

刺激响应型可注射水凝胶在心肌梗死精准化治疗中的作用与趋势

刘洋¹, 刘东辉¹, 徐磊¹, 展旭¹, 孙昊博¹, 康凯^{1, 2, 3}

<https://doi.org/10.12307/2026.602>

投稿日期: 2025-01-21

采用日期: 2025-03-24

修回日期: 2025-05-11

在线日期: 2025-06-06

中图分类号:

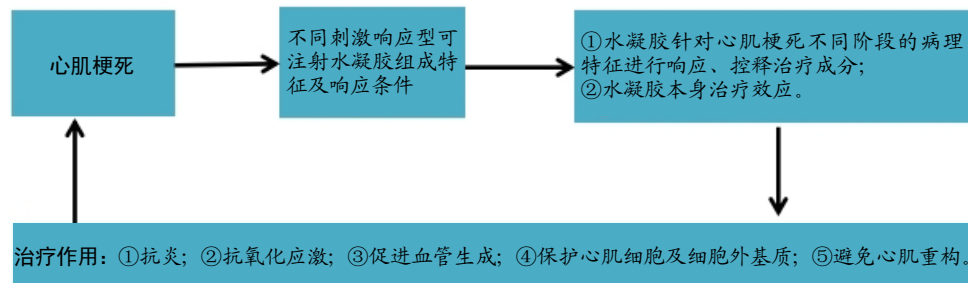
R459.9; R318.08; R542.22

文章编号:

2095-4344(2026)08-02072-09

文献标识码: A

文章快速阅读: 刺激响应型可注射水凝胶在心肌梗死治疗中的应用



文题释义:

刺激响应型可注射水凝胶:是指由物理或者化学交联合成,同时富含某些化学结构的复合物,可在注射部位原位成型,遇到外界或者体内刺激后实现“智慧型”治疗成分的可控性释放,实现精准靶向的治疗目标。

心肌梗死:是指由于各种原因(如冠脉斑块出血、冠脉痉挛或血栓形成等)导致的心肌冠脉血供中断,心肌缺血部位出现损伤、坏死的病理生理过程,病理过程可分为炎症期、增殖期和重塑期,可伴随心肌细胞坏死或者凋亡,最终导致心力衰竭。

摘要

背景:心肌梗死病理变化的个体差异性较大,传统的心肌梗死的治疗目前存在个体化及靶向性不足等局限性。刺激响应型可注射水凝胶在心肌梗死的“精准治疗”应用中展示出了巨大潜力。

目的:介绍多种刺激响应型可注射水凝胶在心肌梗死中的应用进展,重点介绍材料设计及心肌梗死修复效果。

方法:检索中国知网、PubMed数据库中刺激响应型可注射水凝胶在心肌梗死治疗中应用的相关文献,中文检索词为“心肌梗死,可注射水凝胶,刺激响应型可注射水凝胶,纳米技术,组织工程”,英文检索词为“Myocardial infarction, injectable hydrogel, stimuli-responsive injectable hydrogel, nanotechnology, tissue engineering”,文献检索时限为各数据库建库至2025年1月,最终选取符合标准的69篇文献进行综述。

结果与结论:①心肌梗死病理变化存在不同或者同一个体在时间和空间维度方面的差异,尤其在心肌梗死的炎症期,梗死区微环境恶化形成的严重炎症级联反应加剧心肌细胞死亡,故构建可依据局部病理变化按需给药的载药系统进行“精准治疗”是必要的。②心肌梗死的治疗包括控制炎症、减少活性氧生成、保护心肌细胞及避免细胞外基质重构等。③刺激响应型可注射水凝胶可以精准感受梗死区微环境以及外界刺激变化,从而导致自身形态发生应变以及治疗因子的释放,具有为病变区域提供物理支撑、实现药物及治疗因子可控靶向性输送和减少流失、提高药物及治疗因子的吸收利用率等优势。因此,具有多种功能的刺激响应型可注射水凝胶在推动心肌梗死的精准化治疗中具有巨大潜力。

关键词:刺激响应;可注射水凝胶;心肌梗死;纳米技术;组织工程;水凝胶

Role and trend of stimuli-responsive injectable hydrogels in precise myocardial infarction therapy

Liu Yang¹, Liu Donghui¹, Xu Lei¹, Zhan Xu¹, Sun Haobo¹, Kang Kai^{1, 2, 3}

¹Department of Cardiovascular Surgery, ²NHC Key Laboratory of Cell Transplantation, ³Key Laboratory of Hepatosplenic Surgery of Ministry of Education, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Liu Yang, Master candidate, Physician, Department of Cardiovascular Surgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Liu Donghui, Doctoral candidate, Physician, Department of Cardiovascular Surgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Liu Yang and Liu Donghui contributed equally to this article.

哈尔滨医科大学附属第一医院, ¹心血管外科, ²国家卫健委细胞移植重点实验室, ³肝脾外科教育部重点实验室, 黑龙江省哈尔滨市 150000

第一作者:刘洋,男,1992年生,吉林省白城市人,汉族,哈尔滨医科大学在读硕士,医师,主要从事刺激响应型心肌可注射水凝胶构建的相关研究。
共同第一作者:刘东辉,男,1992年生,黑龙江省绥化市人,汉族,哈尔滨医科大学在读博士,医师,主要从事刺激响应型心肌可注射水凝胶构建的相关研究。

通讯作者:康凯,教授,主任医师,哈尔滨医科大学附属第一医院,心血管外科,国家卫健委细胞移植重点实验室,肝脾外科教育部重点实验室,黑龙江省哈尔滨市 150000

<https://orcid.org/0009-0008-8391-2174>(刘洋); <https://orcid.org/0009-0003-7296-2145>(刘东辉)

基金资助:国家自然科学基金项目(82472147),项目负责人:康凯;黑龙江省重点研发项目(2023ZX06C04),项目负责人:康凯;教育部肝脾外科重点实验室开放基金项目(GPKF202402),项目负责人:康凯

引用本文:刘洋,刘东辉,徐磊,展旭,孙昊博,康凯.刺激响应型可注射水凝胶在心肌梗死精准化治疗中的作用与趋势[J].中国组织工程研究,2026,30(8):2072-2080.



Corresponding author: Kang Kai, Professor, Chief physician, Department of Cardiovascular Surgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China; NHC Key Laboratory of Cell Transplantation, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China; Key Laboratory of Hepatosplenic Surgery of Ministry of Education, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Abstract

BACKGROUND: The pathology of myocardial infarction exhibits significant individual variability, and traditional therapies for myocardial infarction are often limited by individualization and the lack of targeted treatment. Stimuli-responsive injectable hydrogels have emerged as a promising solution for “precision therapy” in the context of myocardial infarction.

OBJECTIVE: To present the advancements of various stimuli-responsive injectable hydrogels in the context of myocardial infarction, with a focus on material design and their effects on myocardial repair.

METHODS: Relevant literature on the use of stimuli-responsive injectable hydrogels for the treatment of myocardial infarction was retrieved from CNKI and PubMed databases. The search terms used in Chinese and English were “myocardial infarction, injectable hydrogel, stimuli-responsive injectable hydrogel, nanotechnology, tissue engineering.” The literature search covered the period from the inception of each database to January 2025. A total of 69 articles that met the inclusion criteria were selected for review.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) The pathological changes in myocardial infarction exhibited significant variability, both between individuals and within the same individual over time and space. This was especially evident during the inflammatory phase, where the microenvironment in the infarcted area deteriorated, triggering a severe inflammatory cascade that exacerbated cardiomyocyte death. Therefore, it was essential to develop drug delivery systems that could be tailored to the localized pathological changes for “precision therapy.” (2) The treatment of myocardial infarction involved controlling inflammation, reducing reactive oxygen species production, and protecting cardiomyocytes, and avoiding extracellular matrix reconstruction. (3) Stimuli-responsive injectable hydrogels had the unique ability to precisely detect changes in the infarcted microenvironment as well as respond to external stimuli. This triggered alterations in their morphology and facilitated the controlled release of therapeutic agents. These hydrogels offered several advantages, including providing physical support to the damaged area, enabling controlled and targeted delivery of medications and therapeutic factors, minimizing their loss, and enhancing their absorption and efficacy. Consequently, multi-functional stimuli-responsive injectable hydrogels hold great promise for advancing precise treatment strategies for myocardial infarction.

Key words: stimuli-responsive; injectable hydrogel; myocardial infarction; nanotechnology; tissue engineering; hydrogel

Funding: National Natural Science Foundation of China, No. 82472147 (to KK); Key Research and Development Program of Heilongjiang Province, No. 2023ZX06C04 (to KK); Open Fund of Key Laboratory of Hepatosplenic Surgery, Ministry of Education, China, No. GPKF202402 (to KK)

How to cite this article: LIU Y, LIU DH, XU L, ZHAN X, SUN HB, KANG K. Role and trend of stimuli-responsive injectable hydrogels in precise myocardial infarction therapy. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2026;30(8):2072-2080.

0 引言 Introduction

心肌梗死是由于冠状动脉血液供应中断之后引起的一系列心脏器质和功能性病变的结果^[1],是全球人类死亡的主要原因之一,对人类健康造成巨大威胁^[2]。心肌梗死的病理生理过程包括炎症、增殖和重塑。在心肌梗死炎症期,心肌细胞面临死亡风险,主要的病理变化有:梗死区域内炎症微环境变化的显著特征(包括弱酸性环境、活性氧增多和基质金属蛋白酶增多等)促使细胞外基质受损,大量心肌细胞受损甚至丧失功能;之后受损的心肌细胞产生更多的核因子κB依赖性细胞因子和趋化因子,相关促炎因子释放,大量中性粒细胞堆积在心肌梗死部位,最后形成严重的炎症级联反应;在增殖期,随着炎症消退,

大量成纤维细胞堆积在受损的心肌区域内,这些成纤维细胞启动广泛的细胞外基质合成,几周之后胶原纤维开始逐渐取代死亡的心肌细胞^[3-4],见表1。由此可见心肌梗死病理过程是一个渐进的过程,根据不同的病理阶段实施精准治疗是十分必要的。在炎症期,适当的炎症过程可清除坏死物质、促进新生血管生成,而失调的炎症反应会促进细胞凋亡坏死、加重纤维化,最终损害心脏功能^[5]。对于心肌梗死的炎症过程来说,在炎症初期阶段,巨噬细胞分化为M1巨噬细胞,清除坏死细胞和碎片;在炎症消退期,巨噬细胞群体转化为修复性M2巨噬细胞,以促进心脏修复^[6-7]。相关研究显示,M1巨噬细胞向M2巨噬细胞的早期表型转化可以显著促进心肌梗

死后受损心肌修复和心功能改善^[8-9]。

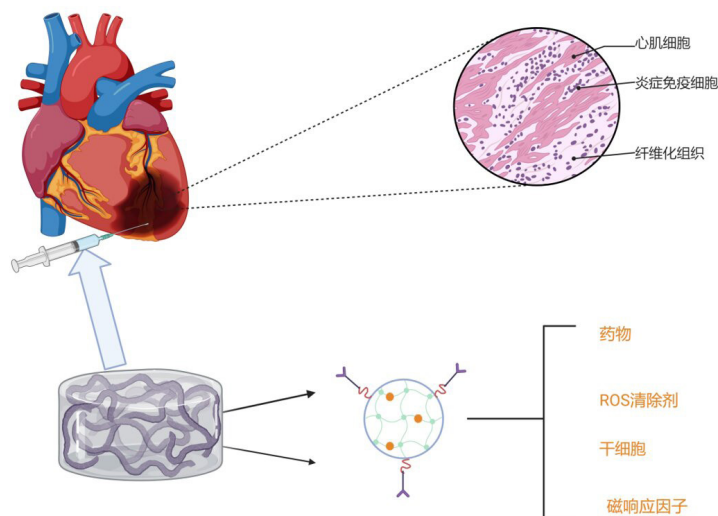
为应对心肌梗死初始炎症阶段带来的潜在危害,可从两方面入手,首先减轻急性炎症的趋化堆积、减少炎症细胞数量,之后防止心肌细胞凋亡、保持细胞外基质的完整性^[10]。目前心肌梗死治疗方法主要包括药物、支架植入和血管成形术,由于心肌细胞耐受缺血的能力十分有限,这导致部分未能在时间窗内接受支架或搭桥手术实现血运重建的患者仍需要辅以药物治疗^[11-12]。不过,心肌梗死发生后,由于冠脉病变部位、先天发育、侧支循环等的绝对差异,同一心脏的不同部位或不同心脏的同一部位的病理变化可能大不相同,因此,利用可精准感受病变心肌局部病理微环境变化的载药材料进行“按需降解”“智慧型给药”就成为当前“精准医疗”背景下心肌梗死治疗的一种理想范式,见图1。当前,随着生物材料技术的迅猛发展,不同种类的刺激响应型可注射水凝胶的出现则为实现这一精准治疗理念提供了可能。

1954年,WICHTERLE和LIM首

表1 | 心肌梗死概论

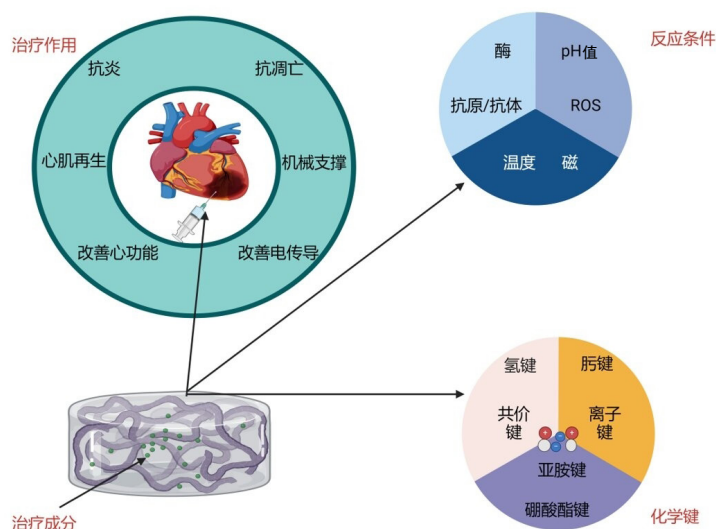
心肌梗死时期	主要病理过程	治疗理念
炎症期	弱酸环境下活性氧增多、基质金属蛋白酶增多,相关促炎因子释放,形成严重的炎症级联反应,M1巨噬细胞向M2极化受阻	减少心肌细胞凋亡,抑制炎症级联反应,提供机械支撑,恢复电传导
增殖期	大量成纤维细胞堆积,启动广泛细胞外基质合成	抑制纤维化形成
重塑期	胶原纤维最终取代死亡的心肌细胞,心肌纤维化形成	抑制心室重构,改善心功能

次合成水凝胶^[13]，水凝胶是聚合物主链与亲水性官能团通过共价键、离子键、氢键等交联而形成的具有三维网状结构材料^[14]。根据来源不同水凝胶可分为天然和合成两类。天然水凝胶包括海藻酸盐、脱细胞外基质等；合成水凝胶包括聚丙烯酸及其衍生物、聚乙烯醇等可注射水凝胶通过化学或者物理交联来制备^[15]，具有高含水量^[16]。可注射水凝胶的柔性多孔结构与细胞外基质相似，既可以提供物理支撑、抑制细胞外基质降解，又可以输送药物及相应治疗因子到靶向治疗区域治疗心肌梗死^[17-18]。2013年，LEE等^[19]研究发现，心肌内注射水凝胶可对心力衰竭起到显著治疗作用。与非可注射水凝胶相比，患者使用可注射水凝胶后体验感更佳、成本更低、不良反应更少^[20]。可注射水凝胶主要经心肌内、冠状动脉、心外膜和心包4种路径进行注射^[21]。水凝胶的溶胀、降解、刺激响应性可通过改变交联方式和化学组成成分来调控^[22]。根据最新相关研究报道，可注射水凝胶在心肌梗死修复治疗方面取得了许多进展，尤其是I期临床试验中，将治疗性水凝胶载体通过导管注入患者心肌内可改善患者心脏损伤，II期临床试验目前正在进行中^[23]。内源性生化因子(如pH值、活性氧、酶、葡萄糖)以及外源性物理刺激(如光、磁、电)反应通过改变水凝胶孔隙大小、网络扩张、凝胶-溶胶相变、聚合物之间的共价键、凝胶网络中的非共价键等来改变凝胶结构，实现膨胀及降解，准确地释放负载药物及相关治疗因子至相应病变区域，从而有效提高疗效，刺激响应型可注射水凝胶在心肌梗死治疗中显示出了巨大潜力^[24-25]。近些年来，干细胞用于心肌梗死的治疗研究不断增多^[26]，刺激响应型可注射水凝胶可以进一步完善这种治疗理念，见图2。对于心肌梗死炎症期的微环境来说，刺激响应水凝胶更具备改善细胞微环境的能力。该文介绍几种不同类型刺激响应型可注射水凝胶在心肌梗死炎症期修复中的具体应用及潜在应用潜力。



图注：ROS为活性氧。

图1 | 刺激响应型可注射水凝胶在心肌梗死治疗中应用的示意图



图注：ROS为活性氧。

图2 | 刺激响应型可注射水凝胶在心肌梗死治疗中的机制图

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 由第一作者在2025年1月进行检索。

1.1.2 文献检索时限 各数据库建库至2025年1月。

1.1.3 检索数据库 中国知网、PubMed数据库。

1.1.4 检索词 中文检索词为“心肌梗死，可注射水凝胶，刺激响应型可注射水凝胶，纳米技术，组织工程”，英文检索词为“Myocardial infarction, injectable hydrogel, stimuli-responsive injectable hydrogel,

nanotechnology, tissue engineering”。

1.1.5 检索文献类型 研究原著及综述。

1.1.6 手工检索情况 对相关性较高的文献进行回溯性检索。

1.1.7 检索策略 中国知网与PubMed数据库检索策略，见图3。

1.1.8 检索文献量 初步检索得到文献2876篇，包括中国知网923篇，PubMed数据库1953篇。

1.2 入组标准

纳入标准：①研究内容为刺激响应型可注射水凝胶在心肌梗死治疗中的相关应用；②有关心肌梗死机制的

文献; ③可注射水凝胶的合成与制备相关文献; ④组织工程相关文献; ⑤文献质量高、相关性强的文献; ⑥优先选择最近 10 年内发表的文献。

排除标准: ①与该文研究方向不符合的文献; ②研究理念落后及重复性文献。

1.3 文献质量评价和筛选 共检索到 2 876 篇文献, 初筛剔除重复文献后, 通过泛读对剩余文献的标题、摘要进行筛选, 无法判别时精读全文, 选取与主题更为相符的文献, 最终纳入符合要求的文献 69 篇, 包括英文文献 63 篇、中文文献 6 篇。文献筛选流程详见图 4。

2 结果 Results

2.1 可注射水凝胶在心肌梗死治疗的关键时间点及重要内容 见表 2。

2.2 pH 值响应型可注射水凝胶 在急性心肌梗死的早期, 心肌细胞由于缺血缺氧导致能量代谢方式向无氧酵解转换, 梗死区域局部乳酸、丙酮酸等代谢产物堆积, 导致局部 pH 值明显降低。亚胺、肟和硼酸酯键等的动态化学键通常对局部酸性环境反应敏感, 故常被作为目标化学键用以合成相应的 pH 值响应型水凝胶^[27]。

由于独特的理化性质, pH 值响应水凝胶能够作为有效的药物载体。药物可以通过物理吸附或化学共价结合的方式加载到水凝胶中, 当水凝胶在目标部位的 pH 值条件下降解时药物得以释放, 这种机制使得 pH 值响应水凝胶在心肌梗死等局部炎症环境中表现出良好的释放特性, 可以实现药物的定向输送和持续释放^[28-30]。总体来说, pH 值响应型可注射水凝胶不仅为梗死区域提供物理支撑, 同时可以装载相关治疗物质防止炎症持续进展, 防止心肌细胞凋亡和坏死等病理生理进程。然而, pH 值响应型可注射水凝胶只能对特定的 pH 值区间进行效果显著响应, 这可能对水凝胶的体内应用有一定限制作用。

在心肌梗死的初始炎症阶段, 姜黄素等小分子抗炎药物已被证实是有效的抗炎药物。重组人胶原蛋白 III

中国知网	PubMed 数据库
#1 心肌梗死 [主题 / 摘要]	#1 Myocardial infarction [Title/Abstract]
#2 可注射水凝胶 [主题 / 摘要]	#2 injectable hydrogel [Title/Abstract]
#3 刺激响应型可注射水凝胶 [主题 / 摘要]	#3 stimuli-responsive injectable hydrogel [Title/Abstract]
#4 纳米技术 [主题 / 摘要]	#4 nanotechnology [Title/Abstract]
#5 组织工程 [主题 / 摘要]	#5 tissue engineering [Title/Abstract]
#6 #1 或 #2 或 #3 或 #4 或 #5	#6 #1 或 #2 或 #3 或 #4 或 #5

图 3 | 中国知网与 PubMed 数据库检索策略

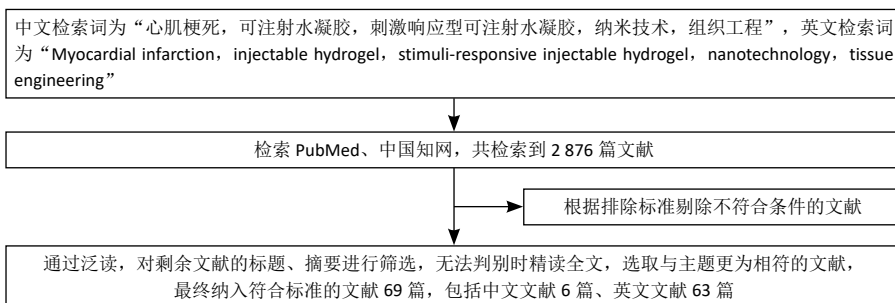


图 4 | 文献筛选流程图

表 2 | 可注射水凝胶在心肌梗死治疗的关键时间点及重要内容

时间	研究内容
1954 年	1954 年, WICHTERLE 和 LIM 首次合成水凝胶
1983 年	PEPPAS 和 REINHART 开发了一个关于溶质扩散系数对溶质尺寸、溶胀程度等水凝胶结构特征的依赖关系预测模型
1993 年	LANGER 和 VACANTI 率先阐明了聚合物凝胶在组织工程中用于修复受损组织
2013 年	LEE 等研究发现, 心肌内注射水凝胶可对心力衰竭起到显著治疗作用
2022 年	CHENG 等将聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米颗粒包裹的姜黄素和重组人胶原蛋白 III 组合装入具有 pH 值响应型硼酸酯键复合水凝胶中, 起到了抗炎、保护心肌细胞、促进血管生成的作用
2023 年	BAO 等开发了装载超顺磁性氧化铁纳米粒子和温和磁脉冲序列的可注射壳聚糖/β-磷酸甘油水凝胶, 明显改善了心功能和炎症反应
2025 年	SUN 等开发了以果糖-1, 6-二磷酸接枝聚甲基壳聚糖和氧化右旋糖酐为原料的可注射水凝胶, 荷载褐藻糖苷包被黄芩苷封装的玉米蛋白纳米颗粒, 实现了心肌梗死的免疫和代谢综合调节

结构与天然胶原蛋白相似, 具有良好的细胞相容性和低免疫原性, 可促进新生血管生成, 是构建水凝胶的有效基质材料。基于联合治疗的理念, HU 等^[31]通过在羧甲基纤维素-苯硼酸聚合物中引入 3-氨基苯硼酸和聚乙烯醇形成具有 pH 值响应性的硼酸酯键, 再将聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米颗粒包裹的姜黄素和重组人胶原蛋白 III 组合装入水凝胶, 结果表明, 在心肌梗死后的酸性环境中, 姜黄素因水凝胶的降解按需释放, 这有效降低了肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 6 的表达、抑制了心肌细胞的凋亡, 有效促进了增殖相关蛋白 (Ki67) 和相关血管生成物的表达, 促进新生血管生成。

NOUREEN 等^[32]利用天然聚合物

杏仁胶和合成单体丙烯酸, 以 N, N-亚甲基双丙烯酰胺作为交联剂, 通过自由基聚合方法制备的杏仁胶-co-丙烯酸水凝胶表现出良好的 pH 值响应性, 其中羧酸基团 (-COOH) 和氢键在药物释放过程中起关键作用, 同时杏仁胶和丙烯酸的比例增加会增加释药行为, N, N-亚甲基双丙烯酰胺比例的增加则会降低释药行为。以具有抗炎、止痛作用的盐酸曲马多为模型药物, 该水凝胶能够在不同 pH 值实验环境变化下实现药物逐级可控释放特性; 药代动力学评价证实, 与药物的口服溶液相比, 该水凝胶具有将实验药物的生物利用度维持较长时间的能力。这种新型水凝胶的开发为以后实现“精准+持续”心肌梗死治疗的理念奠定了基础。

2.3 活性氧响应型可注射水凝胶 心肌梗死后, 心肌细胞缺氧导致心肌细胞线粒体能量代谢障碍, 产生大量的活性氧, 高活性氧会对蛋白质产生不良影响, 损害细胞功能, 导致细胞面临死亡的风险^[33]。过量活性氧的产生与心肌梗死炎症期密切相关。活性氧反应性聚合物载体可以分为以下几类: 硫醚聚合物、聚硫酮聚合物、含硒/碲聚合物、含芳硼酸/酯聚合物、草酸芳酯和聚脯氨酸等, 这些聚合物通过化学键断裂或者增加亲水性来实现载体药物释放^[34]。同时, 可以在水凝胶中添加活性氧清除剂去除活性氧, 目前新型的活性氧清除剂类型主要包括硫醚基团^[35]、金属离子配位、聚合物链段的设计^[36], 目前大多数活性氧响应型水凝胶的治疗目的是去除细胞外的活性氧。当载药凝胶到达病变位置时, 荷载药物从水凝胶中释放出来中和活性氧离子, 从而减轻活性氧诱发的炎症反应。但是, 活性氧的种类不同, 比如超氧阴离子、过氧化氢等, 活性氧响应型可注射水凝胶面临无法准确识别活性氧种类导致难以控制的困境, 这是需要解决的问题。

过量活性氧是导致炎症因子分泌的重要因素, 而 M2 表型巨噬细胞起到抗炎作用。在既往研究中, 传统水凝胶材料(如壳聚糖和明胶)已被广泛应用于组织工程, 具有良好的生物安全性, 但抗氧化能力有限。ZHANG 等^[37]尝试去解决有效清除过量活性氧并促进 M2 型巨噬细胞极化以改善心肌微环境的挑战, 他们将壳聚糖和明胶结合, 形成具有控制释放能力的水凝胶, 随后将聚多巴胺修饰的黑磷纳米片封装在其中形成复合水凝胶, 通过左前降支冠状动脉结扎建立心肌梗死模型, 实验结果显示该复合水凝胶显著降低了 H9C2 细胞内活性氧水平、提高了细胞活力, 巨噬细胞表面标记物检测显示白细胞介素 6 表达显著降低、白细胞介素 10 表达显著提高, 表明该水凝胶能够有效促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型的极化。该复合水凝胶水凝胶在前 7 d 内释放速率较

快, 随后逐渐减缓, 这种释放模式可以满足心肌梗死治疗过程中对药物的持续需求, 确保在关键的治疗窗口期内药物能够持续发挥作用。综上所述, 复合水凝胶在改善心肌梗死炎症微环境和促进巨噬细胞转化治疗心肌梗死方面具有协同作用。

在心肌细胞受损过程中, 活性氧和炎症构成的恶性循环会不断加重心肌细胞受损, 活性氧和 Toll 样受体 4 是这个循环的关键节点, 因此, 减少活性氧的产生和阻断 Toll 样受体 4 是治疗心肌梗死的可行方法。大黄素主要从中药大黄中分离出来, 它可抑制 Toll 样受体 4/核因子 κ B 抗炎信号通路起到抗炎作用, 但大黄素较差的稳定性和水溶性限制了其临床应用。表没食子儿茶素-3-没食子酸酯具有良好的活性氧清除能力。利用表没食子儿茶素-3-没食子酸酯与 Rh 凝胶之间的 π - π 堆积和氢键非共价相互作用, LIAO 等^[38]制备了表没食子儿茶素-3-没食子酸酯@Rh 明胶可注射水凝胶系统, 以实现 Rh 和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯的局部精准释放, 通过活性氧清除和 Toll 样受体 4 抑制有效阻断了活性氧炎症循环。在缺血再灌注损伤后, 将表没食子儿茶素-3-没食子酸酯@Rh-明胶注射到小鼠心肌梗死边界区域后, 该水凝胶实现了炎症和氧化应激的双重抑制, 改善心肌功能, 显著减少纤维化重构。这种多功能水凝胶的开发为心肌梗死的治疗提供了新的思路。

2.4 温度响应型可注射水凝胶 温度响应型水凝胶是对体内温度变化敏感的智能聚合物凝胶, 温度变化会影响这种水凝胶的亲水基团和疏水基团作用, 从而导致水凝胶结构和功能发生变化^[39]。聚(N-异丙基丙烯酰胺)是温敏水凝胶材料中应用最广泛的一种, 其化学结构中含有 1 个疏水性异丙基和 1 个亲水性酰胺基, 它的一个重要特征是低临界溶解温度, 通常在约 32 °C。当温度低于临界溶解温度时, 聚(N-异丙基丙烯酰胺)水凝胶呈现亲水性, 能够吸收大量水分, 形成透明的凝胶状态; 而当温度超过临

界溶解温度时, 聚(N-异丙基丙烯酰胺)则转变为疏水性, 释放水分, 导致凝胶体积缩小, 形成更为密实的结构^[40-41]。同时, 聚(N-乙烯基己内酰胺)材料可以通过调节其单体组成来实现温度响应性药物释放, 由于它具有良好的生物相容性, 在生物医学上显示了良好的应用前景^[42]。根据相关报道, 这种水凝胶可以直接注射入心肌内, 在体温下迅速形成局部凝胶为受损心肌提供物理支撑, 同时可作为治疗因子载体用于心肌梗死修复治疗^[43-45]。然而, 这些材料在低温或者高温环境下的稳定性较差, 存在难以存储的问题, 可能需要增加额外成分进行优化。

急性心肌梗死后细胞坏死, 坏死的心肌细胞反过来会加重炎症级联反应, 损害存活的心肌细胞, 最终导致心力衰竭的发生, 那么增加存活心肌细胞数量有必要的。单壁碳纳米管对电活性细胞(如心肌细胞和神经元)或组织具有积极影响。LI 等^[46]开发了一种新型的聚(N-异丙基丙烯酰胺)联合单壁碳纳米管基热敏水凝胶, 此水凝胶显示了良好的温敏性, 它可由 31 °C 的液态转换为 37 °C 的固态形式, 实现了良好溶胶-凝胶切换模式, 当用于心肌细胞培养时, 碳纳米管修饰水凝胶在心肌细胞增殖和电活动方面表现出优越的生物活性; 将该水凝胶联合干细胞移植修复心肌损伤时, 干细胞的黏附和存活能力显著提高, 这种特性使得这种水凝胶在促进心脏再生方面具有较大的开发潜力。

2.5 磁响应型可注射水凝胶 心肌梗死后死亡的心脏组织引起炎症反应系统失调^[47], 自主神经功能紊乱会加重炎症反应, 而中枢神经系统促使迷走神经释放乙酰胆碱, 乙酰胆碱作用于 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体, 该受体通过胆碱能抗炎通路实现梗死组织的抗炎作用^[48]。电磁场可以调控心脏自主神经的结构和功能^[49]。迷走神经刺激恢复自主神经稳态、减少全身系统炎症, 而利用迷走神经刺激治疗过程中电极的植入面临感染风险^[50]。磁性响应材料能够在没有直接接触的情况下进行

外部磁场操控,减少侵入性操作所带来的问题^[51]。但是,外界磁场的强度、频率等因素可能难以控制,同时磁场穿过人体时会形成不定量性的衰减,使得磁响应型可注射水凝胶无法达到最佳治疗效果,这是一个需要解决的问题。

BAO等^[52]开发了装载超顺磁性氧化铁纳米粒子和温和磁脉冲序列的可注射壳聚糖/ β -磷酸甘油水凝胶,此水凝胶实现了体内的微创植入,并且可以通过磁刺激将超顺磁性氧化铁纳米粒子精准靶向单个迷走神经,从而克服磁场聚焦性差的难题。在温和的磁场(约100 mT)下,原位注射该水凝胶可显著改善心肌梗死大鼠的心功能,明显减少纤维化、缩小梗死面积,同时抑制炎症细胞浸润和炎症因子表达。

2.6 酶响应型可注射水凝胶 酶响应型水凝胶是在水凝胶3D网络中载入酶识别单元,之后酶与识别单元特异性识别并结合产生相互作用,导致水凝胶特性发生改变,实现水凝胶的酶降解性,最终药物及相应治疗因子智能化释放^[53-55]。然而,酶响应型可注射水凝胶必须在保证酶活性最佳的情况下进行设计,同时酶在不同环境下的活性有差异,不同批次的酶产品的品质存在差异,导致水凝胶无法持续达到最佳状态,这就需要投入更多的研发成本和精力去不断探索。

心肌梗死后微环境发生剧烈变化,尤其是基质金属蛋白酶(基质金属蛋白酶2/9)的过度表达。CHEN等^[56]制备了新型响应性水凝胶系统(MPGC4),MPGC4由四聚乙醇水凝胶和白细胞介素4-pDNA复合碳点和基因载体(CTL4)组成,在合成过程中,氨基与醛基或羧基发生反应形成酰胺键(-CONH-),这也是水凝胶结构的重要组成部分,流变学特性显示此水凝胶能够在注射后适应心脏的剪切和振动变化,通过基质金属蛋白酶2/9的特异性识别触发CTL4的释放,该系统的设计使得CTL4能够有效地被巨噬细胞摄取而显著降低M1巨噬细胞标志物CD86的表达,显著增加

M2标志物CD206的表达,减轻炎症反应;同时,此系统还抑制基质金属蛋白酶的表达以减少心脏细胞外基质的变性。MPGC4在体内具有良好的生物相容性,能够在心脏中稳定保留,避免不可控泄漏。

2.7 抗原/抗体反应型水凝胶 抗原或抗体可以通过化学偶联或聚合保留在水凝胶内部,也可以与大分子结合,在水凝胶基质内提供可逆交联^[57]。由于3D结构水凝胶具有很高的亲和性和稳定性,使得水凝胶成为化学物质的良好载体。可注射水凝胶的降解或者释放需要由抗原或抗体来触发,目前还没有报道真正意义上抗原/抗体响应型可注射水凝胶,但是其他相关实验研究为开发这种水凝胶不断增添可能性。但是,抗原/抗体反应性水凝胶所负载的为外源性抗原或者抗体,在一些情况下可能会激活过敏及排斥反应,限制了其实际应用。

心肌梗死后炎症反应与心脏重塑之间存在矛盾。ZHANG等^[58]开发了一种新型的人工凋亡细胞与血管内皮生长因子联合注射的水凝胶,水凝胶主要由改性透明质酸、醛基透明质酸和醛基硫酸软骨素合成,旨在通过靶向递送方式实现调节免疫反应和促进血管再生来减轻心肌梗死后的心脏重塑。人工凋亡细胞通过定制的脂质体制备,外层暴露磷脂酰丝氨酸,巨噬细胞对人工凋亡细胞的识别和吞噬作用源于人工凋亡细胞膜上磷脂酰丝氨酸与巨噬细胞上磷脂酰丝氨酸受体的特异性结合,从而促进M2型巨噬细胞的极化,降低M1型巨噬细胞的比例,抑制炎症反应;血管内皮生长因子的持续释放有助于血管再生,改善心肌缺血后的血流供应。通过设计具有不同电荷相互作用的水凝胶,实现了人工凋亡细胞的快速释放和血管内皮生长因子的持续释放,提供了一种精确的时空调控策略。实验结果表明,该系统在大鼠心肌梗死模型中有效抑制了炎症反应、减少了心肌细胞凋亡,促进了心脏重塑的改善,并展示了良好的生物相容性。这项研究展示了可注射水凝胶封装抗原/抗体的良好能

力,为以后开发抗原/抗体可注射水凝胶提供了良好开端。

多种刺激响应型可注射水凝胶类型实际应用举例,见表3。

2.8 4D生物打印技术对刺激响应型可注射水凝胶的促进作用 首先,3D生物打印将活细胞、生物活性分子和生物材料结合在3D支架内,生成结构上具有功能的生物构建^[59],心脏3D生物打印技术主要有基于挤压的生物打印、基于激光的生物打印、基于喷墨的生物打印等^[60]。使用生物墨水打印的支架具有低免疫原性^[61]。与传统基于支架的方法相比,3D生物打印可以更准确地模拟天然的静态结构,但是4D生物打印对于天然组织动态特性的模拟方面更具优势。4D生物打印拓展了时间上的第四维度,重点是它打印的植入物可持续适应身体生长,模拟对微环境刺激的动态响应,还具有形状记忆和自启动功能,同时4D打印很有希望创造出可编程、适应性更强的多功能结构产品。目前,4D生物打印心血管植入物在体外和动物实验中已经显示出良好效果,充分证明了其在心血管系统中应用的巨大潜力^[62-64]。4D生物打印已经在多种刺激响应型水凝胶中得到应用,基于水凝胶的生物墨水是最常见的生物墨水类型,4D生物打印将传统的生物打印生物材料与刺激响应生物材料结合形成新型材料墨水,可以合成可控性强、与目标适应佳和生物相容性更好的刺激响应型复合水凝胶,其中海藻酸钠和明胶基墨水应用广泛。单一刺激响应型水凝胶并不能适应复杂的病理变化,而4D生物打印可以具有实现合成多刺激响应水凝胶的巨大潜力,这针对进行全方位、全程化治疗理念具有重大意义^[65]。

3 结论与展望

Conclusions and prospects

刺激响应型可注射水凝胶在心肌梗死炎症期治疗中的应用发展迅速,但在未来这种材料的开发和应用仍需去面对和解决一些挑战:①可注射水凝胶的生物安全性和长期稳定性,可

表 3 | 多种刺激响应型可注射水凝胶类型实际应用举例

类别	主要的化学键 / 应用举例	主要心脏修复效果	面临的挑战	参考文献
pH 值响应型可注射水凝胶	亚胺、肟及羧酸酯键 姜黄素在心肌梗死炎症早期的按需释放；盐酸曲马多的逐级可控释放	降低了肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 6 的表达，抑制了心肌细胞的凋亡；促进了增殖相关蛋白 (Ki67) 与相关血管生成物的表达，促进新生血管生成	只能对特定 pH 值区间进行响应	[27-32]
活性氧响应型可注射水凝胶	硫醚、聚硫酮、壳聚糖-明胶-聚多巴胺含硒/碲聚合物、修饰的黑磷纳米片复合材料 含芳硼酸/酯聚合物、氢键 儿茶素-3-没食子酸酯阻断了活性氧和炎症循环	降低细胞内活性氧，促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型的极化，改善心功能，减少纤维化重构	无法精确识别活性氧种类	[33-38]
温度响应型可注射水凝胶	聚(N 异丙基丙烯酰胺) 实现了温敏性的溶液-凝胶切换模式，与碳纳米管结合增加导电性	增强干细胞存活能力	在低温或者高温环境下稳定性较差	[39-46]
磁响应型可注射水凝胶	超顺磁氧化铁 通过磁刺激使超顺磁氧化铁精准靶向迷走神经	改善心功能，减少纤维化缩小梗死面积，抑制炎症	外界磁场性质和衰减存在差异，水凝胶无法达到最佳状态	[47-52]
酶响应型可注射水凝胶	酰胺键 结合基因载体使得巨噬细胞向 M2 极化	抑制炎症，保护细胞外基质	酶活性易受环境影响，不同批次酶产品存在差异，水凝胶无法达到最佳状态	[53-56]
抗原 / 抗体反应型可注射水凝胶	磷脂酰丝氨酸 治疗性人工凋亡细胞的快速释放与血管内皮生长因子的持续释放	抑制炎症，减少心肌细胞凋亡，改善心脏重塑	可能诱发过敏及排斥反应	[57-58]

注射水凝胶中所包含的基团或者聚合物可能具有潜在毒性及免疫原性，优化水凝胶的微观结构和化学组成可以显著提高其细胞相容性^[66]，而这个优化过程还具有很大的发展空间。目前生物基材料比如脱细胞外基质水凝胶具有低免疫原性和更好的生物相容性^[67]，可能是未来的发展方向。②心肌梗死病变部位微环境具有复杂性和异质性，可能由 pH 值、活性氧、酶等多种因素的变化组成，那么具有多重刺激响应型复合水凝胶更具有开发前景。同时，最近开发出的能够对心肌梗死进行免疫和代谢综合调节的可注射水凝胶^[68]，更是为以后多元化治疗理念开辟了道路。③4D 生物打印技术正处于发展阶段，然而，一些挑战阻碍了 4D 生物打印在临床应用中的广泛应用。例如，许多刺激反应性生物材料只能进行简单的形状变化，并且在反复变形后往往会失去独特的结构特性；此外，一些刺激反应性材料需要刺激性化学物质的存在才能启动结构转变，如果用于临床应用可能对周围组织有害。同时缺乏生物活性的刺激反应性生物材料也可能会阻止细胞的正常黏附和增殖，从而降低细胞的整体活力。④刺激响应型可注射

水凝胶在心肌梗死治疗中的应用主要停留在实验室和动物模型阶段上，而进一步临床试验和临床应用面临很多挑战，这需要面临以下瓶颈问题：水凝胶长期应用后可能出现降解产物的体内蓄积，同时机体免疫系统会形成异物的排斥反应和过敏反应；水凝胶的制备需要精确的纳米技术，其所需要的生产成本和资源较多，目前可能无法保证质量的一致性；水凝胶使用的禁忌证和适应证并未完全确定，同时对临床操作人员的技术和经验要求较高。这些瓶颈问题会对水凝胶的临床应用产生限制。⑤刺激响应型可注射水凝胶进行临床转化应用可从以下几方面着手改进：生物基水凝胶材料在生物相容性和免疫原性方面展现出了可观的前景，可进行更多的生物基材料的开发；大型动物实验对于水凝胶应用的临床转化至关重要，之前转基因猪作为临床前实验的重要实验对象，具有和人类心脏相似和可重复性高等优点，但是成本较高^[69]，建议以后可从转基因大型动物着手，这使得操作人员具有更多的实践机会，进而在不断实践中从多方面角度促进临床转化；刺激响应型可注射水凝胶的合成条件和方法应该趋于简单化，减少

成本，同时应避免在交联过程中产生额外的化学反应；经导管微创介入治疗心力衰竭可注射水凝胶材料和器械已经取得突破性进展，建议继续挖掘其临床应用价值。

作者贡献：刘洋负责综述设计与成文，刘洋、刘东辉、徐磊、孙昊博、展旭负责资料收集，康凯教授负责审核。

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。

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。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。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。

4 参考文献 References

- [1] GLADKA MM, KOHELA A, MOLENAAR B, et al. Cardiomyocytes stimulate angiogenesis after ischemic injury in a ZEB2-dependent manner. *Nat Commun.* 2021;12(1):84.
- [2] ALIZADEH G, GHOLIPOUR K, KAZEMI SHISHAVAN M, et al. Future of myocardial infarction mortality in Iran: a scenario-based study. *J Health Popul Nutr.* 2023;42(1):19.
- [3] ZHENG Z, TAN Y, LI Y, et al. Biotherapeutic-loaded injectable hydrogels as a synergistic strategy to support myocardial repair after myocardial infarction. *J Control Release.* 2021;335:216-236.
- [4] FRANGOIANNIS NG. Pathophysiology of Myocardial Infarction. *Compr Physiol.* 2015; 5(4):1841-1875.
- [5] SEROPIAN IM, TOLDO S, VAN TASSELL BW, et al. Anti-inflammatory strategies for ventricular remodeling following ST-segment elevation acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(16):1593-1603.

- [6] NAHRENDORF M, PITTET MJ, SWIRSKI FK. Monocytes: protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial infarction. *Circulation*. 2010;121(22):2437-2445.
- [7] SWIRSKI FK, NAHRENDORF M. Macrophage-stem cell crosstalk after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(20):1902-1904.
- [8] BEJERANO T, ETZION S, ELYAGON S, et al. Nanoparticle Delivery of miRNA-21 Mimic to Cardiac Macrophages Improves Myocardial Remodeling after Myocardial Infarction. *Nano Lett*. 2018;18(9):5885-5891.
- [9] CHEN J, YANG J, LIU R, et al. Dual-targeting Theranostic System with Mimicking Apoptosis to Promote Myocardial Infarction Repair via Modulation of Macrophages. *Theranostics*. 2017;7(17):4149-4167.
- [10] DAI Y, SONG J, LI W, et al. RhoE Fine-Tunes Inflammatory Response in Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019;139(9):1185-1198.
- [11] NGUYEN PD, DE BAKKER DEM, BAKKERS J. Cardiac regenerative capacity: an evolutionary afterthought? *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(12):5107-5122.
- [12] MORSINK M, SEVERINO P, LUNA-CERON E, et al. Effects of electrically conductive nano-biomaterials on regulating cardiomyocyte behavior for cardiac repair and regeneration. *Acta Biomater*. 2022;139:141-156.
- [13] BORGES FTP, PAPAVALIOU G, TEYMOUR F. Characterizing the Molecular Architecture of Hydrogels and Crosslinked Polymer Networks beyond Flory-Rehner-I. Theory. *Biomacromolecules*. 2020;21(12):5104-5118.
- [14] KOETTING MC, PETERS JT, STEICHEN SD, et al. Stimulus-responsive hydrogels: Theory, modern advances, and applications. *Mater Sci Eng R Rep*. 2015;93:1-49.
- [15] SLAUGHTER BV, KHURSHID SS, FISHER OZ, et al. Hydrogels in regenerative medicine. *Adv Mater*. 2009;21(32-33):3307-3329.
- [16] BERTSCH P, DIBA M, MOONEY DJ, et al. Self-Healing Injectable Hydrogels for Tissue Regeneration. *Chem Rev*. 2023;123(2):834-873.
- [17] CORREA S, GROSSKOPF AK, LOPEZ HERNANDEZ H, et al. Translational Applications of Hydrogels. *Chem Rev*. 2021;121(18):11385-11457.
- [18] 高晨珊, 张亚莉, 侯磊. 可注射水凝胶治疗心肌梗死 [J]. 国际心血管病杂志, 2023, 50(1):9-12.
- [19] 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. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2022-2028.
- [20] MELLATI A, HASANZADEH E, GHOLIPOURMALEKABADI M, et al. Injectable nanocomposite hydrogels as an emerging platform for biomedical applications: A review. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021;131:112489.
- [21] 李树成, 郭炳辰, 高殿钰, 等. 可注射水凝胶在慢性心力衰竭治疗中的前景与挑战 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2024, 32(8):451-456.
- [22] LIAO J, HOU B, HUANG H. Preparation, properties and drug controlled release of chitin-based hydrogels: An updated review. *Carbohydr Polym*. 2022;283:119177.
- [23] MO C, LUO R, CHEN Y. Advances in the Stimuli-Responsive Injectable Hydrogel for Controlled Release of Drugs. *Macromol Rapid Commun*. 2022;43(10):e2200007.
- [24] ZHANG L, BEI Z, LI T, et al. An injectable conductive hydrogel with dual responsive release of rosmarinic acid improves cardiac function and promotes repair after myocardial infarction. *Bioact Mater*. 2023;29:132-150.
- [25] 郑月丹, 王晓玲, 冯俊峰, 等. 刺激响应型可注射水凝胶在药物控释领域的研究进展 [J]. 分子材料科学与工程, 2024, 40(9):164-172.
- [26] 吕永波, 王娟. 干细胞在治疗急性心肌梗死中应用的研究进展 [J]. 中国临床新医学, 2024, 17(9):1061-1065.
- [27] ZHAO L, NIU L, LIANG H, et al. pH and Glucose Dual-Responsive Injectable Hydrogels with Insulin and Fibroblasts as Bioactive Dressings for Diabetic Wound Healing. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017;9(43):37563-37574.
- [28] VEGAD U, PATEL M, KHUNT D, et al. pH stimuli-responsive hydrogels from non-cellulosic biopolymers for drug delivery. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1270364.
- [29] DAI S, RAVI P, TAM KC. pH-Responsive polymers: synthesis, properties and applications. *Soft Matter*. 2008;4(3):435-449.
- [30] KWON SS, KONG BJ, PARK SN. Physicochemical properties of pH-sensitive hydrogels based on hydroxyethyl cellulose-hyaluronic acid and for applications as transdermal delivery systems for skin lesions. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;92:146-154.
- [31] HU C, LIU W, LONG L, et al. Regeneration of infarcted hearts by myocardial infarction-responsive injectable hydrogels with combined anti-apoptosis, anti-inflammatory and pro-angiogenesis properties. *Biomaterials*. 2022;290:121849.
- [32] NOUREEN S, NOREEN S, GHUMMAN SA, et al. A novel pH-responsive hydrogel system based on Prunus armeniaca gum and acrylic acid: Preparation and evaluation as a potential candidate for controlled drug delivery. *Eur J Pharm Sci*. 2023;189:106555.
- [33] KORNFELD OS, HWANG S, DISATNIK MH, et al. Mitochondrial reactive oxygen species at the heart of the matter: new therapeutic approaches for cardiovascular diseases. *Circ Res*. 2015;116(11):1783-1799.
- [34] GAO F, XIONG Z. Reactive Oxygen Species Responsive Polymers for Drug Delivery Systems. *Front Chem*. 2021;9:649048.
- [35] REGATO-HERBELLA M, MORHENN I, MANTIONE D, et al. ROS-Responsive 4D Printable Acrylic Thioether-Based Hydrogels for Smart Drug Release. *Chem Mater*. 2024;36(3):1262-1272.
- [36] PU M, CAO H, ZHANG H, et al. ROS-responsive hydrogels: from design and additive manufacturing to biomedical applications. *Mater Horiz*. 2024;11(16):3721-3746.
- [37] ZHANG J, SUN D, LIAO Y, et al. Time-Released Black Phosphorus Hydrogel Accelerates Myocardial Repairing through Antioxidant and Motivates Macrophage Polarization Properties. *Biomater Res*. 2024;28:0029.
- [38] LIAO X, SONG X, LI J, et al. An injectable co-assembled hydrogel blocks reactive oxygen species and inflammation cycle resisting myocardial ischemia-reperfusion injury. *Acta Biomater*. 2022;149:82-95.
- [39] PERTICI V, PIN-BARRE C, RIVERA C, et al. Degradable and Injectable Hydrogel for Drug Delivery in Soft Tissues. *Biomacromolecules*. 2019;20(1):149-163.

- [40] SURYAVANSHI P, MAHAJAN S, BANERJEE SK, et al. Synthesis and characterization of a pH/temperature-dual responsive hydrogel with promising biocompatibility features for stimuli-responsive 5-FU delivery. *J Mater Chem B*. 2024;12(21):5098-5110.
- [41] CHOI JH, LEE JS, YANG DH, et al. Development of a Temperature-Responsive Hydrogel Incorporating PVA into NIPAAm for Controllable Drug Release in Skin Regeneration. *ACS Omega*. 2023;8(46):44076-44085.
- [42] ROH YH, MOON JY, HONG EJ, et al. Microfluidic fabrication of biocompatible poly(N-vinylcaprolactam)-based microcarriers for modulated thermo-responsive drug release. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018;172:380-386.
- [43] LI P, HU J, WANG J, et al. The Role of Hydrogel in Cardiac Repair and Regeneration for Myocardial Infarction: Recent Advances and Future Perspectives. *Bioengineering (Basel)*. 2023;10(2):165.
- [44] CAO Y, FAN R, ZHU K, et al. Advances in Functionalized Hydrogels in the Treatment of Myocardial Infarction and Drug-Delivery Strategies. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2024;16(37):48880-48894.
- [45] LIANG J, LV R, LI M, et al. Hydrogels for the Treatment of Myocardial Infarction: Design and Therapeutic Strategies. *Macromol Biosci*. 2024;24(2):e2300302.
- [46] LI X, ZHOU J, LIU Z, et al. A PNIPAAm-based thermosensitive hydrogel containing SWCNTs for stem cell transplantation in myocardial repair. *Biomaterials*. 2014; 35(22):5679-5688.
- [47] HUANG S, FRANGOGIANNIS NG. Anti-inflammatory therapies in myocardial infarction: failures, hopes and challenges. *Br J Pharmacol*. 2018;175(9):1377-1400.
- [48] YU J, ZHANG RF, MAO YL. Cerebellar fastigial nucleus electrostimulation attenuates inflammation in a Post-Infarction rat model by activating cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neurosci Lett*. 2022;788:136860.
- [49] CHEN M, WANG S, LI X, et al. Non-invasive Autonomic Neuromodulation Is Opening New Landscapes for Cardiovascular Diseases. *Front Physiol*. 2020;11:550578.
- [50] SOMANN JP, ALBORS GO, NEIHOUSER KV, et al. Chronic cuffing of cervical vagus nerve inhibits efferent fiber integrity in rat model. *J Neural Eng*. 2018;15(3):036018.
- [51] WANG M, YIN Y. Magnetically Responsive Nanostructures with Tunable Optical Properties. *J Am Chem Soc*. 2016;138(20): 6315-6323.
- [52] BAO S, LU Y, ZHANG J, et al. Rapid improvement of heart repair in rats after myocardial infarction by precise magnetic stimulation on the vagus nerve with an injectable magnetic hydrogel. *Nanoscale*. 2023;15(7):3532-3541.
- [53] KONO H, OTAKA F, OZAKI M. Preparation and characterization of guar gum hydrogels as carrier materials for controlled protein drug delivery. *Carbohydr Polym*. 2014; 111:830-840.
- [54] THAMBI T, PHAN VH, LEE DS. Stimuli-Sensitive Injectable Hydrogels Based on Polysaccharides and Their Biomedical Applications. *Macromol Rapid Commun*. 2016;37(23):1881-1896.
- [55] CHEN X, LIU Z. A pH-Responsive Hydrogel Based on a Tumor-Targeting Mesoporous Silica Nanocomposite for Sustained Cancer Labeling and Therapy. *Macromol Rapid Commun*. 2016;37(18):1533-1539.
- [56] CHEN W, WANG C, LIU W, et al. A Matrix-Metalloproteinase-Responsive Hydrogel System for Modulating the Immune Microenvironment in Myocardial Infarction. *Adv Mater*. 2023;35(13):e2209041.
- [57] ACCIARETTI F, VESENTINI S, CIPOLLA L. Fabrication Strategies Towards Hydrogels for Biomedical Application: Chemical and Mechanical Insights. *Chem Asian J*. 2022;17(22):e202200797.
- [58] ZHANG X, LYU Y, LIU Y, et al. Artificial apoptotic cells/VEGF-loaded injectable hydrogel united with immunomodification and revascularization functions to reduce cardiac remodeling after myocardial infarction. *Nano Today*. 2021;39:101227.
- [59] MORONI L, BOLAND T, BURDICK JA, et al. Biofabrication: A Guide to Technology and Terminology. *Trends Biotechnol*. 2018; 36(4):384-402.
- [60] JAFARI A, AJJI Z, MOUSAVI A, et al. Latest Advances in 3D Bioprinting of Cardiac Tissues. *Adv Mater Technol*. 2022;7(11): 2101636.
- [61] FATIMI A, OKORO OV, PODSTAWCZYK D, et al. Natural Hydrogel-Based Bio-Inks for 3D Bioprinting in Tissue Engineering: A Review. *Gels*. 2022;8(3):179.
- [62] TAMAY DG, DURSUN USAL T, ALAGOZ AS, et al. 3D and 4D Printing of Polymers for Tissue Engineering Applications. *Front Bioeng Biotechnol*. 2019;7:164.
- [63] KABIRIAN F, MELA P, HEYING R. 4D Printing Applications in the Development of Smart Cardiovascular Implants. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:873453.
- [64] 黄宇翔, 李琪, 叶武, 等. 生物 4D 打印技术在心血管组织工程中的研究及应用进展 [J]. *生物工程学报*, 2023,39(10): 4046-4056.
- [65] FABER L, YAU A, CHEN Y. Translational biomaterials of four-dimensional bioprinting for tissue regeneration. *Biofabrication*. 2024;16(1):012001.
- [66] CHATTERJEE S, HUI PC. Review of Applications and Future Prospects of Stimuli-Responsive Hydrogel Based on Thermo-Responsive Biopolymers in Drug Delivery Systems. *Polymers (Basel)*. 2021; 13(13):2086.
- [67] 张雅楠, 许锋. 心脏脱细胞基质水凝胶制备及其对心肌梗死修复的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2023,44(9):823-827.
- [68] SUN Y, ZHAO X, ZHANG Q, et al. An immunoregulatory and metabolism-improving injectable hydrogel for cardiac repair after myocardial infarction. *Regen Biomater*. 2025;12:rbae131.
- [69] ISHIKAWA K. The Transgenic Diabetic Pig Heart: A "Sweet Heart" for Translational Cardiovascular Research. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(2):144-146.

(责任编辑: 关伟, 邱杨, 张楠)