

藻酸盐水凝胶在心力衰竭中的应用现状

丁国民 沈利水

【摘要】 慢性心力衰竭(心衰)是多种心血管疾病的终末阶段,可严重影响患者的生活质量及生存率。慢性心衰的发展往往伴随心腔结构的重构、心脏舒缩功能的下降及室壁张力的增高,使得常规药物的治疗效果不尽人意。藻酸盐水凝胶是一种新型生物高分子材料。动物研究发现,注入藻酸盐水凝胶可改善心室壁厚度、心腔内径及室壁应力。Ⅰ期和Ⅱ期临床试验也证实该治疗措施对改善心腔容积、运动耐量及生活质量等方面有一定价值。该文介绍藻酸盐水凝胶近年来的应用现状。

【关键词】 心力衰竭;藻酸盐水凝胶;心室重构;组织工程

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.03.004

慢性心力衰竭(心衰)具有较高的患病率和死亡率^[1-3]。我国的流行病学数据显示,35~74 岁人群慢性心衰患病率为 0.9%,住院期间的病死率为 5.3%^[4-5]。目前心衰的治疗策略包括改善心室重构、强心、减轻液体潴留等^[6]。循证医学证据显示,以 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂、醛固酮受体拮抗剂为核心的“黄金三角”抗重构方案对于改善心衰患者的远期预后具有重要意义,一直被国内外指南所推荐^[1,7]。然而,部分顽固性心衰患者无法从常规药物治疗中获益,且从心脏再同步化治疗、不应期刺激术、迷走神经刺激术等起搏技术中获益有限,而左室辅助装置和心脏移植因技术条件等限制无法广泛应用,因此,这部分患者的生存质量和预后较差^[8]。近年来,新型药物的研发和生物组织工程技术的创新突破有望改善这部分患者的治疗^[9-10]。藻酸盐水凝胶(alginate hydrogel)作为一种新型生物材料,已在心衰的动物实验和临床试验中获得了较为理想的治疗效果。

1 藻酸盐水凝胶的特性及作用机制

依据生物材料的不同,水凝胶制剂可分为藻酸盐凝胶、壳聚糖凝胶、基底膜胶原凝胶、自组装多肽水凝胶和纤维蛋白胶等^[11]。藻酸盐水凝胶主要由藻酸钠与藻酸钙或葡萄糖酸钙混合而成,是一种具

有三维网状结构的高分子聚合物。其不溶于水,吸收大量水分后膨胀,在外部疏水基团的作用下,可保持稳定的网状构架。藻酸盐水凝胶的生物学特性与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)类似,能为周围组织提供力学支撑,亦可作为媒介,参与氧气的扩散及营养物质和代谢产物的交换^[12]。此外,藻酸盐水凝胶还具有快速相变特性,在一定条件下,可迅速由液相转变为固相,填充组织缺损,是一种优良的组织塑形剂。

在心衰晚期,心腔扩大和室壁变薄使 ECM 分布密度显著下降,心肌收缩功能减退。根据 Laplace 法则,心腔容积扩张可导致室壁张力升高,使心肌收缩的做功量明显增加。过高的能量需求导致心肌耗氧量(MVO₂)增加,进一步加重心肌内环境的缺氧状态,导致心肌细胞坏死和凋亡^[13]。将藻酸盐水凝胶注射到心肌组织内,水凝胶发生自凝,可增加室壁厚度,对心肌组织起到支撑作用,同时可缩小心腔内径,减轻室壁张力,降低心肌耗氧量,从而延缓心衰进程^[14]。

2 藻酸盐水凝胶治疗心衰的动物研究

目前动物研究及临床试验中使用的藻酸盐水凝胶主要有 2 种: Algisyl-LVR 和 IK-5001(旧称 BL-1040)。前者是由藻酸钠和藻酸钙溶解于 4.6% 无菌甘露醇溶液后形成,其成胶过程有赖于两种组分混合后形成的局部高钙环境。给予动物注射之后, Algisyl-LVR 会随着钙离子浓度的下降而逐渐降解。IK-5001 是由 2% 的藻酸钠和 0.6% 的葡萄糖酸钙混合而成,可通过冠状动脉内注射或者心肌

基金项目:湖州市科技局项目(2014GY36)

作者单位:313300 安吉县人民医院心血管内科(丁国民);

310014 杭州,浙江医院心血管内科(沈利水)

通信作者:沈利水, Email: heart0571@163.com

内注射给药,在心肌梗死形成的高钙环境下成胶,随着梗死灶的纤维化,钙离子浓度进行性下降,凝胶逐步降解。

2.1 BL-1040 水凝胶的动物研究

Leor 等^[15]发现,向心肌梗死猪的罪犯血管内注入 BL-1040,水凝胶因梗死相关血管的高通透性而外渗至病变部位,在组织坏死产生的高钙环境下发生固化,之后逐渐被心肌纤维细胞和胶原纤维取代,使损伤部位组织厚度增加,左室舒张末期容积及收缩末期容积显著缩小,进而改善心室的充盈能力。该研究还发现,2 mL 和 4 mL 的藻酸盐水凝胶具有相似的疗效,都优于 1 mL 剂量组。与对照组相比,治疗组在整个观察期内心律失常、心肌酶学改变等事件无明显增加,冠状动脉的前向血流及心肌微循环未受影响,未见肝脾肾等远端脏器栓塞,提示冠状动脉内注射适量 BL-1040 水凝胶具有较好的可行性、安全性及有效性,可在一定程度上修复心肌梗死病灶,逆转心室重构,预防心衰的进展。Landa 等^[16]对心肌梗死大鼠行 BL-1040 水凝胶心肌内注射治疗,获得了类似结果。在心肌梗死早期和心肌梗死 2 个月后,梗死灶内注射水凝胶均可增加疤痕厚度,改善左室收缩和舒张功能障碍,且早期治疗的效果不劣于甚至优于新生心肌细胞移植治疗。由上述研究可见,无论是冠状动脉内注射还是心肌局部注射,藻酸盐水凝胶均可延缓心肌梗死后心衰的进程。

2.2 Algisyl-LVR 水凝胶的动物研究

Sabbah 等^[17]使用慢性心衰犬模型进行研究,开胸后,沿心室游离壁从前室间沟到后室间沟,从心尖部到心底部选取间距为 1.0~1.5 cm 的 7 个位点作为注射靶点,每个点注入 0.25~0.35 mL Algisyl-LVR 水凝胶,对照组给予生理盐水。结果显示,心肌内注射给药具有良好的安全性,尽管注射后早期可出现少量的室性早搏,但在 10~15 min 内可自行好转,无需药物干预,在 17 周的观察期内未发生猝死、血管活性药物使用等事件。水凝胶治疗可使左室收缩末期和舒张末期室壁增厚,左室收缩末期压力-容积关系曲线的斜率改善,严重二尖瓣反流比例及心室收缩末期和舒张末期容积降低,左室射血分数(LVEF)、收缩末期球形指数(ESSI)、E 峰减速时间等指标显著提高。其中,Algisyl-LVR 组 LVEF 由治疗前的(26±0.4)%上升至(31±0.4)%,而对照组由治疗前的(27±0.3)%下降至(24±1.3)%,差异有统计学意义($P<0.05$)。Ilsar

等^[18]沿用上述动物模型,对 Algisyl-LVR 水凝胶的早期疗效进行了研究。结果发现,在水凝胶注射 3 h 后,狗的左室舒张末期容积[(63±2.4) mL 对(69±2.3) mL]及收缩末期容积[(39±1.3) mL 对(50±1.8) mL]均较治疗前明显缩小,而 LVEF[(38±1.2)%对(28±0.8)%]、ESSI[(1.45±0.06)对(1.27±0.08)]及左室收缩末期前后壁的厚度[(0.92±0.02) cm 对(0.80±0.02) cm, (0.93±0.01) cm 对(0.80±0.01) cm]均有不同程度的提高,可见水凝胶注射后的早期即对心功能有一定改善作用。

3 藻酸盐水凝胶治疗心衰的临床研究

3.1 Algisyl-LVR 水凝胶的临床研究

Algisyl-LVR 的 I 期临床试验(NCT00847964)是一项开放、非对照研究,初期共纳入 6 例纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为Ⅲ至Ⅳ级,需行冠状动脉旁路移植术或瓣膜置换术的扩张型心肌病患者。术中沿着患者心室游离壁从心尖至心底多点注射 Algisyl-LVR 水凝胶,术中及术后未见患者出现明显的并发症。术后 3 d 复查超声心动图,发现患者左室舒张末期容积[(122.5±13.9) mL 对(139.5±20.6) mL]、LVEF[(37.6±11.2)%对(28.7±8.5)%]较治疗前明显改善;术后 8 d 和术后 3 个月时,患者的堪萨斯心肌病问卷(KCCQ)评分也较治疗前显著提高[(53.4±19.9)分和(74.0±25.0)分对(39.4±28.0)分],患者的生活质量明显改善^[19-20]。Lee 等^[14]采用核磁共振检测技术及有限元(finite element)的数学模型对治疗后心室腔的应力-应变关系及室壁结构变化进行分析,结果发现藻酸盐水凝胶治疗后患者的室壁厚度明显增加,左室收缩末期容积明显缩小,室壁应力显著下降。

Lee 等^[21]对 Algisyl-LVR 的 I 期临床试验结果进行了后续报道,共有 11 例 44~74 岁的心衰患者在心脏手术中接受了 Algisyl-LVR 水凝胶注射治疗。所有患者均未发生手术相关死亡和注射并发症;LVEF 由基线的(27.1±7.3)%升高到术后 24 个月时的(34.8±18.6)%,NYHA 心功能分级由(3.4±0.5)级降低至(1.6±0.7)级,KCCQ 评分由(35.6±22.39)分提高至(71.3±36.11)分;注射治疗后室性早搏及非持续性室性心动过速情况亦较术前明显改善。由此可见,藻酸盐水凝胶心肌内注射的治疗方案具有较高的安全性,一定程度上改善了心功能。但上述研究由于样本量偏少,缺乏对照组及随机性,且无法排除冠状动脉旁路移植或换

瓣本身对心功能的改善效应,结论存在争议。

随后的Ⅱ期临床试验 AUGMENT-HF 研究(NCT01311791)是一项多中心的前瞻性单盲随机对照试验^[22-23]。研究共纳入 78 例中重度心衰患者,其中试验组 40 例,对照组 38 例。试验组患者在标准药物治疗的基础上给予心肌内多点注射 Algisyl-LVR。随访结果显示,试验组术后 6 个月的峰值摄氧量(peak VO_2)较治疗前平均增加了 $1.24 \text{ mL}/(\text{min} \cdot \text{kg})$, 6 min 步行试验(6MWT)的中位距离平均增加了 141 m,有 84% 的患者 NYHA 心功能分级恢复至Ⅰ级或Ⅱ级,而对照组上述指标无明显改善。尽管两组患者的 KCCQ 评分无明显差异,但试验组有 55% 的患者主观感觉生活质量有较为明显的改善。随访至 1 年时,试验组平均 peak VO_2 增加了 $2.10 \text{ mL}/(\text{min} \cdot \text{kg})$, 6MWT 的中位距离平均增加 101 m,85% 的患者 NYHA 心功能分级在Ⅰ至Ⅱ级。在安全性方面,试验组患者持续性室性心律失常、心衰加重的比例均显著低于对照组;在严重不良事件方面,两组间的差异无统计学意义。AUGMENT-HF 研究的结果证实了 Algisyl-LVR 注射治疗的安全性及对患者运动耐力、症状及临床指标的改善作用。目前, AUGMENT-HF Ⅱ研究(NCT03082508)正在进行中,拟在 2017 年 8 月至 2024 年 1 月招募 240 例 18~79 岁的扩张型心肌病心衰患者,通过与标准药物治疗进行比较,为 Algisyl-LVR 治疗的有效性及安全性提供进一步的证据。

国内王建安教授的团队最早对 Algisyl-LVR 水凝胶进行了临床探索,并于 2015 年 4 月报道了亚太地区首 2 例 Algisyl-LVR 可植入性水凝胶治疗心衰的临床体会^[24]。研究入选了 2 例 NYHA 心功能分级为Ⅲ级的扩张型心肌病患者, LVEF 分别为 19.1% 和 25.5%。采用左侧肋间切口暴露心脏,以左心室中间水平为注射部位,在超声的监测下斜行进针,每个注射点注射 0.3 mL Algisyl-LVR 水凝胶,注射点间距为 1.5 cm 左右(共 14~19 个注射点)。术中未发生室性心律失常、栓塞、过敏等不良事件,术后患者胸闷、气急等症状较前改善,提示该手术治疗是安全的,在中国人群中同样适用,但远期疗效的随访资料尚未报道。

3.2 IK-5001 水凝胶的临床研究

由于 IK-5001 的成胶过程依赖局部的高钙环境,目前临床试验主要在心肌梗死的患者中开展。Ⅰ期临床试验(NCT00557531)选取了 27 例急性 ST 段抬高型心肌梗死患者,在血运重建的同时于

罪犯血管内注入 2 mL IK-5001,注射 3 min 后复查冠状动脉造影,未发现 IK-5001 对冠状动脉血流和心肌灌注造成不良影响。术后 6 个月的随访结果显示,患者耐受性良好,未发生严重心律失常、血液指标异常或者死亡,患者的左室舒张末期容积指数、收缩末期容积指数及 LVEF 保持良好,明尼苏达心衰调查问卷(MLWHF)评分呈进行性改善趋势[30 d (24 ± 4) 分, 90 d (18 ± 4) 分, 180 d (16 ± 3) 分, $P < 0.05$],提示 IK-5001 经罪犯血管渗透到梗死区成胶治疗心肌梗死后心室重构及心功能恶化是安全可行的^[25]。

IK-5001 的Ⅱ期临床试验是一项国际多中心的随机双盲对照试验,共纳入 303 例急性心肌梗死患者,其中试验组 201 例,对照组 102 例。该研究采用冠状动脉内注射的方式将 IK-5001 注入梗死相关动脉内,结果显示两组患者 6 个月后左室收缩末期容积指数的变化程度[试验组 (14.1 ± 28.9) mL/m^2 , 对照组 (11.7 ± 26.9) mL/m^2],安全性终点和次要终点(KCCQ 评分、6MWT 距离、NYHA 心功能分级的改善程度)均无统计学差异^[26]。由此可见, IK-5001 治疗具有较好的安全性,但对心肌梗死后心室重构及心衰临床表现的改善不够显著。上述阴性结果是否与注射剂量不足或者注射时机不当有关,尚需进一步探讨。

4 小结与展望

如何通过最优治疗策略延缓心衰进程一直是研究热点。尽管抗心室重构治疗方案已取得较大进步,但对部分顽固性心衰患者,治疗手段仍较为局限。藻酸盐水凝胶的出现,为这类患者的治疗带来了希望。早期的动物实验已证实藻酸盐水凝胶在心衰治疗中的安全性及有效性,近年来进行的临床研究也观察到其较为理想的临床获益,但还是有部分研究得出了阴性结果,提示对这项新技术需要更加谨慎地看待。目前,藻酸盐水凝胶治疗仍存在一些问题:(1)如何确定最佳注射剂量及注射时机;(2)水凝胶在体内除了力学支撑的作用外,是否还存在其他作用;(3)水凝胶在体内降解周期为 15~180 d^[27],降解后是否存在后续治疗效应,是否会出现左室壁塌陷、进一步变薄甚至破裂穿孔等结局;(4)能否像其他水凝胶制品(如 Matrigel、Gelatin、自组装肽)一样,搭载细胞因子、间充质干细胞、血管内皮细胞和心肌细胞等以辅助修复心功能^[28-30]。相信动物实验及临床研究的进一步开展,会为该项技术在心衰治疗领域内的应用提供依据。

参 考 文 献

- [1] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8):891-975.
- [2] Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure [J]. Heart, 2007, 93(9):1137-1146.
- [3] Ponikowski P, Anker SD, Alhabib KF, et al. Heart failure; preventing disease and death worldwide [J]. ESC Heart Failure, 2014, 1(1):4-25.
- [4] Gu DF, Huang GY, He J, et al. Investigation of prevalence and distributing feature of chronic heart failure in Chinese adult population[J]. Chin J Cardiol, 2003, 31(1):3-6.
- [5] 张健, 张宇辉. 多中心、前瞻性中国心力衰竭注册登记研究——病因、临床特点和治疗情况初步分析[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(5):413-416.
- [6] Grodin JL, Tang W. Treatment strategies for the prevention of heart failure[J]. Curr Heart Fail Rep, 2013, 10(4):331-340.
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2):98-122.
- [8] Aissaoui N, Morshuis M, Maoulida H, et al. Management of end-stage heart failure patients with or without ventricular assist device: an observational comparison of clinical and economic outcomes[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2018, 53(1):170-177.
- [9] Shaddy R, Canter C, Halnon N, et al. Design for the sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with enalapril study of pediatric patients with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction (PANORAMA-HF study)[J]. Am Heart J, 2017, 193:23-34.
- [10] Feldman T, Mauri L, Kahwash R, et al. Transcatheter InterAtrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF I): a phase 2, randomized, sham-controlled trial[J]. Circulation, 2018, 137(4):364-375.
- [11] Radhakrishnan J, Krishnan UM, Sethuraman S. Hydrogel based injectable scaffolds for cardiac tissue regeneration[J]. Biotechnol Adv, 2014, 32(2):449-461.
- [12] Ahmed EM. Hydrogel: preparation, characterization, and applications; a review[J]. J Adv Res, 2015, 6(2):105-121.
- [13] Nelson DM, Ma Z, Fujimoto KL, et al. Intra-myocardial biomaterial injection therapy in the treatment of heart failure; materials, outcomes and challenges [J]. Acta Biomater, 2011, 7(1):1-15.
- [14] Lee LC, Zhihong 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.
- [15] Leor J, Tuvia S, Guetta V, et al. Intracoronary injection of in situ forming alginate hydrogel reverses left ventricular remodeling after myocardial infarction in Swine [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(11):1014-1023.
- [16] Landa N, Miller L, Feinberg MS, et al. Effect of injectable alginate implant on cardiac remodeling and function after recent and old infarcts in rat[J]. Circulation, 2008, 117(11):1388-1396.
- [17] Sabbah HN, Wang M, Gupta RC, et al. Augmentation of left ventricular wall thickness with alginate hydrogel implants improves left ventricular function and prevents progressive remodeling in dogs with chronic heart failure [J]. JACC Heart Fail, 2013, 1(3):252-258.
- [18] Ilisar L, Wang MJ, Sabbah MS, et al. Acute left ventricular reconstruction with circumferential mid-ventricular intramyocardial injections of alginate hydrogel in dogs with chronic heart failure[J]. J Card Fail, 2010, 16(8):S42-S43.
- [19] Lee RJ, Hinson A, Helgersson S, et al. Polymer-based restoration of left ventricular mechanics[J]. Cell Transplant, 2013, 22(3):529-533.
- [20] Retzlaff B, Voss B, Will A, et al. First in man experience with left ventricular reconstruction in patients with systolic heart failure using a novel approach of biopolymer hydrogel implantation[J]. Circulation, 2010, 122:A19753.
- [21] Lee RJ, 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.
- [22] Anker SD, Coats AJ, Cristian G, et al. A prospective comparison of alginate-hydrogel with standard medical therapy to determine impact on functional capacity and clinical outcomes in patients with advanced heart failure (AUGMENT-HF trial) [J]. Eur Heart J, 2015, 36(34):2297-2309.
- [23] Mann DL, Lee RJ, Coats AJ, et al. One-year follow-up results from AUGMENT-HF: a multicentre randomized controlled clinical trial of the efficacy of left ventricular augmentation with Algisyl in the treatment of heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(3):314-325.
- [24] 刘先宝, 董爱强, 孔敏强, 等. 亚太地区首二例 Algisyl 可植入性水凝胶治疗心力衰竭[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(6):594-596.
- [25] Frey N, Linke A, Süsselbeck T, et al. Intracoronary delivery of injectable bioabsorbable scaffold (IK-5001) to treat left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction: a first-in-man study[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2014, 7(6):806-812.

- in stable coronary atherosclerotic heart disease; clinical diagnosis and risk stratification[J]. *Coron Artery Dis*, 2012, 23(8):538-541.
- [14] Piechota WN, Wierzbowski R, Piechota WT, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide NT-proBNP and ischemia modified albumin (IMA) in exercise induced ischemia in patients with stable coronary artery disease[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2006, 116(1):640-647.
- [15] Bakula M, Milicevic G, Bakula M, et al. Kinetics of ischemia-modified albumin following exercise-induced myocardial ischemia[J]. *Clin Lab*, 2016, 62(4):563-571.
- [16] Kim JH, Choi JH, Lee HK, et al. Ischemia-modified albumin (IMA) is not useful for detecting myocardial ischemia during symptom-limited exercise stress tests[J]. *Korean J Intern Med*, 2008, 23(3):121-126.
- [17] Ellidag HY, Eren E, Yllmaz N, et al. Oxidative stress and ischemia-modified albumin in chronic ischemic heart failure [J]. *Redox Rep*, 2014, 19(3):118-123.
- [18] Pan D, Li D. Role of ischemia-modified albumin in patients with acute decompensated heart failure[J]. *Anatol Jcardiol*, 2015, 15(8):618-619.
- [19] Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez MJ, et al. Relation of ischemia-modified albumin levels and left ventricular systolic function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 388(1-2):196-199.
- [20] Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, et al. Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome[J]. *CMAJ*, 2005, 172(13):1685-1690.
- [21] Sbarouni E, Georgiadou P, Marathias A, et al. Ischemia-modified albumin in acute aortic dissection[J]. *J Clin Lab Anal*, 2010, 24(6):399-402.
- [22] Eroglu O, Türkmen S, Mentese A, et al. The diagnostic value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of aortic pathology[J]. *Turk J Med Sci*, 2014, 44(1):62-67.
- [23] Ertekin B, Kocak S, DefneDundar Z, et al. Diagnostic value of ischemia-modified albumin in acute coronary syndrome and acute ischemic stroke[J]. *Pak J Med Sci*, 2013, 29(4):1003-1007.
- [24] 李守霞, 郭丽丽. 缺血修饰白蛋白的研究进展[J]. *医学综述*, 2012, 18(23):3935-3938.

(收稿:2017-11-26 修回:2018-02-08)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 142 页)

- [26] Rao SV, Zeymer U, Douglas PS, et al. Bioabsorbable intracoronary matrix for prevention of ventricular remodeling after myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(7):715-723.
- [27] Pescosolido L, Vermonden T, Malda J, et al. In situ forming IPN hydrogels of Calcium alginate and dextran-HEMA for biomedical applications[J]. *Acta Biomater*, 2011, 7(4):1627-1633.
- [28] Yao X, 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.
- [29] Boopathy AV, Che PL, Somasuntharam I, et al. The modulation of cardiac progenitor cell function by hydrogel-dependent Notch1 activation [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(28):8103-8112.
- [30] Nakajima K, Fujita J, Matsui M, et al. Gelatin hydrogel enhances the engraftment of transplanted cardiomyocytes and angiogenesis to ameliorate cardiac function after myocardial infarction[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0133308.

(收稿:2018-02-22 修回:2018-03-27)

(本文编辑:胡晓静)