

用于心脏修复与再生的可注射水凝胶的研究进展*

樊景阳^{1,2,3} 李苏雷^{2,3} 曹丰^{2,3}

[摘要] 心肌梗死是威胁人类健康的重大疾病之一。心肌梗死后大量心肌细胞发生坏死并形成瘢痕,最终导致心力衰竭。目前,治疗终末期心力衰竭的方法包括药物治疗、左心室辅助装置植入和心脏移植,但这些方法都存在一定局限性。细胞移植进行心脏修复与再生是一种有前景的心力衰竭治疗方法,但移植后细胞的低滞留率和低存活率大大限制了其在临床的推广应用。可注射水凝胶可以作为移植细胞的载体,通过微创的方式进行心肌注射改善细胞的植入和存活,使其在心脏组织工程中更具吸引力。本文拟对多种可注射水凝胶的特点及最新研究进展进行综述。

[关键词] 组织工程;水凝胶;心肌梗死;心力衰竭;细胞移植

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.03.004

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Research progress of injectable hydrogels for cardiac repair and regeneration

FAN Jingyang^{1,2,3} LI Sulei^{2,3} CAO Feng^{2,3}

(¹Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266071, China; ²Second Medical Center, ³National Clinical Medical Research Center for Geriatric Diseases, PLA General Hospital)

Corresponding author: CAO Feng, E-mail: fengcao8828@163.com

Summary Myocardial infarction is one of the major diseases threatening human health. Massive myocyte necrosis and scar formation following myocardial infarction eventually led to heart failure. At present, the methods of treating end-stage heart failure are including drug therapy, left ventricular assist devices implantation, and heart transplantation, but all of them have some limitations. The application of cell transplantation for heart repair and regeneration is a promising treatment for heart failure, but the low retention and survival of transplanted cells greatly limits its clinical application. Injectable hydrogels can be used as carriers for transplanted cells to improve cell implantation and survival. Moreover, hydrogels are able to perform myocardial injection therapy in a minimally invasive manner, making it more attractive in cardiac tissue engineering. This review gives a brief overview of injectable hydrogels, including the characteristics and recent research progress of various injectable hydrogels.

Key words tissue engineering; hydrogels; myocardial infarction; heart failure; cellular transplantation

心血管疾病是导致人类死亡的首要原因,其中多数与心肌缺血事件发生有关^[1]。心肌梗死发生后,坏死心肌组织会经历早期炎症、纤维化和长期重塑3个阶段,在此期间梗死壁变薄、左心室扩张,最终导致心力衰竭的发生。目前心力衰竭主要有药物治疗、左心室辅助装置植入和心脏移植3种治疗方法^[2]。其中心脏移植是终末期心力衰竭的唯一有效治疗方法,但是心脏移植受限于供体数量、移植后的免疫排斥反应等问题,此外终身服用免疫抑制剂还会增加感染和恶性肿瘤发生的风险。因此,目前迫切需要研究新的治疗方法来促进损伤心肌的修复,从而改善患者预后和生活质量。

心肌梗死的发生可造成约十亿心肌细胞死亡,

由于心肌细胞再生能力有限,研究人员尝试把多种类型细胞植入到损伤心肌进行心脏再生治疗,但是移植细胞低滞留率和存活率限制了其治疗作用。众多研究表明,用于心脏组织工程的生物材料能够为移植细胞提供较好的生存环境,提高细胞存活率,改善靶向移植。目前已经开发出了多种生物材料,这些生物材料具有三维交联聚合物网络结构,可模仿细胞外基质(extracellular matrix, ECM)以利于细胞附着和物质交换,并具有适当的机械强度以承受心室应力^[3]。此外,理想的生物材料应当具有较好的生物相容性、低免疫原性及仿生性。在心脏再生治疗中,促缺血心肌修复的生物材料主要包括可注射水凝胶和心脏补片。相比于可注射水凝胶的微创治疗方式,心脏补片的植入手术更具有侵入性,且创伤大,临床应用受限。因此可注射水凝胶在心脏再生治疗领域中更具吸引力。本文将重点讨论多种可注射水凝胶的进展和遇到的问题,以及在心脏再生治疗和组织工程中的临床应用。

*基金项目:国家自然科学基金重点国际(地区)合作研究项目(No:81820108019)

¹青岛大学医学部(山东青岛,266071)

²解放军总医院第二医学中心

³解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心

通信作者:曹丰, E-mail: fengcao8828@163.com

1 概述

可注射水凝胶是心脏组织工程的重要组成部分,除了满足生物相容性、低免疫原性、高渗透性及可调机械性能,还可经导管输注到心肌进行微创治疗。水凝胶可以由多种天然或合成衍生聚合物构成,并组装成高含水量的三维聚合物网络。这些特点使水凝胶能够模仿 ECM 环境作为细胞移植的载体,促进细胞存活、增殖、分化和迁移,促进组织再生^[4-6]。水凝胶在一些特定物理化学环境的触发下,可进行原位溶胶-凝胶的转变,这一过程通常是热刺激、pH 介导交联、光诱导交联、离子交联和化学交联等。其中,基于热刺激交联的水凝胶应用最为广泛,温敏水凝胶可以在体温条件下发生凝胶化转变,因此注射到心肌内便可引发原位凝胶。对于心肌梗死患者,心肌内注射水凝胶可以增加心肌厚度和分担机械应力,支持左心室壁,从而达到延缓左室重塑的目的^[7]。通过把包封有细胞的水凝胶注射到梗死壁,可以提高细胞的存活率,增强心脏再生治疗。此外,水凝胶也可用于生物分子、药物、治疗基因向损伤心肌组织递送,并将分子控制释放到靶区域,改善梗死区微环境,促进内源性细胞募集和血管新生^[8]。近年来,科研人员开发了多种可注射水凝胶,根据其来源的生物材料不同,可以分为天然聚合物基水凝胶、合成水凝胶、混合水凝胶等。不同生物材料都有其特点,在设计制作水凝胶前应充分考虑。

2 天然聚合物基水凝胶

天然聚合物基水凝胶通常具有良好的生物相容性、低细胞毒性以及与生理环境的相似性。然而,其也伴有弱的机械性能、潜在的免疫原性、难以调控的降解以及不同批次间的差异这样的缺点。尽管有不足之处,天然聚合物仍然是很有前景的生物材料,并且已经被证明适用于心脏组织工程^[9-10]。目前,在心脏组织工程中应用的天然聚合物有海藻酸盐、壳聚糖、脱细胞细胞外基质(decellularized extracellular matrix, dECM)、胶原蛋白、纤维蛋白、明胶、基质胶和透明质酸等^[3]。下面将对几种常见来源的材料进行介绍。

2.1 海藻酸盐

海藻酸盐是一种从褐藻细胞壁和某些细菌荚膜提取的阴离子多糖,具有良好的生物相容性、可生物降解性、无血栓形成性以及较低的成本,可与二价阳离子(如 Ca^{2+} 、 Ba^{2+} 、 Zn^{2+})相互作用引发凝胶,因此广泛应用于组织工程,并且已被 FDA 批准用于医疗。Hao 等^[11]把具有抗氧化作用的富勒烯醇纳米颗粒引入海藻酸盐水凝胶中,发现富勒烯醇/海藻酸盐水凝胶可以提高棕色脂肪干细胞(brown adipose derived stem cells, BADSCs)在 ROS 环境下的存活以及向心肌细胞的分化能力,

当把包封有 BADSCs 的凝胶注射到心肌梗死大鼠的梗死壁时,可提高移植细胞的存活率,并有效降低局部 ROS 水平。目前已有两种基于海藻酸盐的生物材料在进行临床试验,分别是 IK-5001(Bellerophon Therapeutics, USA)和 Algisyl-LVR(LoneStar Heart, Inc., USA)^[10,12]。在一项大型临床试验中,201 例受试者接受冠状动脉内水凝胶(IK-5001)注射治疗,但结果显示水凝胶的应用并没有减少 6 个月的不良左室重构和心脏临床事件,这与临床前的动物实验结果不同^[12]。而在另一项小型临床研究中,接受心肌内注射 Algisyl-LVR 的晚期心力衰竭患者在 12 个月时运动能力和症状均有所改善^[10]。总之,海藻酸盐基水凝胶是心脏组织工程中有前景的材料,还需进一步的研究与发展。

2.2 壳聚糖

壳聚糖是一种较高生物相容性和低毒性的线性阳离子多糖,并具有一定的抗菌性。壳聚糖水凝胶可以由甲壳素的 N-脱乙酰化产生,多种外界刺激如光、温度可以引发其溶胶-凝胶反应,形成三维网络结构^[13],其中温敏型壳聚糖水凝胶的研究较为广泛。在动物实验中发现壳聚糖水凝胶可以增加左室壁厚度,改善左室重塑和心功能。此外,壳聚糖基水凝胶也易于通过包封移植细胞和生物活性分子应用于心脏再生治疗。近日,Liu 等^[14]发现壳聚糖水凝胶可以改善骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BMSCs)在小鼠梗死心肌边界的植入,并提高 BMSCs 抑制炎症反应、减轻血管内皮细胞焦亡的能力。Shu 等^[13]开发了一种 RoY 肽修饰的壳聚糖氯化物水凝胶(CSCI-RoY),RoY 是一种包含 12 个氨基酸的合成肽,可以与缺氧条件下血管内皮细胞膜表面的 GRP78 受体结合,从而激活与内皮细胞存活和增殖有关的信号通路。该研究发现,在壳聚糖氯化物水凝胶中加入 RoY 肽可以改善心肌梗死区的血管生成和心功能。近年来,有研究人员把导电材料聚吡咯与壳聚糖缀合制备成导电水凝胶,该水凝胶可以使相分离的心肌细胞簇在体外同步收缩,并在体内试验中证实,在心脏瘢痕组织内注射该水凝胶可以提高瘢痕组织的电导性^[15]。

2.3 dECM

dECM 由组织经脱细胞处理获得,保留着天然 ECM 的微观结构和生物活性成分(蛋白多糖、糖胺聚糖等),高度模拟了细胞微环境,同时具有生物活性、生物相容性和可降解性等优点^[5]。ECM 的三维结构和生化成分特定于每个组织,在心脏修复中,心肌 ECM 材料可以为细胞存活和在体生物学行为提供支持^[5]。有报道称,接种在猪心肌 ECM 水凝胶上的人类骨髓间充质干细胞(human mesenchymal stem cells, hMSCs)和人源诱导性多能

干细胞分化的心肌细胞(human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, hiPS-CMs)表现出方向一致的排列生长,形成组织样结构^[4]。通常 ECM 水凝胶有着机械强度弱、成胶过程缓慢和降解速度快的性质,因此有研究人员在 ECM 水凝胶制备过程中加入京尼平交联剂或基质金属蛋白酶抑制剂(如多西环素)以延缓 ECM 水凝胶的降解速度。目前,心肌 ECM 水凝胶用于心肌梗死后心脏修复已被证明是安全有效的方法^[9,16]。Wassenaar 等^[16]采用转录组学分析方法探索心肌 ECM 水凝胶阻止大鼠心肌梗死后左室重构和心功能下降的机制,主要包括:炎症反应的改变,减少心肌细胞凋亡、肥大,增加血管生成、心脏转录因子的表达,以及对祖细胞的募集等。最近,来源于猪心肌 ECM 水凝胶的 VentriGel(Ventrix, Inc., USA)完成了一期临床试验,15 例心肌梗死患者接受了经心内膜向梗死区和梗死周边区域连续注射 VentriGel 治疗(每次 0.3 mL,注射 18 次/5.4 mL),结果显示,经心内膜注射 VentriGel 是安全可行的,晚期心肌梗死患者(梗死时间 > 12 个月)在接受 VentriGel 注射治疗后左室重塑减轻,B 型利钠肽(BNP)水平和生活质量有所改善^[9]。

2.4 胶原蛋白凝胶

胶原蛋白是哺乳动物体内主要的 ECM 蛋白,是维持心脏结构和功能完整的重要成分之一,可提供机械支持和抗拉强度,并且可以通过整联蛋白与心肌细胞相连接。近年来,胶原蛋白水凝胶在心脏组织工程领域得到了快速发展。目前,运用生物工程技术生产的胶原蛋白避免了动物源性胶原蛋白相关的过敏反应和病原体传播的风险。McLaughlin 等^[6]设计了一种基于临床级重组人 I 型胶原蛋白(rHCl)的水凝胶,在小鼠心肌梗死后 7 d,将其注射到心肌内。结果发现,rHCl 水凝胶治疗可以增加缺血区 M2 巨噬细胞,减少单核细胞募集,改善愈合环境,同时增加梗死边界区毛细血管数和心肌细胞,防止病理重塑,改善心功能。然而,胶原蛋白水凝胶弱的导电性和机械强度限制了其应用。为此,有研究人员把导电性和机械强度较好的碳纳米管(CNT)加入到胶原蛋白水凝胶中,发现 CNT 的加入可以使凝胶的弹性模量达到成年大鼠心室肌水平,而导电率略高于正常心肌。CNT/胶原蛋白水凝胶与新生大鼠心室肌细胞共培养结果显示,CNT 的加入可以改善心肌细胞的黏附、伸长及收缩功能^[17]。

2.5 纤维蛋白凝胶

纤维蛋白是一种天然聚合物,是生理性凝血反应的终产物,参与止血和伤口愈合^[18]。纤维蛋白凝胶由纤维蛋白原和凝血酶混合反应产生,凝血酶裂解并去除纤维蛋白原的纤维蛋白肽 A 和纤维蛋

白肽 B,暴露纤维蛋白原单体的聚合位点,随后这些单体自组装成水凝胶网络^[18]。纤维蛋白凝胶有着良好的生物相容性、低免疫原性和可控的降解速率。此外,纤维蛋白凝胶还可以促进细胞的黏附和均匀分布,提高接种细胞的存活率。有研究报道,把早期 iPS-CMs 和皮肤成纤维细胞共同包封在纤维蛋白水凝胶中,在接受不同强度的训练(增加电刺激频率)之后,发现 iPS-CMs 可以在纤维蛋白水凝胶中生长成类似于成人的心肌组织并有着成人样的基因表达谱^[19]。Awada 等^[20]将金属蛋白酶 3 (TIMP-3)抑制剂以及负载碱性成纤维细胞生长因子(FGF-2)和基质细胞衍生因子(SDF-1 α)的肝素基凝聚层共同包封在纤维蛋白水凝胶中,通过实现 3 种互补蛋白的控制释放,使接受凝胶注射治疗的心肌梗死大鼠心功能改善,减轻了基质降解和瘢痕扩展,并促进了血管生成和干细胞募集。

2.6 基质胶

基质胶(Matrigel)是从 Engelbreth-Holm-Swarm(EHS)小鼠肉瘤提取的 ECM 蛋白混合物,主要蛋白成分是 IV 型胶原蛋白、层黏连蛋白、硫酸肝素糖蛋白等^[21]。Matrigel 通常用作基质涂层,可支持多种细胞的黏附生长,是目前用于干细胞培养的首选基质。当 Matrigel 浓度 > 4 mg/mL 时,可以在 24~37℃ 下胶凝。这些特点使其可以用作心脏修复的水凝胶。在心肌梗死大鼠实验中,Matrigel 可以促进血管生成,增强 CD34⁺、c-Kit⁺ 干细胞募集,并防止左室重塑。然而,由于 Matrigel 存在着引入异种污染的可能以及致瘤性问题,尚未被批准用于临床研究。

3 合成水凝胶

合成水凝胶具有易于调节的机械和生化特点,可根据凝胶的应用目的调控其机械强度、孔隙大小、胶凝时间和降解速率,此外还有着低免疫原性和批次的一致性。合成水凝胶弥补了天然水凝胶的部分不足,在心脏修复中有着较好的应用前景。下面主要讨论几种常用的合成水凝胶。

3.1 聚(N-异丙基丙烯酰胺)

聚(N-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAAm)是一种温敏性聚合物,有着热可逆凝胶化特点,当温度高于其临界溶液温度(32℃)时,其可发生溶胶-凝胶转变,当把 PNIPAAm 注射到体内时可以原位凝胶,但是该水凝胶生物降解能力较差,限制了其直接应用。为设计有良好可生物降解性及生物相容性的 PNIPAAm 水凝胶,研究人员把可生物降解和(或)天然聚合物材料引入到分子结构中。Lee 等^[22]开发了一种可注射的磺化可逆热凝胶 SP-SHU-PNIPAM,由 PNIPAAm 缀合聚(六亚甲基丝氨酸脲)(PSHU)和磺酸酯基团生成。SPSHU-PNIPAM 水凝胶注射到心肌内可以改善心肌梗死

后的心脏功能和血管生成,减少梗死壁面积及左心室壁变薄。此外,利用 SPSHU-PNIPAM 封装血管内皮生长因子(VEGF),还可以减少 VEGF 的初始爆发使其持续释放。为改善水凝胶的导电性,有研究人员将金纳米颗粒化学偶联到 PSHU-PNIPAAm-赖氨酸主链上,制备了新型的导电可逆热凝胶,该水凝胶可支持新生大鼠心室肌细胞和心脏成纤维细胞的长期生存,并增加心肌细胞缝隙连接蛋白 43 的表达面积^[23]。

3.2 聚乙二醇

聚乙二醇(PEG)是一种广泛应用于组织工程的合成水凝胶,具有良好的生物相容性、低免疫原性和低毒性,已经通过 FDA 批准用于医疗行业。虽然 PEG 具有生物惰性,在体内不可降解,对细胞的黏附能力低,不利于细胞的存活生长,但 PEG 易于和多种聚合物缀合来克服这些问题。PEG 及其修饰后的水凝胶已经用于心肌梗死后心脏修复。Zhou 等^[24]在利用 PEG 和富马酰氯合成出可生物降解的寡聚[聚(乙二醇)富马酸酯](OPF)水凝胶的基础上,掺入了氧化石墨烯(Go)纳米颗粒,Go 的引入改善了水凝胶的导电性以及细胞的黏附性,促进心肌梗死大鼠梗死区和周围组织的电信号传导,上调了心肌细胞缝隙连接蛋白的表达,更好地改善心功能。此外,PEG 基水凝胶还可以被用作生物分子和药物的运送载体。Chow 等^[25]通过 PEG 二硫醇与 4 臂 PEG 丙烯酸酯的聚合反应,合成出可降解且有着和心肌组织相似剪切模量的 PEG 水凝胶。该团队在体外细胞实验中发现,促红细胞生成素(EPO)可以保护氧化应激条件下的 iPSC-CMs,提高细胞活力。随后其把封装有 EPO 和 iPSC-CMs 的 PEG 水凝胶用于心肌梗死大鼠的注射治疗,证明该治疗体系可以改善心功能,增加梗死壁厚度和心肌生成。

3.3 自主装肽水凝胶

自主装肽水凝胶可以模仿天然 ECM,有着良好的生物相容性、可降解性,并且无免疫原性和细胞毒性,是一种有前景的生物材料。在设计自主装肽时,可通过调节氨基酸序列、构建不同的二级和三级结构实现,生物活性基团的引入可以使肽功能化^[26]。自主装肽水凝胶可以作为细胞、生物分子和药物的递送载体,在温度、pH 或离子强度的触发下可发生溶胶-凝胶的转变。Carlini 等^[27]开发了一种含有基质金属蛋白酶(MMP)/弹性蛋白酶酶切识别序列的 progelator 环肽水凝胶,该环肽可以注射到心肌梗死大鼠的梗死壁,在 MMP 和弹性蛋白酶的作用下线性化并迅速自主装成凝胶,而且环肽的活化和随后的凝胶化并没有增加巨噬细胞的浸润。此外,该研究还显示 progelator 环肽水凝胶

有着血液相容性,并对人类心脏祖细胞没有细胞毒性。Han 等^[28]利用肽 PA-GHRPS 和肽 NapFF 合成出 PGN 水凝胶,并用于包封人脐带间充质干细胞来源的外泌体(UMSC-Exo),发现外泌体可以在 PGN 水凝胶中稳定持续的释放,把 UMSC-Exo/PGN 水凝胶注射到心肌梗死大鼠的梗死壁周围可以减少炎症反应、纤维化,改善心功能以及促进血管生成。

4 混合水凝胶

天然和合成水凝胶各具特点,天然水凝胶有着良好的生物相容性和生物学功能,但是存在机械强度弱、凝胶速度慢以及批次间差异的缺点。合成水凝胶有着易于调控的机械强度和物理化学性质,但是缺乏细胞黏附位点。因此,为优化水凝胶的性能,依据材料特点,选择性地联合天然材料和合成材料制备混合水凝胶是一种有前景的方法。经过设计的混合水凝胶将具有细胞黏附位点、合适的机械强度和理化性质以满足心脏修复的需要^[29]。例如,有研究人员把 N-异丙基丙烯酰胺(NIPAAm)、丙烯酸(AAc)和甲基丙烯酸 2-羟乙酯-聚(ϵ -己内酯)(HEMAPCL)按照 88 : 9.6 : 2.4 比例合成聚(NIPAAm-co-AAc-co-HEMAPCL)共聚物,随后将该共聚物与 I 型胶原蛋白偶联,以制备有良好生物相容性和较高拉伸强度的温敏水凝胶。进一步将 MSCs 封装在该水凝胶中并用于心肌梗死小鼠的治疗,28 d 后发现水凝胶增加了移植细胞的存活和血管生成,抑制了左心室重构及间质纤维化,改善了心功能^[30]。类似的,Rufaihah 等^[7]利用 PEG 和纤维蛋白原合成的混合水凝胶封装 VEGF 和血管生成素 1(ANG-1),以实现生长因子长达 30 d 的受控释放,并发现该体系可明显促进心肌梗死大鼠模型的动脉生成。此外,该水凝胶同时提供了机械支持,以减轻不良室重构。

5 结论和展望

近年来,用于心脏组织工程的可注射水凝胶得到了广泛研究,表 1 列举了部分水凝胶的性能。可注射水凝胶已被证明适用于心脏的修复与再生,部分水凝胶已在进行临床试验。水凝胶可以作为向梗死心脏递送细胞、生物活性分子和药物的载体,提高移植细胞的存活率,弥补心肌梗死所造成的心肌细胞丢失和心功能损伤。虽然可注射水凝胶有希望用于心肌梗死的临床治疗,但目前仍面临着许多问题,例如,由于实验动物和人类有着生物学差异,水凝胶的注射时间、剂量、途径以及凝胶材料的选取需要进一步研究。因此需要开发能够满足心脏修复所必需的生物学和理化特性的复合型水凝胶,从而确保移植细胞在心肌梗死后心脏中的存活和整合。

表 1 可注射水凝胶的性能

Table 1 Properties of the injectable hydrogels

凝胶主要成分	可注射性	促凝因素	凝胶时间	导电性	降解性	参考文献
海藻酸盐、富勒烯醇	有	Ga ²⁺	5~10 min	无	有	[11]
壳聚糖、聚吡咯	有	戊二醛	<15 s	有	有	[15]
猪心肌细胞外基质	有	温度	30 min	无	有	[16]
重组人胶原蛋白 I	有	温度	10 min	无	有	[6]
纤维蛋白	有	凝血酶	未讨论	无	有	[20]
基质胶	有	温度	<30 min	无	有	[21]
PNIPAAm、金纳米颗粒	有	温度	15 min	有	无	[23]
PEG、氧化石墨烯纳米颗粒	有	温度	<20 min	有	有	[24]
环肽	有	MMP/弹性蛋白酶	数十分钟	无	有	[27]
PEG、纤维蛋白	有	紫外线	3 min	无	有	[7]

参考文献

- [1] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update; A Report From the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2020, 141(9):e139-e596.
- [2] 文琴, 罗蓉, 刘明江, 等. 心力衰竭临床预后相关模型的进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(6):497-501.
- [3] Pina S, Ribeiro VP, Marques CF, et al. Scaffolding strategies for tissue engineering and regenerative medicine applications[J]. *Materials (Basel)*, 2019, 12(11):1824.
- [4] Efrain Y, Schoen B, Zahran S, et al. 3D structure and processing methods direct the biological attributes of ECM-based cardiac scaffolds[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):5578.
- [5] Saldin LT, Cramer MC, Velankar SS, et al. Extracellular matrix hydrogels from decellularized tissues: Structure and function[J]. *Acta Biomater*, 2017, 49:1-15.
- [6] 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.
- [7] Rufaihah AJ, Johari NA, Vaibavi SR, et al. Dual delivery of VEGF and ANG-1 in ischemic hearts using an injectable hydrogel[J]. *Acta Biomater*, 2017, 48:58-67.
- [8] Youngblood RL, Truong NF, Segura T, et al. It's All in the delivery: designing hydrogels for cell and non-viral gene therapies[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(9):2087-2106.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Hao T, Li J, Yao F, et al. Injectable fullerene/alginate hydrogel for suppression of oxidative stress damage in brown adipose-derived stem cells and cardiac repair[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(6):5474-5488.
- [12] 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.
- [13] Shu Y, Hao T, Yao F, et al. RoY peptide-modified chitosan-based hydrogel to improve angiogenesis and cardiac repair under hypoxia[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(12):6505-6517.
- [14] Liu Y, Li P, Qiao C, et al. Chitosan hydrogel enhances the therapeutic efficacy of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for myocardial infarction by alleviating vascular endothelial cell pyroptosis[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 75(1):75-83.
- [15] Cui Z, Ni NC, Wu J, et al. Polypyrrole-chitosan conductive biomaterial synchronizes cardiomyocyte contraction and improves myocardial electrical impulse propagation[J]. *Theranostics*, 2018, 8(10):2752-2764.
- [16] Wassenaar JW, Gaetani R, Garcia JJ, 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.
- [17] Sun H, Zhou J, Huang Z, et al. Carbon nanotube-incorporated collagen hydrogels improve cell alignment and the performance of cardiac constructs[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12:3109-3120.
- [18] Heher P, Mühleder S, Mittermayr R, et al. Fibrin-based delivery strategies for acute and chronic wound healing[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 129:134-147.
- [19] Ronaldson-Bouchard K, Ma SP, Yeager K, et al. Advanced maturation of human cardiac tissue grown from pluripotent stem cells[J]. *Nature*, 2018, 556(7700):239-243. [20] Awada HK, Long DW, Wang Z, et al. A single injection of protein-loaded coacervate-gel significantly improves cardiac function post infarction[J]. *Biomaterials*, 2017, 125:65-80.
- [21] Kastana P, Zahra FT, Ntenekou D, et al. Matrigel plug assay for in vivo evaluation of angiogenesis[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1952:219-232.

• 论著-临床研究 •
介入治疗

CHA₂DS₂-VASC评分与急性ST段抬高型心肌梗死患者介入术后无复流的相关性研究

李小杜^{1,2} 何胜虎¹

[摘要] 目的:探讨CHA₂DS₂-VASC评分对急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者行直接经皮冠状动脉介入(PPCI)治疗后无复流发生的预测价值。方法:选择2018年1月—2020年6月因STEMI就诊于江苏省苏北人民医院心内科行PPCI治疗的患者288例,依据术后TIMI血流分为无复流组(TIMI血流≤2级)49例、复流组(TIMI血流=3级)239例。收集两组患者的一般临床资料、实验室检查指标及手术相关信息,利用CHA₂DS₂-VASC评分系统进行评分。采用Logistic单因素及多因素回归分析PPCI术后无复流发生的独立危险因素,应用ROC曲线分析CHA₂DS₂-VASC评分预测无复流发生的最佳截点。结果:无复流组的CHA₂DS₂-VASC评分显著高于复流组(3.39±1.79:1.97±1.51, P<0.001)。多因素Logistic回归分析显示,CHA₂DS₂-VASC评分是术后无复流发生的独立预测因子(OR=1.481, 95%CI:1.200~1.828, P<0.001)。ROC曲线分析发现,CHA₂DS₂-VASC评分=3分为预测无复流发生的最佳截点(AUC=0.729, 95%CI:0.651~0.806),特异性为66.5%,敏感性为71.4%。结论:CHA₂DS₂-VASC评分可作为一种有效预测STEMI患者PPCI术后无复流发生的评分工具,指导临床抗栓治疗方案选择,降低术后无复流的发生。

[关键词] 无复流;ST段抬高型心肌梗死;经皮冠状动脉介入治疗;CHA₂DS₂-VASC评分

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.03.005

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A

Correlation between CHA₂DS₂-VASC score and no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

LI Xiaodu^{1,2} HE Shenghu¹

(¹Department of Cardiology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu, 225001, China; ²The Second Clinical College of Dalian Medical University)

¹江苏省苏北人民医院心内科(江苏扬州,225001)

²大连医科大学第二临床学院

通信作者:何胜虎,E-mail:yzhshys@163.com

- [22] Lee DJ, Cavin MA, Rocker AJ, et al. An injectable sulfonated reversible thermal gel for therapeutic angiogenesis to protect cardiac function after a myocardial infarction[J]. J Biol Eng, 2019, 13:6.
- [23] Peña B, Maldonado M, Bonham AJ, et al. Gold nanoparticle-functionalized reverse thermal gel for tissue engineering applications[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11(20):18671-18680.
- [24] Zhou J, Yang X, Liu W, et al. Injectable OPF/graphene oxide hydrogels provide mechanical support and enhance cell electrical signaling after implantation into myocardial infarct[J]. Theranostics, 2018, 8(12):3317-3330.
- [25] Chow A, Stuckey DJ, Kidher E, et al. Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte encapsulating bioactive hydrogels improve rat heart function post myocardial infarction[J]. Stem Cell Reports, 2017, 9(5):1415-1422.
- [26] Eskandari S, Guerin T, Toth I, et al. Recent advances in self-assembled peptides: Implications for targeted drug delivery and vaccine engineering[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 110-111:169-187.
- [27] Carlini AS, Gaetani R, Braden RL, et al. Enzyme-responsive progelator cyclic peptides for minimally invasive delivery to the heart post-myocardial infarction[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):1735.
- [28] Han C, Zhou J, Liang C, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell derived exosomes encapsulated in functional peptide hydrogels promote cardiac repair[J]. Biomater Sci, 2019, 7(7):2920-2933.
- [29] Saludas L, Pascual-Gil S, Prósper F, et al. Hydrogel based approaches for cardiac tissue engineering[J]. Int J Pharm, 2017, 523(2):454-475.
- [30] Xia Y, Zhu K, Lai H, et al. Enhanced infarct myocardium repair mediated by thermosensitive copolymer hydrogel-based stem cell transplantation[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2015, 240(5):593-600.

(收稿日期:2020-09-05;修回日期:2020-10-27)