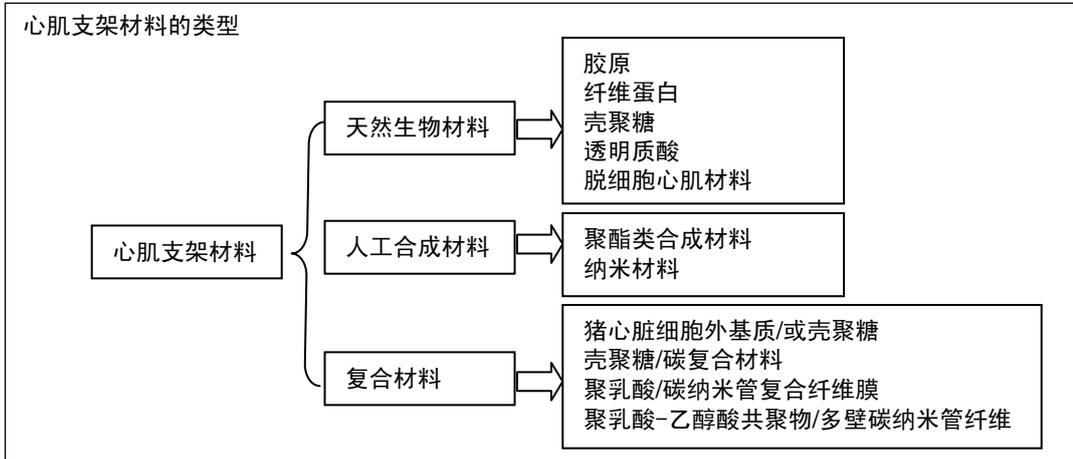


心肌支架材料在心肌梗死治疗中的应用与研究热点

赵亮^{1,2}, 邱晓娜^{3,4}, 李霞飞² (¹北京大学工学院, 北京市 100871; ²新乡医学院生命科学技术学院, 河南省新乡市 453003; ³大同市第三人民医院中心实验室, 山西省大同市 037008; ⁴山西医科大学第一临床学院, 山西省太原市 030001)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1639 ORCID: 0000-0001-8264-2944(赵亮)

文章快速阅读:



赵亮, 男, 1984年生, 河南省新乡市人, 汉族, 博士, 硕士生导师, 主要从事组织工程与心血管疾病研究。

共同第一作者: 邱晓娜, 女, 1992年生, 山西省大同市人, 汉族, 硕士, 主要从事心血管病研究。

通讯作者: 赵亮, 新乡医学院生命科学技术学院, 河南省新乡市 453003

文献标识码:A
稿件接受: 2018-10-15

文题释义:

心脏支架材料: 是心肌组织工程最重要的结构, 为心肌细胞、组织生长提供了比较稳定的内环境, 其结构也为细胞、组织的营养交换、代谢物排泄等提供了良好的场所, 是形成一定具有结构及功能的细胞及组织的基础。理想的支架材料应充分考虑到生物相容性、可塑性、免疫原性、导电性、降解率、对缺血缺氧易感性等各方面因素, 目前常用的心肌支架材料有很多, 主要有天然生物材料、人工合成材料及复合支架材料。

心肌组织工程: 组织工程是利用工程学 and 生命科学技术学原理, 指对细胞进行体外培养的过程中, 模拟体内细胞生长环境, 建立由细胞和生物材料构建的三维空间复合体, 使细胞在构建的环境中分化、增殖、生长代谢。心肌组织工程研究主要包括种子细胞的获取、支架材料的研制、工程化心肌组织的构建 3 部分。种子细胞的来源和种类是心肌组织工程的关键环节, 目前研究较多的主要有胎幼心肌细胞、心脏自体细胞和全能干细胞、多能干细胞等。

摘要

背景: 近年来心肌组织工程快速崛起, 通过应用外源性生物材料模拟细胞外基质, 使受损的心肌细胞得到有效修复或重建, 在治疗心肌梗死等缺血性心脏病方面具有很大的潜在价值。

目的: 综述心肌支架材料在心肌梗死治疗应用中的研究进展。

方法: 应用计算机检索 NCBI 数据库和万方数据 2008 至 2018 年发表的相关文献, 检索关键词为“心肌支架材料, 心肌梗死; Myocardial scaffold materials, myocardial infarction”。

结果与结论: 目前常用的心肌支架材料主要有天然生物材料(包括胶原/Matrigel、纤维蛋白、壳聚糖、透明质酸、海藻酸盐等)、人工合成材料(聚酯类人工合成材料与纳米材料)及复合支架材料。由于心脏环境和心脏功能的复杂性, 支架材料的选择应充分考虑到生物相容性、免疫原性、导电性、降解率、对缺血缺氧易感性等各方面因素, 尽管目前许多支架设计开始满足所提出的诸多要求, 但应用于临床仍然存在着各种各样的问题, 相信随着研究者的进一步深入及应用工具的进一步发展, 人们可期待能够创造出接近原生组织生理机能的心肌支架, 使心脏功能得到更理想的恢复。

关键词:

心肌支架材料; 心肌梗死; 心肌组织工程; 纤维蛋白; 壳聚糖; 天然生物材料; 胶原; 透明质酸; 脱细胞心肌材料; 人工合成材料; 复合材料

主题词:

心肌梗塞; 心脏, 人工组; 组织工程

中图分类号: R459.9; R318.11

基金资助:

第二届大学生命科联赛立项课题(SKYLS017), 项目负责人: 赵亮; 河南省高等学校重点科研项目(17A180034), 项目负责人: 赵亮



Zhao Liang, MD, Master's supervisor, College of Engineering, Peking University, Beijing 100871, China; College of Life Sciences and Technology, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China

Qiu Xiaona, Master, Central Laboratory, Datong Third People's Hospital, Datong 037008, Shanxi Province, China; First Clinical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Zhao Liang and Qiu Xiaona contributed equally to this paper.

Corresponding author: Zhao Liang, College of Engineering, Peking University, Beijing 100871, China; College of Life Sciences and Technology, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China

Research progress of myocardial scaffolds in the treatment of myocardial infarction

Zhao Liang^{1,2}, Qiu Xiaona^{3,4}, Li Xiaofei² (¹College of Engineering, Peking University, Beijing 100871, China; ²College of Life Sciences and Technology, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China; ³Central Laboratory, Datong Third People's Hospital, Datong 037008, Shanxi Province, China; ⁴First Clinical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China)

Abstract

BACKGROUND: In recent years, myocardial tissue engineering has developed rapidly. By using exogenous biomaterials to simulate extracellular matrix, damaged myocardial cells can be effectively repaired or reconstructed, which has great potential value in the treatment of ischemic heart diseases such as myocardial infarction.

OBJECTIVE: To review the research progress of myocardial scaffolds in the treatment of myocardial infarction.

METHODS: NCBI and WanFang databases were retrieved for relevant articles published from 2008 to 2018, with the key words of "myocardial scaffold materials, myocardial infarction" in English and Chinese, respectively.

RESULTS AND CONCLUSION: At present, the commonly used myocardial scaffolds are mainly natural biomaterials (including collagen/Matrigel, fibrin, chitosan, hyaluronic acid, and algae hydrochloric acid), synthetic materials (polyester synthetic materials and nanomaterials) and composite scaffolds. Due to the complexity of cardiac environment and heart function, the selection of scaffold materials should fully take account of biocompatibility, immunogenicity, conductivity, degradation rate and susceptibility to ischemia and hypoxia. Although many scaffold designs have begun to meet many requirements, there are still many kinds of stent materials for clinical application. It is believed that with the further development of researchers and application tools, people can expect to create myocardial scaffolds close to the physiological function of the original tissue, so that the heart function can be better restored.

Subject headings: Myocardial Infarction; Heart, Artificial; Tissue Engineering

Funding: the Second University Life Science League Project, No. SKYLS017 (to ZL); the Key Research Project of Higher Education in Henan Province, No.17A180034 (to ZL)

0 引言 Introduction

组织工程是指对细胞进行体外培养的过程中, 模拟体内细胞生长环境, 建立由细胞和生物材料构建的三维空间复合体, 使细胞在构建的环境中分化、增殖、生长代谢。理想的组织工程支架应具有良好的生物相容性、无免疫原性及合适的降解速率。对于心肌组织工程而言, 生物相容性是指支架及支架降解和代谢产物与心肌的所有组成细胞(如心肌细胞、内皮细胞、血管细胞、血管周围细胞)、血液的相容性。生物相容性差的材料可能会通过释放有毒化合物、破坏性的免疫反应和在体内环境中的功能失效而造成更大的伤害。植入支架作为一种外来物质, 会使身体产生适应性免疫反应, 导致炎性细胞浸润, 影响移植物的降解速率和机械特性, 早期降解可能会降低宿主组织或器官的完整性, 从而导致宿主进一步损伤, 支架在宿主体内停留太久可能会抑制细胞重构, 阻止细胞整合和血管生成, 导致包裹和瘢痕形成。心肌组织支架的结构应该具有与天然组织相似的力学性质。因此, 在设计任何心肌组织支架时, 应考虑与周围健康宿主组织的硬度相匹配, 同时也应考虑支架的抗压性(支架能够在周围环境压力下保持完整性)、抗张力性、弹性模量(即刚度)及弹性变形(组织在变形后恢复原状的能力)等特点。弹性模量是衡量材料产生弹性变形难易程度的指标, 其值越大, 使材料发生一定弹性变形的应力也越大, 即材料刚度越大, 其在一定应力作用下发生的弹性变形越小。目前常用的心肌支架材料主要有天然生物材料、聚酯类人工合成材料及复合支架材料等3大类。文章通过综述目前心肌支架材料的研究进展, 为后续研究者进行更深入的研究奠定基础。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 应用计算机检索NCBI数据库和万方数据2008至2018年发表的相关文献, 检索关键词为“心肌支架材料, 心肌梗死; Myocardial scaffold materials, myocardial infarction”。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①有关心肌支架材料在心肌梗死中的应用研究; ②有关心肌支架材料在心肌梗死治疗植入后并发症的研究; ③同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。

排除标准: 重复性研究或Meta分析。

1.3 数据提取 共检索到文献119篇, 其中中文文献34篇, 英文文献85篇, 排除与研究目的相关性差及内容陈旧、重复的文献91篇, 纳入28篇符合标准的文献进行综述, 见图1。

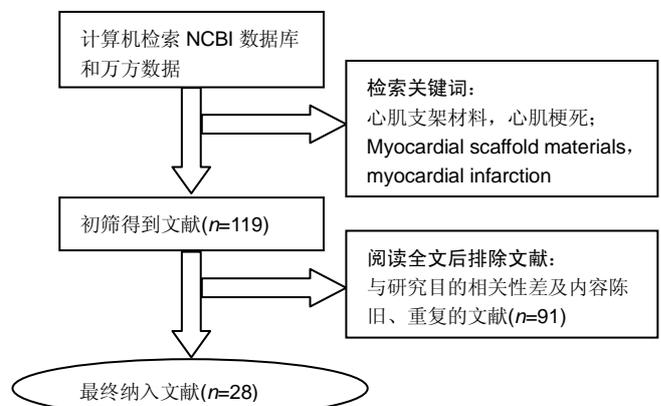


图1 文献检索流程

1.4 质量评价 文献[1]探讨了胶原生物材料对支架的作用及研究进展; 文献[2-4]探讨了壳聚糖水凝胶作为支

架材料对新生血管的影响;文献[5-6]探讨了干细胞来源的心肌细胞研究进展;文献[7]探讨了心肌组织工程的3种支架生物材料研究进展;文献[8-12]探讨了生物支架材料的最新进展;文献[13]探讨了石墨烯材料的特性;文献[14]探讨了组织工程支架材料的特性;文献[15-19]探讨了3D打印组织工程技术及在支架中的作用;文献[20]探讨了间充质干细胞重塑的新材料对支架的促进作用;文献[21-28]探讨了纳米材料在心肌组织工程中的影响和作用。

2 结果 Results

2.1 天然生物材料

2.1.1 胶原/Matrigel 胶原是一种天然生物材料,是细胞外基质的主要成分,起到连接细胞和组织的作用,被广泛用于各类组织工程的研究中。应用液态胶原制备的支架具有很好的弹性,可促进细胞之间的整合。在中国,有学者首次以液态胶原为支架复合Matrigel,证明了以液态胶原为支架构建的心肌组织是一种较好的生物材料。为探讨胶原生物材料的组成和交联如何影响其物理性质,Davidenko等^[1]对由胶原蛋白、明胶(部分变性胶原蛋白)和50%胶原-50%明胶混合物制成的支架进行比较,结果表明无论使用何种成分的支架,用于交叉连接胶原蛋白支架的碳二酰亚胺含量减少了10倍,游离胺基(主要是胶原赖氨酸残基)含量显著增加(几乎4倍),而不影响所合成支架的力学性能和稳定性,导致了类似于原生细胞对胶原支架的附着。研究表明,碳二酰亚胺浓度变化提供了一种简单的方法来调节支架材料的物理和生物特性。

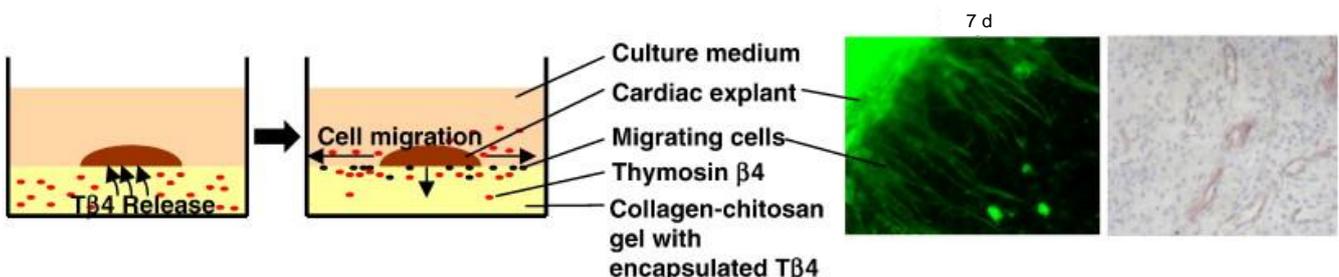
2.1.2 纤维蛋白 纤维蛋白是天然的生物多聚体,可促进伤口愈合和组织再生,具有很好的生物相容性。纤维蛋白凝胶由纤维蛋白原与凝血酶相互作用生成,被广泛应用于骨、软骨、心肌组织等领域。有学者首次将纤维蛋白凝胶与骨骼肌成肌细胞复合注射到大鼠心肌梗死部位,5周后的结果提示,大鼠心肌梗死面积减少且有新生血管的生成。近期Tang等^[2]使用喷雾系统(一种双腔注射器)使富含血小板的血浆和含钙介质通过原位聚合形成血小板纤维蛋白凝胶,以微创的方式涂撒在心脏表面,研究表明这种血小板纤维蛋白凝胶可释放生长因

子,减弱不良的左心室重塑,抑制心肌细胞凋亡,促进了心肌修复,减轻了心肌梗死后的心脏功能障碍。

2.1.3 壳聚糖 壳聚糖作为一种天然的线性多糖,能够模仿细胞外基质,可携带多种生长因子,其水凝胶作为支架蛋白已被广泛应用于骨、软骨、皮肤、心血管、神经及角膜组织等组织工程。Xu等^[3]运用温敏性壳聚糖水凝胶黏附间充质干细胞注射到小鼠梗死心肌内,进而对植入的间充质干细胞存活进行了评估,结果表明壳聚糖水凝胶在缺血性心脏中增加了移植物的尺寸和细胞保留,促进了间充质干细胞分化为心肌细胞,增加了间充质干细胞对新生血管形成的影响。此外,壳聚糖水凝胶增强了间充质干细胞对心肌梗死区心脏功能和血流动力学的改善,提示壳聚糖水凝胶是一种合适的材料,可以将间充质干细胞输送到梗死的心肌。同样,有研究将胚胎干细胞与温敏性壳聚糖水凝胶支架结合,同样表明壳聚糖水凝胶使细胞留存率增高,心脏功能得到改善。Chiu等^[4]研发了一种将胸腺素 $\beta 4$ (一种43氨基酸的肽,诱导对血管稳定所必需的内皮细胞和平滑肌细胞分化,保护心脏)封装起来的壳聚糖水凝胶,使胸腺素 $\beta 4$ 在28 d内被控制释放,引起局部和长期效果。与壳聚糖水凝胶相比,控制释放胸腺素 $\beta 4$ 的壳聚糖复合水凝胶,能够促进心外膜细胞迁移和血管生成,见图2。

2.1.4 透明质酸 透明质酸由Meyer等首次在牛眼玻璃体中提取、分离、纯化得到的,广泛分布于各种脊椎动物的细胞间质中,具有良好的生物相容性及可降解性,被广泛应用于众多领域。有研究通过大鼠心肌梗死模型实验得出,注射低分子质量的丙烯酸透明质酸交联凝胶可促进细胞的增殖和血管生成。天然的透明质酸易降解,但可通过化学修饰来稳定其物理性质,且可与其他心肌支架材料复合使用,取长补短,发挥更大的优势。

2.1.5 脱细胞心肌材料 心肌再生的成功临床应用,将取决于建立生理组织结构的能力及植入后即刻的移植灌注。天然心脏基质提供了生理微结构和宏观结构、细胞外基质及可灌注的分层血管床,作为组织工程心肌的基础支架。Guyette等^[5]基于脱细胞处理办法获得了具有生物相容性的人脱细胞心脏支架,保存了细胞外基质成分、结构和可灌注的冠状血管。然后将由非转基因人



图注:胶原-壳聚糖水凝胶持续释放胸腺素 $\beta 4$,导致成年小鼠和大鼠心外膜移植细胞迁移,随后在体内形成内皮管和血管^[4]。

图2 包裹胸腺素 $\beta 4$ 的胶原-壳聚糖水凝胶对心外膜细胞迁移和血管生成的影响

诱导的多能干细胞衍生的心肌细胞填充心脏基质, 产生三维的人工心脏组织, 证明了天然心脏细胞外基质支架可维持基质成分和结构, 以支持人类诱导多能干细胞衍生的心肌细胞接种和植入, 成功实现功能复杂的人类心肌样组织构建。Sánchez等^[6]制备了脱细胞的人工心脏支架, 保持其三维结构和血管, 并重新种植细胞。结果显示, 去除细胞后保留了三维心脏宏观和微观结构, 天然血管网络处于可灌注状态。脱细胞的人工心脏支架促进了干细胞向心肌细胞的分化, 并将存在的心肌细胞组织成新生的肌肉, 显示电耦合。这些发现为制造人类心脏移植或治疗心血管疾病奠定了基础。

2.2 人工合成材料 目前常用的人工合成材料有聚酯类材料及纳米材料, 纳米材料又有纳米纤维、纳米粒子、纳米管、纳米晶体等, 其中又以碳纳米管研究最为热点。该类材料的降解速度和强度可调节, 易构建高孔隙率三维支架, 但材料本身对细胞亲和力弱, 往往需要引入适量能促进细胞黏附和增殖的活性基团、生长因子或黏附因子等^[7]。

2.2.1 聚酯类合成材料 聚癸二酸甘油酯是一种生物可降解的高分子聚合物, 有良好的组织相容性和生物降解性。聚癸二酸甘油酯支架机械性能与机体软组织相似, 依从性好, 以表面侵蚀方式降解, 不伴有膨胀、变形和周围炎症反应, 纤维变性轻, 与多种细胞相容性好。多数研究者注重以聚癸二酸甘油酯为基质研发心肌补片, 向梗死区输送健康心肌细胞, 但聚癸二酸甘油酯基质的硬度与天然心肌组织不相配。Engelmayer等^[8]利用微加工技术在聚癸二酸甘油酯中制造出一种类似手风琴的蜂窝组织结构, 这种结构能产生多孔的、弹性的三维支架, 具有可控制的刚度和各向异性, 克服了之前支架的结构机械限制, 促进与心脏细胞一致的移植体形成, 使其机械性质更接近原生心肌。Boothe等^[9]在平面聚丙烯酰胺水凝胶表面, 从1-25 kPa培养了新生大鼠心室肌细胞, 发现以9 kPa弹性模量水凝胶培养的心肌细胞与原生心肌相似, 具有最长的动作电位持续时间。此外研究表明, 基质硬度对培养的新生大鼠心肌细胞动作电位长度和钙通量有显著影响, 这些结果可解释在心肌梗死后心脏缺血区细胞外基质弹性模量变化引起的心肌细胞功能差异。Marsano等^[10]研究了一种三维弹性体支架的初始刚度-高孔聚脂(甘油塞巴酸酯)-在灌注8 d的心肌细胞功能组装上的效果, 研究结果表明工程心脏结构的收缩功能与支架低抗压刚度呈正相关。Castellano等^[11]利用电纺丝技术制备了聚(3-羟基丁酸)、聚(e-己内酯)、蚕丝、聚乳酸、聚酰胺支架, 通过与非交联胶原膜控制材料在体内外免疫应答及心脏功能等方面进行对比。结果显示, 聚(3-羟基丁酸)和聚(e-己内酯)聚合物可最大限度地促进间充质干细胞、心肌细胞和心肌成纤维细胞的黏附和生长。将支架植入梗死大

鼠心脏时, 胶原膜、聚(e-己内酯)和聚(3-羟基丁酸)都降低了负重, 但只有聚(3-羟基丁酸)诱导了显著的血管生成, 表明聚(3-羟基丁酸)是心脏修复的优越基质。但不同的聚乳酸和聚合L-酪氨酸是目前报道的唯一被用作支架材料的聚合材料, 在临床试验中取得了令人鼓舞的结果^[12]。

2.2.2 纳米材料 碳纳米管由日本的Iijima博士于1991年发现, 属于富勒烯家族, 单个石墨烯片产生单壁碳纳米管, 而多个石墨烯片组成多壁碳纳米管^[13]。碳纳米管以SP²杂化方式形成独特的六角形碳原子结构单位, 具有良好的弹性、热稳定性、耐酸碱性及导电性。2010年, 有学者发现碳纳米管具有潜在致癌作用, 可能是由于巨噬细胞吞噬碳纳米管释放氧自由基导致炎症反应。2011年, 有研究发现多壁碳纳米管对孕鼠有严重的胎盘毒性, 随后的几年里, 研究人员致力于将碳纳米管与其他生物材料结合使用来降低碳纳米管的生物毒性。

2.3 复合材料 心肌细胞由于其独特的自主收缩性及导电性, 要求制备心肌支架的材料除具有一般支架材料的性能外, 还要有可伸性、弹性性能及导电性能。因此, 组织工程心肌支架材料的要求是多样性的。

目前已有大量的天然生物材料和合成聚合物被用来制作心脏组织支架, 但每一种都有各自的优缺点。天然生物材料具有良好的组织细胞相容性、免疫原性及可降解性, 但机械强度不够; 合成聚合材料虽然具有更强的强度, 但存在生物材料对细胞亲和力较差、相容性不高等缺点。因此越来越多的研究者将目光投向了2种材料结合所形成的复合材料, 理论上可取长补短, 创造了无数新颖的支架设计。目前有薄膜沉积、网孔、粉体、微珠、水凝胶、纳米模式、烧结、电纺、编织、3D打印、冻干、化学和UV交联、相分离等方式制备复合材料^[14]。其中通过调整静电纺丝设备的参数及对静电纺丝设备的简单改进, 能制备多层纳米纤维及具有一定取向度的纳米纤维^[15], 使得采用静电纺丝技术制备纳米纤维成为目前研究的热点。3D打印技术是目前最前沿的制作工艺技术, 3D打印指的是利用人体解剖结构的影像学数据进行重建, 将数据输入3D打印机中打印出结构模型, 能够更加精准地制作复杂精细的生物3D结构, 在打印材料中可添加其他生物、化学因子, 使细胞可控地分布于支架中, 能更有效地促进功能组织的再生。目前该打印技术已在牙科、颌面、肌肉和骨骼领域积累了成功经验^[16]。已有研究表明, 复合材料可能是最好的3D打印类似细胞外基质支架材料^[17-19], 但在心脏组织工程方面尚处于研究当中。3D打印与其负载的材料密切相关, 目前人们通过对凝胶材料的变性以实现更好的性能, 如在明胶的细胞结合域RGD(Arg-Gly-Asp)序列上引入甲基丙烯酸酯分子侧基, 形成甲基丙烯酸酯明胶。此外, 甲基丙烯酸酯明胶/聚乙二醇二丙烯酸酯/海藻酸钠、胶原/海藻酸钠、

琼脂/聚乙二醇、海藻酸钠/聚丙烯酰胺、海藻酸钠/甲基纤维素等也都被用于3D生物打印研究。

Efraim等^[20]利用天然生物材料的生物活性和心脏细胞外基质的独特结构,研发了一种基于溶解的脱细胞猪心脏细胞外基质与天然生物材料京尼平或壳聚糖复合形成的可注射性支架。在研究中,用天然材料京尼平和壳聚糖对猪心脏细胞外基质进行了脱胶处理,保存了细胞外基质的重要成分,如胶原蛋白I、III和葡萄糖胺聚糖。组织学分析结果表明,壳聚糖浓度越高,细胞的吸收和凝胶降解能力越强。既表明了凝胶成分微调的重要性,也表明了以猪心脏细胞外基质为基础的凝胶复合天然生物材料具有巨大的治疗意义。有研究表明,只要简单地在材料上创建纳米级的表面形貌,细胞存活率就会显著增加^[21]。

Martins等^[22]应用碳纳米纤维作为掺杂材料,开发了一种高导电的壳聚糖基复合材料。以壳聚糖为基础,通过沉淀制备壳聚糖/碳复合材料支架,支架具有完全连通的高度孔隙,且碳纳米纤维在壳聚糖基质中均匀分布,将支架植入新生大鼠心脏细胞,经过14 d的培养,整个结构体的支架孔充满了细胞。与壳聚糖支架细胞相比,壳聚糖/碳结构中细胞的代谢活性显著提高同时,也导致了肌肉收缩和电耦合的心脏特异性基因表达增加,研究表明将碳纳米纤维掺入多孔壳聚糖支架,可提高心肌组织结构的性能,增强细胞间电信号的传递。

陈焱等^[23]利用静电纺丝技术制造出聚己内酯纳米纤维立体支架,接种小鼠诱导多能干细胞培养,探讨支架材料对小鼠诱导多能干细胞向心肌特异性分化的作用,结果表明心肌特异性蛋白cTnT、MLC2和MHC在分化后的诱导多能干细胞中均有不同程度的表达,证实了诱导多能干细胞在聚己内酯纳米纤维立体支架上可分化出心肌细胞,但所分化的心肌细胞不够成熟,可在分化过程中添加细胞因子或化学诱导剂,也可采用细胞外基质立体培养或延长培养时间来促细胞成熟。刘耀文等^[24]向聚乳酸溶液中加入不同比例多壁碳纳米管,采用静电纺丝技术成功制备出具有良好力学和导电性能的聚乳酸/碳纳米管复合纤维膜,通过观察心肌细胞在复合纤维膜上的生长行为发现,含3%多壁碳纳米管的支架表现出最佳的力学和导电性能,能够确保心肌细胞的动作电位迅速准确地通过纤维支架进行传导,展示出了较好的黏附性和生长能力,显示了多壁碳纳米管在心肌组织工程应用中具有重要意义。Ahadian等^[25]利用双电泳的方法将具有导电性能的碳纳米管垂直排列在甲基丙烯酸酯水凝胶中,与原始的凝胶水凝胶和含有随机分布碳纳米管的凝胶水凝胶相比,凝胶状的碳纳米管水凝胶具有各向异性的电导率和优越的力学性能。在甲基丙烯酸酯水凝胶中,垂直排列碳纳米管上生长的骨骼肌细胞产生的功能性肌纤维,较在水凝胶中被随机分布的碳纳

米管和水平排列的碳纳米管所培养的细胞数量要高;此外,由于垂直排列碳纳米管水凝胶的各向异性电导率,在沿排列碳纳米管的方向上施加电刺激后,肌原基因和蛋白表达增多。Sun等^[26]将多壁碳纳米管加入胶原水凝胶,研究表明碳纳米管的加入对心肌细胞没有毒性,且增强了细胞的黏附和伸长;可显著改善细胞排列和组装,形成具有较强收缩能力的工程化心脏组织,基于碳纳米管/胶原水凝胶的心脏组织具有更好的功能,可改善细胞排列和心脏结构的性能。Martinelli等^[27]研究表明,碳纳米管能够促进心肌细胞成熟。Liu等^[28]通过静电纺丝制备了对齐的聚乳酸-乙醇酸共聚物/多壁碳纳米管纤维,提示其在心脏组织工程中具有很大的潜力。

3 结语与展望 Conclusions and prospects

心肌细胞的肌原纤维粗细差别很大,粗的肌原纤维与细的肌原纤维可相互移行,相邻者又彼此接近,以致分界不清,在结构和电生理上具有各向异性。因为心脏环境和心脏功能的复杂性,支架材料的选择时应充分考虑到生物相容性、免疫原性、导电性、降解率、对缺血缺氧易感性等各方面因素,尽管目前的许多支架设计开始满足所提出的诸多要求,但应用于临床仍然存在着各种各样的问题。相信随着研究者的进一步深入及应用工具的进一步发展,人们可期待能够创造出接近原生组织生理功能的心肌支架,使心脏功能得到更理想的恢复。

作者贡献: 实验设计为第一作者和通讯作者,实验实施为第一、二、三作者,实验评估为通讯作者,资料收集为第一作者和通讯作者。

经费支持: 该文章接受了“第二届大学生生命科学联赛立项课题(SKYLS017)、河南省高等学校重点科研项目(17A180034)”的资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Davidenko N, Schuster CF, Bax DV, et al. Control of crosslinking for tailoring collagen-based scaffolds stability and mechanics. Acta Biomaterialia. 2015;25:131-142.

- [2] Tang J, Vandergriff A, Wang Z, et al. A Regenerative Cardiac Patch Formed by Spray Painting of Biomaterials onto the Heart. *Tissue Eng Part C Methods*. 2017;23(3):146-155.
- [3] Xu B, Li Y, Deng B, et al. Chitosan hydrogel improves mesenchymal stem cell transplant survival and cardiac function following myocardial infarction in rats. *Exp Ther Med*. 2017;13(2):588-594.
- [4] Chiu LL, Radisic M. Controlled release of thymosin beta4 using collagen-chitosan composite hydrogels promotes epicardial cell migration and angiogenesis. *J Control Release*. 2011;155(3):376-385.
- [5] Guyette JP, Charest JM, Mills RW, et al. Bioengineering Human Myocardium on Native Extracellular Matrix. *Circ Res*. 2016;118(1):56-72.
- [6] Sánchez PL, Fernández-Santos ME, Costanza S, et al. Acellular human heart matrix: A critical step toward whole heart grafts. *Biomaterials*. 2015;61:279-289.
- [7] 方易冰, 廖斌. 心肌组织工程支架材料研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2011, 4(3):361-364.
- [8] Engelmayr GC Jr, Cheng M, Bettinger CJ, et al. Accordion-like honeycombs for tissue engineering of cardiac anisotropy. *Nat Mater*. 2008;7(12):1003-1010.
- [9] Boothe SD, Myers JD, Pok S, et al. The Effect of Substrate Stiffness on Cardiomyocyte Action Potentials. *Cell Biochem Biophys*. 2016;74(4):527-535.
- [10] Marsano A, Maidhof R, Wan LQ, et al. Scaffold stiffness affects the contractile function of three-dimensional engineered cardiac constructs. *Biotechnol Prog*. 2010;26(5):1382-1390.
- [11] Castellano D, Blanes M, Marco B, et al. A comparison of electrospun polymers reveals poly(3-hydroxybutyrate) fiber as a superior scaffold for cardiac repair. *Stem Cells Dev*. 2014;23(13):1479-1490.
- [12] Soares JS, Moore JE Jr. Biomechanical Challenges to Polymeric Biodegradable Stents. *Ann Biomed Eng*. 2016;44(2):560-579.
- [13] Kalbacova M, Broz A, Kong J, et al. Graphene substrates promote adherence of human osteoblasts and mesenchymal stromal cells. *Carbon*. 2010;48(15):4323-4329.
- [14] Kaiser NJ, Coulombe KL. Physiologically inspired cardiac scaffolds for tailored in vivo function and heart regeneration. *Biomed Mater*. 2015;10(3):034003.
- [15] Moheman A, Alam MS, Mohammad A, et al. Recent trends in electrospinning of polymer nanofibers and their applications in ultra thin layer chromatography. *Adv Colloid Interface Sci*. 2016;229:1-24.
- [16] Giannopoulos AA, Steigner ML, George E, et al. Cardiothoracic Applications of 3-dimensional Printing. *J Thorac Imaging*. 2016;31(5):253-272.
- [17] Inzana JA, Olivera D, Fuller SM, et al. 3D printing of composite calcium phosphate and collagen scaffolds for bone regeneration. *Biomaterials*. 2014;35(13):4026-4034.
- [18] Serra T, Planell JA, Navarro M. High-resolution PLA-based composite scaffolds via 3-D printing technology. *Acta Biomater*. 2013;9(3):5521-5530.
- [19] 曹志强, 孙吉鹏, 李欣阳, 等. 3D打印组织工程支架的构建研究进展[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(11):1-5.
- [20] Efraim Y, Sarig H, Cohen Anavy N, et al. Biohybrid cardiac ECM-based hydrogels improve long term cardiac function post myocardial infarction. *Acta Biomaterialia*. 2017;50:220-233.
- [21] Amezcua R, Shirolkar A, Frazee C, et al. Nanomaterials for Cardiac Myocyte Tissue Engineering. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*. 2016;6(7):133.
- [22] Martins AM, Eng G, Caridade SG, et al. Electrically conductive chitosan/carbon scaffolds for cardiac tissue engineering. *Biomacromolecules*. 2014;15(2):635-643.
- [23] 陈焱, 何顺舟, 李晓莉, 等. 静电纺丝聚己内酯纳米纤维支架支持小鼠诱导多能干细胞表达心肌细胞标志物[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(4):86-91.
- [24] 刘耀文, 王淑瑶, 叶劲松, 等. 聚乳酸/碳纳米管导电复合纤维用于心肌组织工程的研究[J]. 化工新型材料, 2016, 44(2):216-218.
- [25] Ahadian S, Ramón-Azcón J, Estili M, et al. Hybrid hydrogels containing vertically aligned carbon nanotubes with anisotropic electrical conductivity for muscle myofiber fabrication. *Sci Rep*. 2014;4:4271.
- [26] Sun H, Zhou J, Huang Z, et al. Carbon nanotube-incorporated collagen hydrogels improve cell alignment and the performance of cardiac constructs. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:3109-3120.
- [27] Martinelli V, Cellot G, Toma FM, et al. Carbon nanotubes promote growth and spontaneous electrical activity in cultured cardiac myocytes. *Nano Lett*. 2012;12(4):1831-1838.
- [28] Liu Y, Liang X, Wang S, et al. Electrospun Poly(lactic-co-glycolic acid)/Multiwalled Carbon Nanotube Nanofibers for Cardiac Tissue Engineering. *J Biomater Tissue Eng*. 2016;6(9):719-728.