

可注射水凝胶治疗心肌梗死

高晨珊 张亚莉 侯磊

【摘要】 可注射水凝胶可用来装载生物因子,经微创技术植入体内,达到控释药物的目的,促进心脏组织再生,有望发展成为治疗心肌梗死的方案。该文介绍了可注射水凝胶在治疗心肌梗死方面的作用机制及研究进展。

【关键词】 可注射水凝胶;心肌梗死;心力衰竭

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.01.003

心血管疾病是导致人类死亡的首要原因^[1]。尽管近年来急性心肌梗死(AMI)的治疗取得了显著进展,但其致死率仍处于上升趋势^[2]。再生医学和组织工程是研究 AMI 治疗的热点,该方法旨在修复和再生受损心肌,防止心室重构。其中,可注射水凝胶能够实现多种治疗效果的叠加,已被证实可以改善 AMI 患者的生存率^[3-7]。根据 AMI 的病理过程,合理设计阶段性治疗方法,是促进 AMI 后心脏功能恢复的有效策略。

水凝胶作为 AMI 治疗的植入材料,其优势包括:(1)水凝胶可以为薄弱的受损组织提供力学支撑,同时促进细胞黏附,减少瘢痕组织,从而改善心脏功能;(2)水凝胶作为细胞外基质(ECM)类似物,可局部持续缓释递送生物因子,加速血管生成;(3)采用注射的方式减少了患者的创伤及手术并发症。

1 可注射水凝胶治疗AMI的现状

基于 AMI 的病理机制,可注射水凝胶的治疗主要为以下 4 个方面:(1)心肌直接注射水凝胶,为受损心肌组织提供力学支撑^[5-8];(2)可注射水凝胶封装缓释药物和生长因子,促进治疗药物的生物利用度和实现可控的局部滞留时间,优化治疗效果^[9-12];(3)可注射水凝胶负载干细胞,提高干细胞在梗死部位的滞留时间和存活率,为干细胞的直

接分泌或旁分泌提供条件,加快血管新生和心功能恢复^[13-18];(4)可注射水凝胶装载治疗性基因,促进治疗性基因在梗死区的持续性表达,抑制心肌细胞凋亡,改善心功能^[2,19-24]。

1.1 可注射水凝胶单独治疗

在心力衰竭晚期,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。而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^[8]。有研究表明,将水凝胶注射到心肌组织内,其直接作用是增加室壁厚度,抑制 ECM 降解,提供暂时的力学支撑;同时缩小心腔内径,减轻室壁张力,降低 MVO₂,延缓心力衰竭进程^[5]。国外临床研究评价了 3 种可注射水凝胶的可行性和安全性,分别为 Algisyl-LVR^[5]、IK-5001^[6]及 VentriGel^[7]。Traverse 等^[7]对 VentriGel 治疗左心功能不全开展临床研究,初步证实了 VentriGel 注射的安全性和可行性,为进一步大规模临床试验提供了支持。

可注射水凝胶与心脏功能修复的相关研究,已转向增强水凝胶的结构和功能,如导电性^[12-14],抗氧化性^[6,25]以及更复杂的化学成分修饰^[10]等。Zhu 等^[12]制备了可注射甲基丙烯酸酯明胶/氧化石墨烯(GelMA-O5/rGO)水凝胶,通过加入还原性石墨烯(rGO)增强水凝胶的导电性,促进 AMI 后心功能的恢复。Wei 等^[13]设计了以透明质酸(HA)和氧化海藻酸盐(ALG-CHO)为基础、可降解和导电的基质金属蛋白酶水凝胶,增强了细胞间信号转导,提高了电导率。

1.2 缓释AMI治疗药物的可注射水凝胶

通过心肌直接注射可缓释生物制剂的水凝胶,

基金项目:上海交通大学“交大之星”计划医工交叉研究基金(YG2019ZDA19)

作者单位:530021 南宁,广西医科大学再生医学与医用生物资源开发应用省部共建协同创新中心,再生医学研究中心(高晨珊,侯磊);200050 上海交通大学医学院附属同仁医院心血管病研究室(张亚莉)

通信作者:侯磊, E-mail:dr_houlei@163.com

可有效抑制心肌重构,促进心肌组织恢复^[9,11,26]。水凝胶一定程度上可替代受损心肌,从而减缓AMI梗死区域ECM的降解。在水凝胶中装载可调控ECM稳态的抑制剂,可进一步减少ECM的降解。Fan等^[10]通过靶向AMI后上调的基质金属蛋白酶-2/9(MMP-2/9),制备了双功能AMI响应性水凝胶,可按需给药,促进血管生成和抑制心脏重构。

小分子药物1,4-二氢-4-酮-3-羧酸(DPCA)是一种有效的缺氧诱导因子(HIF)-1 α 稳定剂。Wei等^[13]设计了多功能可注射水凝胶(HA/ALG),并加入DPCA。该水凝胶一方面增强了细胞间信号转导,提高了电导率,另一方面实现了DPCA的精准可控持续释放,有效稳定梗死区微环境中的HIF-1 α ,促进血管新生,从而更好地维持心功能。

AMI早期,促进缺血心肌血流恢复可有效提高AMI治疗效果。研究表明,将碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、促血管生成素-1(Ang-1)和肝细胞生长因子(HGF)等,与血管内皮生长因子(VEGF)同时装载到相应类型的水凝胶中,能显著提高其生物利用度,促进局部血管生成,从而改善梗死心肌的血液灌注^[27]。Munarin等^[28]将VEGF、b-FGF和音猥因子(Shh)等3种蛋白包裹到海藻微球中,然后负载到胶原基水凝胶中,注射至大鼠AMI模型,虽然大鼠心肌均有瘢痕形成,但是VEGF、b-FGF和Shh的释放促进梗死区血管新生,大鼠心功能明显改善,说明3种血管生成蛋白协同作用较单一蛋白促进血管生成的作用更有效。此外,将生物因子通过化学修饰的方式与水凝胶结合,在体内经水解或者酶解的方式实现稳定、可控的释放,也可能是治疗AMI的有效方案。

可注射水凝胶负载治疗药物促进心功能恢复的作用机制主要是抑制ECM降解,促进血管新生,抑制心脏重构。

1.3 缓释干细胞的可注射水凝胶

通过水凝胶缓释干细胞来重建坏死心肌被认为是AMI后抑制心室重构的有效策略。AMI后的内源性修复机制始于心肌细胞的增殖再生,但心肌细胞再生能力有限,其修复过程更多依赖于祖细胞的激活补充^[29]。Zhu等^[12]制备的GelMA-O5/rGO水凝胶,用于负载脐带间充质干细胞(UCMSCs),GelMA-O5/rGO/UCMSCs水凝胶能减少梗死区梗

死面积和心肌纤维化,增加心室射血分数,最终改善AMI后心功能。Zhu等^[14]开发了可注射、导电的纳米复合水凝胶(GNR@SN/Gel),并包裹间充质干细胞(MSCs)和⁶⁸Ga³⁺,将其注射到大鼠心肌中,可对AMI大鼠的早期和晚期存活心肌以及心功能产生保护作用,实验得到组织病理学的进一步证实,且实现了对可注射水凝胶的在体监测。MSCs和GNR@SN/Gel复合导电水凝胶为AMI的治疗提供了新的策略。

国内也有1项临床研究(NCT02635464)评价可注射水凝胶的安全性和可行性^[15]。研究者给冠状动脉旁路移植术(CABG)后的慢性缺血性心脏病患者心肌内注射负载人脐带间充质干细胞(hUC-MSCs)的胶原水凝胶,结果显示患者的心功能和生存质量得到改善。这项临床研究提示CABG后心肌内注射负载hUC-MSCs的胶原水凝胶,用于治疗AMI安全可行。

有实验表明移植干细胞的主要作用机制并非促进细胞分化,而是通过细胞因子、生长因子和外泌体(EVs)的旁分泌释放,诱导血管生成,抑制心肌细胞凋亡,促进心肌细胞增殖^[30-31]。Chen等^[16]在AMI后缺血心肌中注入内皮祖细胞(EPCs),发现可以改善AMI后心功能。Zhang等^[17]发现来自于人间充质干细胞(hMSCs)的EVs可以通过保护心肌细胞免于凋亡、促进细胞增殖和血管生成,改善缺血后损伤的心功能。多项实验研究证实诱导多能干细胞(iPSCs)来源的EVs富含心脏特异性微小RNA(miRNA),参与心肌细胞代谢过程的调控,有利于减少梗死面积,减轻心肌肥厚和凋亡^[32-33]。Liu等^[18]设计了可持续释放EVs到AMI后心肌局部微环境的复合物。从iPSCs来源的心肌细胞(iCMs)中分离的EVs(iCM-EVs),可以改善射血分数,减少梗死面积,减少心律失常的发生,防止心肌肥大。

由于存在细胞来源的限制和潜在的免疫反应等问题,阻碍了可注射水凝胶缓释干细胞在治疗AMI方面的临床转化。

1.4 缓释基因的可注射水凝胶

可注射水凝胶为基因传递提供了可靠载体,提高了局部靶向率。目前有3类靶基因可用于AMI的治疗,即改善血液供应的基因、减轻梗死区纤维化的基因和调节各种因素之间相互作用的基因。利用水凝胶使缓释基因靶向梗死区域,可提高局部

转染效率^[21],实现局部基因表达的调控。

miRNA 的表达水平与左室重构程度显著相关, Yang 等^[21]将 miRNA 纳米粒 (miNPs) 负载到可注射水凝胶中,建立一种体内递送系统,用来治疗受损心肌。这种水凝胶/miNPs 复合物可增加毛细血管密度,提高射血分数,减少心肌纤维化,显著改善 AMI 后大鼠的心功能。Li 等^[2]利用介孔二氧化硅纳米颗粒 (MSNs) 作为 miR-21-5p 的递送载体,将 MSNs/miR-21-5p 复合物封装进可注射水凝胶,构建了一种递送 miR-21-5p 的控释系统,可以重构巨噬细胞功能并调节炎性微环境,并且可向内皮细胞递送 miR-21-5p,促进微血管的形成。该研究实现了水凝胶与 miR-21-5p 在治疗心肌 AMI 中的协同作用。

小干扰 RNA (siRNA) 在 AMI 治疗方面具有巨大的应用潜力, siRNA 可通过水凝胶在局部持续可控的释放,达到高效转染的目的。Wang 等^[23]设计了负载 siRNA 的可注射水凝胶复合物,可以通过释放针对 MMP2 的 siRNA 来抑制 AMI 后局部蛋白水解酶活性的上调。

质粒 DNA (pDNA) 具有高稳定性和低免疫反应性等优点,但是直接在心肌内注射, pDNA 的表达效率低,持续时间短。用水凝胶包裹 pDNA 后注射到受损心肌中,可实现可控精准释放,从而高效转染表达治疗性蛋白。Wang 等^[24]用巯基透明质酸 (HA-SH) 和聚乙二醇双丙烯酸酯 (TA-PEG) 制备了一种可导电的可注射水凝胶,促进了心肌再生和血管生成。

2 挑战与展望

在用于心脏组织工程的所有生物材料中,可注射水凝胶由于具有微创可控、缓慢递送和体内分解成无害衍生物的特性,不仅可以为心脏提供力学支撑,还可以作为细胞、生长因子和药物的载体,展现了其在 AMI 后损伤心肌修复和再生的巨大应用潜力。然而,其从科研到临床的转化途径仍具有挑战性。可注射水凝胶在体内生物降解机制目前仍未完全阐述清楚,降解时间是否可以控制以及降解时机的选择也需要考虑,降解产物的影响也值得研究。关于可注射水凝胶对于 AMI 后心肌修复和再生研究中的注射剂量、注射时间也无确定的标准。水凝胶修复心肌的作用机制等关键问题仍有待明确。

参 考 文 献

- [1] Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2021, 143(8):e254-e743.
- [2] Li Y, Chen X, Jin RH, 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.
- [3] Contessotto P, Pandit A. Therapies to prevent post-infarction remodelling: from repair to regeneration[J]. *Biomaterials*, 2021, 275:120906.
- [4] 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.
- [5] Lee LC, Wall ST, 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.
- [6] 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.
- [7] Traverse JH, Henry TD, 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.
- [8] 丁国民, 沈利水. 藻酸盐水凝胶在心力衰竭中的应用现状[J]. *国际心血管病杂志*, 2018, 45(3):139-142, 145.
- [9] Paul A, Hasan A, Kindi HA, et al. Injectable graphene oxide/hydrogel-based angiogenic gene delivery system for vasculogenesis and cardiac repair[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(8):8050-8062.
- [10] Fan CX, Shi JJ, Zhuang Y, et al. Myocardial-infarction-responsive smart hydrogels targeting matrix metalloproteinase for On-Demand growth factor delivery[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(40):e1902900.
- [11] Rufaihah AJ, Seliktar D. Hydrogels for therapeutic cardiovascular angiogenesis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 96:31-39.
- [12] Zhu SJ, Yu CJ, Liu NB, et al. Injectable conductive gelatin methacrylate / oxidized dextran hydrogel encapsulating umbilical cord mesenchymal stem cells for myocardial infarction treatment[J]. *Bioact Mater*, 2022, 13:119-134.
- [13] Wei XJ, 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.
- [14] Zhu K, Jiang DW, 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.

- [15] He XJ, Wang Q, Zhao YN, et al. Effect of intramyocardial grafting collagen scaffold with mesenchymal stromal cells in patients with chronic ischemic heart disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(9):e2016236.
- [16] Chen CW, Wang LL, Zaman S, et al. Sustained release of endothelial progenitor cell-derived extracellular vesicles from shear-thinning hydrogels improves angiogenesis and promotes function after myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(7):1029-1040.
- [17] Zhang N, Zhu JY, Ma QC, et al. Exosomes derived from human umbilical cord MSCs rejuvenate aged MSCs and enhance their functions for myocardial repair[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):273.
- [18] Liu BH, Lee BW, Nakanishi K, et al. Cardiac recovery via extended cell-free delivery of extracellular vesicles secreted by cardiomyocytes derived from induced pluripotent stem cells[J]. *Nat Biomed Eng*, 2018, 2(5):293-303.
- [19] Wu P, Chen H, Jin R, et al. Non-viral gene delivery systems for tissue repair and regeneration[J]. *J Transl Med*, 2018: 29448962.
- [20] Chun KW, Lee JB, Kim SH, et al. Controlled release of plasmid DNA from photo-cross-linked pluronic hydrogels[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(16):3319-3326.
- [21] Yang H, Qin X, Wang H, et al. An in vivo miRNA delivery system for restoring infarcted myocardium[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(9):9880-9894.
- [22] Bheri S, Davis ME. Nanoparticle-hydrogel system for post-myocardial infarction delivery of MicroRNA[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(9):9702-9706.
- [23] Wang LL, Chung JJ, Li EC, et al. Injectable and protease-degradable hydrogel for siRNA sequestration and triggered delivery to the heart[J]. *J Control Release*, 2018, 285:152-161.
- [24] Wang W, Tan BY, Chen JR, et al. An injectable conductive hydrogel encapsulating plasmid DNA-eNOS and ADSCs for treating myocardial infarction[J]. *Biomaterials*, 2018, 160:69-81.
- [25] Balint R, Cassidy NJ, Cartmell SH. Conductive polymers: towards a smart biomaterial for tissue engineering[J]. *Acta Biomater*, 2014, 10(6):2341-2353.
- [26] Ferrini A, Stevens MM, Sattler S, et al. Toward regeneration of the heart: bioengineering strategies for immunomodulation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6:26.
- [27] Steele AN, Cai L, Truong VN, et al. A novel protein-engineered hepatocyte growth factor analog released via a shear-thinning injectable hydrogel enhances post-infarction ventricular function[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2017, 114(10): 2379-2389.
- [28] Munarin F, Kant RJ, Rupert CE, et al. Engineered human myocardium with local release of angiogenic proteins improves vascularization and cardiac function in injured rat hearts[J]. *Biomaterials*, 2020, 251:120033.
- [29] Balaji S, King A, Crombleholme TM, et al. The role of endothelial progenitor cells in postnatal vasculogenesis: implications for therapeutic neovascularization and wound healing[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2013, 2(6):283-295.
- [30] Xu MY, Ye ZS, Song XT, et al. Differences in the cargos and functions of exosomes derived from six cardiac cell types: a systematic review[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):194.
- [31] Kim S, Lee SK, Kim H, et al. Exosomes secreted from induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells accelerate skin cell proliferation[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10):3119.
- [32] Santoso MR, Ikeda G, Tada Y, et al. Exosomes from induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes promote autophagy for myocardial repair[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(6):e014345.
- [33] Mancuso T, Barone A, Salatino A, et al. Unravelling the biology of adult cardiac stem cell-derived exosomes to foster endogenous cardiac regeneration and repair[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10):3725.

(收稿:2021-09-10 修回:2022-08-15)

(本文编辑:丁媛媛)