌组织的再生和修复.因此,需要设计和开发具有生物活性的水凝胶,以实现与心肌组织的生物相互作用.这可以通过加载药物、生长因子、基质分子、干细胞等方式来实现.同时,还需要考虑水凝胶的药物释放动力学、药物稳定性、药物剂量、药物协同效应等因素,以保证水凝胶在体内的治疗效果。

参考文献

- [1] SONG R, ZHANG L B. Response by song and Zhang to letters regarding article, "MicroRNA-210 controls mitochondrial metabolism and protects heart function in myocardial infarction" [J]. *Circulation*, 2022, 146 (12): e171-e172.
- [2] WEN Z J, XIN H, WANG Y C, et al. Emerging roles of circRNAs in the pathological process of myocardial infarction [J]. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2021, 26: 828-848.
- [3] CHEN P E, ZHANG W, FAN X L, et al. A polyphenol-derived redox-active and conductive nanoparticle-reinforced hydrogel with wet adhesiveness for myocardial infarction repair by simultaneously stimulating anti-inflammation and calcium homeostasis pathways [J]. *Nano Today*, 2024, 55: 102157.
- [4] YU B, LI H K, ZHANG Z, et al. Extracellular vesicles engineering by silicates-activated endothelial progenitor cells for myocardial infarction treatment in male mice [J]. *Nature Communications*, 2023, 14 (1): 2094.
- [5] GAO L, YI M, XING M, et al. *In situ* activated mesenchymal stem cells (MSCs) by bioactive hydrogels for myocardial infarction treatment [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2020, 8 (34): 7713-7722.
- [6] YI M, LI H K, WONG X Y, et al. Ion Therapy: A Novel Strategy for Acute Myocardial Infarction [J]. *Adv Sci*, 2019, 6 (1).
- [7] ZHU K Y, WU Q, NI C, et al. Lack of remuscularization following transplantation of human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitor cells in infarcted nonhuman Primates [J]. *Circulation Research*, 2018, 122 (7): 958-969.
- [8] ZHANG J, SHEN S, LIN R R, et al. Highly stretchable and biocompatible wrinkled nanoclay-composite hydrogel with enhanced sensing capability for precise detection of myocardial infarction [J]. *Advanced Materials*, 2023, 35 (9): e2209497.
- [9] HEUTS S, SARDARI NIA P. Periprocedural myocardial infarction: a web of definitions [J]. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 2021, 60 (3): 443-447.
- [10] WALSH J L, KOTRONIAS R A, BANNING A P, et al. Interventional thrombus modification in STEMI [J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2024, 21 (7): 435-436.
- [11] RADHAKRISHNAN J, KRISHNAN U M, SETHURAMAN S. Hydrogel based injectable scaffolds for cardiac tissue regeneration [J]. *Biotechnology Advances*, 2014, 32 (2): 449-461.
- [12] CHEN J R, HAN X 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]. *Chemical Engineering Journal*, 2021, 413: 127423.
- [13] LI A L, LIAN L, CHEN X N, et al. The role of mitochondria in myocardial damage caused by energy metabolism disorders: from mechanisms to therapeutics [J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2023, 208: 236-251.
- [14] GIBB A A, HILL B G. Metabolic coordination of physiological and pathological cardiac remodeling [J]. *Circulation Research*, 2018, 123 (1): 107-128.
- [15] HEIJMAN J, ALGALARRONDO V, VOIGT N, et al. The value of basic research insights into atrial fibrillation mechanisms as a guide to therapeutic innovation: a critical analysis [J]. *Cardiovascular Research*, 2016, 109 (4): 467-479.
- [16] STEINBERG S F. Oxidative stress and sarcomeric proteins [J]. *Circulation Research*, 2013, 112 (2): 393-405.
- [17] DAI Y, SONG J P, LI W J, et al. RhoE fine-tunes inflammatory response in myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2019, 139 (9): 1185-1198.
- [18] PRABHU S D, FRANGOGIANNIS N G. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis [J]. *Circulation Research*, 2016, 119 (1): 91-112.
- [19] CONTESSOTTO P, ORBANIĆ D, DA COSTA M, et al. Elastin-like recombinamers-based hydrogel modulates post-ischemic remodeling in a non-transmural myocardial infarction in sheep [J]. *Science Translational Medicine*, 2021, 13 (581): eaa5380.
- [20] FRANGOGIANNIS N G. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling [J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2014, 11 (5): 255-265.
- [21] EMING S A, WYNN T A, MARTIN P. Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration [J]. *Science*, 2017, 356 (6342): 1026-1030.

- [22] MOGOȘANU G D, GRUMEZESCU A M. Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 463(2):127-136.
- [23] ESMAEILI H, PATINO-GUERRERO A, HASANY M, et al. Electroconductive biomaterials for cardiac tissue engineering[J]. *Acta Biomaterialia*, 2022, 139:118-140.
- [24] YU C J, QIU Y W, YAO F L, et al. Chemically programmed hydrogels for spatiotemporal modulation of the cardiac pathological microenvironment[J]. *Advanced Materials*, 2024, 36(32):e2404264.
- [25] HE S Y, ZHANG Z Y, LUO R F, et al. Advances in injectable hydrogel strategies for heart failure treatment[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2023, 12(19):e2300029.
- [26] WANG X L, CORADIN T, H&LARY C. Modulating inflammation in a cutaneous chronic wound model by IL-10 released from collagen-silica nanocomposites via gene delivery [J]. *Biomaterials Science*, 2018, 6(2):398-406.
- [27] BLOISE N, ROUNTREE I, POLUCHA C, et al. Engineering immunomodulatory biomaterials for regenerating the infarcted myocardium[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2020, 8:292.
- [28] BAO R, TAN B Y, LIANG S, et al. A π - π conjugation-containing soft and conductive injectable polymer hydrogel highly efficiently rebuilds cardiac function after myocardial infarction [J]. *Biomaterials*, 2017, 122:63-71.
- [29] POK S, VITALE F, EICHMANN S L, et al. Biocompatible carbon nanotube-chitosan scaffold matching the electrical conductivity of the heart[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(10):9822-9832.
- [30] MIHIC A, CUI Z, WU J, et al. A conductive polymer hydrogel supports cell electrical signaling and improves cardiac function after implantation into myocardial infarct[J]. *Circulation*, 2015, 132(8):772-784.
- [31] CHMIELOWSKI R A, ABDELHAMID D S, FAIG J J, et al. Athero-inflammatory nanotherapeutics; Ferulic acid-based poly(anhydride-ester) nanoparticles attenuate foam cell formation by regulating macrophage lipogenesis and reactive oxygen species generation[J]. *Acta Biomaterialia*, 2017, 57:85-94.
- [32] CHENG Y H, LIN F H, WANG C Y, et al. Recovery of oxidative stress-induced damage in Cisd2-deficient cardiomyocytes by sustained release of ferulic acid from injectable hydrogel[J]. *Biomaterials*, 2016, 103:207-218.
- [33] ZHU Y, MATSUMURA Y, VELAYUTHAM M, et al. Reactive oxygen species scavenging with a biodegradable, thermally responsive hydrogel compatible with soft tissue injection [J]. *Biomaterials*, 2018, 177:98-112.
- [34] YAO X P, LIU Y, GAO J, et al. Nitric oxide releasing hydrogel enhances the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells for myocardial infarction[J]. *Biomaterials*, 2015, 60:130-140.
- [35] CHEN G Q, LI J L, SONG M C, et al. A mixed component supramolecular hydrogel to improve mice cardiac function and alleviate ventricular remodeling after acute myocardial infarction[J]. *Advanced Functional Materials*, 2017, 27(34):1701798.
- [36] KWON J S, PARK I K, CHO A S, et al. Enhanced angiogenesis mediated by vascular endothelial growth factor plasmid-loaded thermo-responsive amphiphilic polymer in a rat myocardial infarction model[J]. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 2009, 138(2):168-176.
- [37] YANG H X, QIN X L, WANG H Y, et al. An *in vivo* miRNA delivery system for restoring infarcted myocardium [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(9):9880-9894.
- [38] LI Y, CHEN X, JIN R H, et al. Injectable hydrogel with MSNs/microRNA-21-5p delivery enables both immunomodification and enhanced angiogenesis for myocardial infarction therapy in pigs[J]. *Science Advances*, 2021, 7(9):eabd6740.
- [39] CHEN Y H, LI C Y, LI C X, et al. Tailorable hydrogel improves retention and cardioprotection of intramyocardial transplanted mesenchymal stem cells for the treatment of acute myocardial infarction in mice[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2020, 9(2):e013784.
- [40] LIU W, ZHAO N N, YIN Q, et al. Injectable hydrogels encapsulating dual-functional Au@Pt core-shell nanoparticles regulate infarcted microenvironments and enhance the therapeutic efficacy of stem cells through antioxidant and electrical integration[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(3):2053-2066.

(责任编辑:肖丽,殷锋,付强,张阳,和力新;英文编辑:周序林,郑玉才)