

- [26] Bischoff SJ, Schmidt M, Lehmann T, et al. Increase of cortical cerebral blood flow and further cerebral microcirculatory effects of serelaxin in a sheep model [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 311(3):H613-H620.
- [27] Zheng G, Cai J, Chen X, et al. Relaxin ameliorates renal fibrosis and expression of endothelial cell transition markers in rats of isoproterenol-induced heart failure [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(7):960-966.
- [28] Cai J, Chen X, Chen X, et al. Anti-fibrosis effect of relaxin and spironolactone combined on isoprenaline-induced myocardial fibrosis in rats via inhibition of endothelial-mesenchymal transition [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(3):1167-1178.
- [29] Zhou X, Chen X, Cai JJ, et al. Relaxin inhibits cardiac fibrosis and endothelial-mesenchymal transition via the Notch pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:4599-4611.
- [30] Ahmad N, Wang W, Nair R, et al. Relaxin induces matrix-metalloproteinases-9 and -13 via RXFP1: induction of MMP-9 involves the PI3K, ERK, Akt and PKC-zeta pathways [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 363(1-2):46-61.
- [31] Chow BS, Chew EG, Zhao C, et al. Relaxin signals through a RXFP1-pERK-nNOS-NO-cGMP-dependent pathway to up-regulate matrix metalloproteinases: the additional involvement of iNOS [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e42714.
- [32] Collino M, Rogazzo M, Pini A, et al. Acute treatment with relaxin protects the kidney against ischaemia/reperfusion injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(11):1494-1505.

收稿日期:2018-12-17

纳米技术在心血管疾病中的最新应用

李涛¹ 杨思姝² 钱永军¹

(1. 四川大学华西医院心脏大血管外科, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西医院胆道外科, 四川 成都 610041)

【摘要】 心血管疾病是影响人类健康状况的重要原因之一, 给全世界带来了巨大的经济负担。纳米技术是一种新颖的在分子层面上使用和操纵物质的方法, 而纳米现象在细胞信号转导、酶促反应和细胞周期中起重要作用, 因此, 纳米技术为心血管疾病的治疗提供了另一种全新的发展方向, 并且已在靶向药物治疗和生物材料的开发中表现出了优异的性能。现综述纳米技术在常见心血管疾病诊断和治疗中的最新应用。

【关键词】 纳米技术; 靶向治疗; 生物材料; 心血管疾病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.012

Nanotechnology in Cardiovascular Diseases

LI Tao¹, YANG Sishu², QIAN Yongjun¹

(1. *Department of Cardiovascular Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China;*
2. *Department of Biliary Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China*)

【Abstract】 Cardiovascular diseases (CVD) are one of the most important causes to affect the health status, which lead to a huge economic burden. Nanotechnology is a new way of using and manipulating the matter at the molecular scale. Nanoscale phenomenon play an important role in cell signal transduction, enzyme action and cell cycle, and provides an alternative and novel direction for the treatment of CVD, thus it has shown excellent performance in the field of targeted drug therapy and the development of biomaterials. This review will briefly introduce the latest applications of nanotechnology in the diagnosis and treatment of CVD.

【Key words】 Nanotechnology; Targeted therapy; Biomaterials; Cardiovascular diseases

心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 是发生在心脏、瓣膜和与心脏相关的血管组织中的一组病理

基金项目: 国家“十三五”重点研发专项资助 (2016YFC1302003); 四川省科技计划重点研发项目 (2017SZ0056); 四川省卫生和计划生育委员会科研课题 (17PJ177)

通讯作者: 钱永军, E-mail: qianyongjun@scu.edu.cn

性疾病。尽管已有多种药物和治療措施运用于 CVD 的治療,然而常规治療策略大多数只能治标不治本,并且全身性的药物使用也可能引发某些副作用。因此,迫使研究人员进行各种研究,以寻找更有效、更安全的治療方法和药物。

纳米技术以纳米维度的组织单位研究和操纵物质。纳米(nm),长度的度量单位,国际单位制中定义 1 nm 为十亿分之一米,接近 10 个水分子或者 6 个碳原子的宽度。纳米技术通常研究结构尺寸在 1~100 nm 范围内材料的性质和应用。医学研究中的细胞内信号传导、酶促反应和细胞内物质代谢中均存在纳米现象,因此纳米技术与医学研究密切相关。纳米技术通过精准靶向的纳米药物结合体内与疾病相关的蛋白质和核酸分子,同时还可将功能相关的有机大分子和肽传递到它们展现效应的位点,保护它们不被酶降解和不受免疫排斥,使它们穿越某些生物屏障^[1]。

在这篇综述中,作者简要介绍纳米技术可作为治療 CVD 的一种有前景和创新的方向。

1 运用于 CVD 治療中的纳米粒子

纳米粒子即粒度在 1~100 nm 的粒子,其纳米尺寸使其在理化性质方面表现出独特的性能。在体内可通过血液和组织流动而不沉积于毛细血管或其他组织以达到靶向输送药物的目的,同时在组织和器官中的清除时间较长以增强成像或执行其他独特的纳米级功能。因此,纳米粒子主要用于增强医学成像,靶向递送以杀死病变细胞,以及靶向递送药物^[1]。

1.1 纳米粒子在冠心病的诊断及治療中的应用

随着科学技术的提高,基于纳米技术的冠状动脉疾病分子成像正在发展,以检测粥样斑块的某些靶点。使用交联氧化铁荧光纳米粒子靶向显示斑块中的巨噬细胞,用放射性同位素标记的试剂和超顺磁性纳米粒子(氧化铁和钆)检测与细胞凋亡和氧化低密度脂蛋白相关的某些靶标,使用钆涂覆全氟化碳纳米粒子进行整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的靶向定位等,以划分具有破裂风险的斑块^[2]。

纳米粒子因可增加药物全身滞留时间、降低药物的非靶向细胞毒性、提高药物的溶解度、降低所需剂量、增加药物在特定部位的累积量、将药物的诊断和治療结合起来等优点逐渐在治療动脉粥样硬化的领域受到关注,如功能化负载普伐他汀的纳米囊泡靶向巨噬细胞可以进行大剂量的治療,以减少其他组织的毒性,提高疗效,利用可吸收的纳米粒子将吡格列酮递送到循环的单核细胞中,以调节炎症反应并防止动

脉粥样硬化斑块破裂^[3]。另外,水蛭肽与纳米粒子结合可以抑制冠状动脉阻塞后进一步纤维蛋白凝块的形成,降低全身出血的风险^[4]。冠状动脉血管成形术后的再狭窄受到机械损伤、炎症反应和支架内皮化速率的影响,抑制支架内血栓形成和再狭窄是决定支架置入后长期有效的主要因素^[5]。Tsukie 等^[6]证实,匹伐他汀-纳米粒子洗脱支架在减少支架内再狭窄方面具有与西罗莫司洗脱支架相同的效率,但可加快内皮愈合的速度。

1.2 纳米粒子在高血压中的应用

高血压的诊断通常以测量收缩压和舒张压为主,但高血压早期通常无明显症状,不易发觉,因此高血压的诊断通常在发生严重器官损害之后,而此时为时已晚。已有报道多个生理指标与高血压的发生相关,并结合纳米技术可作为高血压早期诊断的指标^[7]。Sun 等^[8]使用还原的氧化石墨烯共轭的 Fe_3O_4 纳米对电化学免疫传感器依次表面改性,同时将金纳米粒子与抗皮质醇抗体覆盖在玻碳电极上通过竞争性结合抗体位点检测血浆中皮质醇总量,结果显示检测人血浆样品中皮质醇的量在 1~1 000 ng/mL 的范围内。同样,其他一些生理指标,如 NO 浓度、半乳糖凝集素-3、瘦素、钠离子、生长激素、炎症因子等,均可通过纳米传感器快速检测,实现高血压的早期诊断^[7]。

目前,临床主要的抗高血压药物大多数都表现出一些缺陷,如水溶性差、生物利用度低、半衰期短等。研究显示将奥美沙坦制备成纳米乳剂系统,与常规剂量相比,血药浓度增加了 2.8 倍,抗高血压的效果更好,维持时间更长,而剂量则减少了近 3 倍^[9]。此外, Cabrales 等^[10]使用基于水凝胶/玻璃混合纳米粒子的新平台制备了 NO 可控释放纳米粒子。同时,纳米粒子可作为递送小干扰核糖核酸的系统以防止血液、血清和细胞中的核酸内切酶和外切酶降解小干扰核糖核酸。由(2,3-二油酰基-丙基)三甲基氯化铵制成的阳离子脂质体,可通过静脉内给药以降低 β_1 肾上腺素能受体的表达,并可控制血压 12 d^[9]。因此,一些基于纳米粒子的口服药物管理系统已成为抗高血压药物的替代策略^[11]。

1.3 纳米粒子和肺动脉高压

肺动脉高压是一种具有高度危险性和进行性的疾病,其特点是肺血管阻力增加,肺动脉压力升高。肺血管阻力的不断增加导致肺血管收缩和结构重塑,进而影响右心功能,最终导致右心衰竭和死亡。常见靶向药物包括前列环素(前列腺素 I_2)、内皮素受体拮

抗剂、5 型磷酸二酯酶抑制剂和可溶性鸟苷酸环化酶激动剂,这些血管舒张剂在过去的应用中显示出一定的效果^[12]。然而,由于药物的生物利用度差和副作用多,它们的整体治疗能力有限,为了解决这些问题,纳米粒子介导的药物递送系统可以用作新的替代策略。

波生坦是一种选择性和竞争性的内皮素受体拮抗剂,波生坦纳米粒子的溶解度比未加工的波生坦高 7 倍^[13]。Akagi 等^[14]描述了掺入贝前列素的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒子,其显著降低了大鼠模型中的肺血管阻力并抑制了肺血管重塑,减少了副作用的发生。此外,有研究显示^[15],在气管内给药后,伊马替尼的纳米粒子比单纯伊马替尼显示出更明显的肺动脉平滑肌细胞增殖抑制作用。其他药物,如匹伐他汀、法舒地尔和寡核苷酸结合的各种纳米粒子,这些纳米粒子对抑制肺血管重塑、降低肺动脉压力和提高存活率具有更好的效果^[12]。因此,这种基于纳米技术的药物传递平台可以作为一种新的替代工具,用于改善肺动脉高压治疗的有效性和减轻副作用。

1.4 纳米粒子在治疗心房颤动中的应用

心房颤动显著影响患者卒中的发病率并且有较高的死亡率^[16]。射频导管消融已成为药物难治性心房颤动的主要治疗方法。先前的动物实验已经证明心房神经丛(ganglionated plexi, GP)在心房颤动的发生和维持中起重要作用,临床证据也表明,主要 GP 的消融可以增加标准肺静脉分离治疗心房颤动的成功率^[17]。Yu 等^[18]提出了一种利用功能化磁性纳米粒子(magnetic nanoparticles, MNP)的新型消融策略。描述了一种使用超顺磁性 Fe_3O_4 纳米粒子的技术,当在体内时,该涂覆热响应聚合物水凝胶的纳米粒子在体温下释放其中包含的神经毒剂,作用于相应神经丛以达到神经消融的目的。结果显示,将 MNP 直接注射到右前侧 GP 的 6 只犬中,高频刺激引起的窦性心律减慢反应受到显著抑制,高频刺激诱导心房颤动的最低电压显著增加。在其他 4 只犬中,将 MNP 注射到供给右下 GP 的冠状动脉左侧回旋支中,并通过在心外膜表面缝合的磁铁吸引 MNP 至右下 GP,抑制了右下 GP 的功能并降低了心室率,这些结果表明,基于纳米技术的靶向递送药物可能在心房颤动的治疗中具有广阔的前景。

1.5 纳米粒子在急性心肌梗死治疗中的应用

在急性心肌梗死后,由于心肌细胞的低增殖和有限的自我修复能力,心脏功能将有所下降而不能恢复

如初,常规的心肌血供再恢复不能修复凋亡的心肌细胞。因此,干细胞疗法已成为一种新的治疗方法^[19]。氧化铁超顺磁性纳米粒子由于其独特的磁性和良好的生物相容性,可用于指导和监测干细胞对急性心肌梗死的治疗效果,它已被公认为最有前途的干细胞标记物之一^[20]。另外,Binsalamah 等^[21]应用壳聚糖-藻酸盐纳米粒子靶向递送胎盘生长因子,可以达到持续释放胎盘生长因子并改善急性心肌梗死部位心脏功能的目的。

Nakano 等^[22]已提出掺入厄贝沙坦的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒子用以抑制炎症单核细胞的募集,这有助于减轻心肌缺血再灌注损伤,进一步降低梗死面积和改善左心室重塑。Galagudza 等^[23]设计了一种载有腺苷(原型心脏保护剂)的二氧化硅纳米粒子,以减少梗死面积,同时降低因全身腺苷使用引起的低血压和心率减慢。

1.6 纳米粒子在其他 CVD 中的作用

作为一种新的药物输送平台,纳米粒子在许多其他 CVD 中也表现良好。纳米粒子可以靶向递送血栓溶解药物,例如组织型纤溶酶原激活物,可起到闭塞血管快速再通的作用,可以改善全身用药低效率和显著减少出血等并发症^[24]。纳米粒子作为用于血管周围药物递送的药物释放平台,已经激起了在开放性血管重建治疗动脉粥样硬化后抑制血管内膜增生的纳米医学研究,例如在隐静脉桥内膜抗增殖中的应用^[25]。

2 用于 CVD 的纳米材料

心肌梗死后,心肌细胞凋亡、肌成纤维细胞和巨噬细胞形成瘢痕,影响心脏的收缩功能,最终导致心力衰竭^[26]。为了克服这些瓶颈,基于细胞治疗和组织工程的研究逐渐成为热门方向。纳米材料指在三维空间中至少一维的材料处于 1~100 nm 的范围内的材料,通常由金属、陶瓷、聚合物、有机材料或复合材料制成,因为它们是纳米级合成的,表面积-体积比和粗糙度显著增加,从而增强了机械、导电、光学和磁性等方面的属性。纳米材料的优异材料性能已经在心脏组织工程中显示出充满希望的结果。

Kim 等^[27]介绍了由纳米柱形态聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)制成的心肌细胞培养基,与常规 PEG 培养基比,PEG 纳米柱上的细胞黏附明显增加,并且纳米形态培养基刺激定植的心肌细胞中的细胞-细胞结合。在心脏病发作后治疗受损心脏组织的另一种方法是使用心脏组织工程贴片,其通常通过将心脏细胞植入

多孔生物材料的三维支架中来产生。Malki 等^[28]开发了一种由白蛋白电纺纤维和金纳米棒组成的接种心肌细胞的工程贴片,该贴片定位于心肌,经近红外激光照射后,可吸收光并转化为热能,局部改变纤维支架的分子结构,使其牢固而安全地附着在心脏壁上。此外, Singelyn 等^[29]提取并去细胞化猪心脏组织以形成心肌基质,其具有在体内自组装成纳米纤维结构的能力。可注射纳米材料还可用于递送干细胞或细胞因子以修复缺血的心肌并改善心脏功能^[30]。

纳米材料在其他心血管领域也有突出的应用。纳米聚合物作为促分裂原活化蛋白激酶,激活蛋白激酶 2 抑制肽进入血管移植物内膜的传递平台,可通过抑制血管移植物内膜炎症反应和细胞增殖而显著增加长期通畅率^[31]。Li 等^[32]研究了由胶原制成的外部支架对静脉桥血流动力学和内膜增生的影响,结果表明包裹胶原外支架的兔动静脉移植物显示出更高的血流速度和血流量,具有更薄的内膜和中膜,并且血管直径更小。纳米材料也可用于治疗 and 预防心房颤动。用 Parylene-C 制备的纳米结构薄膜加载地塞米松和胺碘酮,然后贴于兔模型的心外膜以抑制围手术期炎症和心房颤动^[33]。结果表明,纳米结构薄膜具有持续释放药物的能力,最重要的是显著减少了炎症反应、纤维组织粘连和心房颤动的发生。

3 纳米技术在心脏和心胸外科机器人中的应用

内窥镜技术和先进控制技术的结合使机器人辅助的外科手术成为可能。机器人并不是基于纳米级的流动在体内的机器人,而是基于纳米技术的传感器、成像、导航、制动等,以增强外科医生的能力。外科机器人技术,特别是可以通过导管末端磁力控制的机器人,对心血管手术中的心胸操作和插管具有很大的优势^[34]。远程图像引导磁导管系统,已用于消融手术来治疗心房颤动^[35]和心动过速^[36]。机器人辅助导管技术也被广泛应用于二尖瓣修复^[37],机器人技术已被用于微创手术治疗冠状动脉狭窄^[38],或协助导管实施梗阻性肥厚型心肌病的隔膜切除术^[39]。

使用机器人技术跟踪和补偿跳动的心脏活动可以被视为对机器人技术的巨大挑战。近年来,它在很大程度上满足了这一要求,这是由于越来越复杂的数学方法和自适应控制策略应用于机器人跟踪和运动^[40],这些实时高级计算方法的实现取决于基于纳米技术的快速计算、电子控制、传感器和制动器的发展。

4 结论和前景

纳米技术作为一种新型科学,为临床医生提供了

一个光明的前景和希望,纳米医学在 CVD 治疗方面具有巨大潜力。然而,它们的应用也面临很多问题,例如,细胞中生物纳米材料寿命的不确定性,没有关于纳米粒子在细胞水平上的生物安全性以及基于化学成分活细胞内直接毒性的充分信息。因此,应通过随机试验仔细评估纳米技术的临床应用。生物医学工程师和临床医生之间的协作研究对于开发纳米级模型的实用和有效治疗至关重要。

参考文献

- [1] Wong IY, Bhatia SN, Toner M. Nanotechnology: emerging tools for biology and medicine[J]. *Genes Dev*, 2013, 27(22): 2397-2408.
- [2] Karimi M, Zare H, Bakhshian NA, et al. Nanotechnology in diagnosis and treatment of coronary artery disease[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2016, 11(5): 513-530.
- [3] Ambesh P, Campia U, Obiagwu C, et al. Nanomedicine in coronary artery disease[J]. *Indian Heart J*, 2017, 69(2): 244-251.
- [4] Peters D, Kastantin M, Kotamraju V, et al. Targeting atherosclerosis by using modular, multifunctional micelles[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(24): 9815-9819.
- [5] Cyrus T, Wickline SA, Lanza GM. Nanotechnology in interventional cardiology[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2012, 4(1): 82-95.
- [6] Tsukie N, Nakano K, Matoba T, et al. Pitavastatin-incorporated nanoparticle-eluting stents attenuate in-stent stenosis without delayed endothelial healing effects in a porcine coronary artery model[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(1): 32-45.
- [7] Madhurantakam S, Babu KJ, Rayappan JBB, et al. Nanotechnology-based electrochemical detection strategies for hypertension markers[J]. *Biosens Bioelectron*, 2018, 116: 67-80.
- [8] Sun B, Gou Y, Ma Y, et al. Investigate electrochemical immunosensor of cortisol based on gold nanoparticles/magnetic functionalized reduced graphene oxide[J]. *Biosens Bioelectron*, 2017, 88: 55-62.
- [9] Alam T, Khan S, Gaba B, et al. Nanocarriers as treatment modalities for hypertension[J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 358-369.
- [10] Cabrales P, Han G, Roche C, et al. Sustained release nitric oxide from long-lived circulating nanoparticles[J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(4): 530-538.
- [11] Sharma M, Sharma R, Jain DK. Nanotechnology based approaches for enhancing oral bioavailability of poorly water soluble antihypertensive drugs[J]. *Scientifica (Cairo)*, 2016, 2016: 8525679.
- [12] Nakamura K, Matsubara H, Akagi S, et al. Nanoparticle-mediated drug delivery system for pulmonary arterial hypertension[J]. *J Clin Med*, 2017, 6(5): 48.
- [13] Ghasemian E, Motaghian P, Vatanara A. D-optimal design for preparation and optimization of fast dissolving bosentan nanosuspension[J]. *Adv Pharm Bull*, 2016, 6(2): 211-218.
- [14] Akagi S, Nakamura K, Matsubara H, et al. Intratracheal administration of prostacyclin analogue-incorporated nanoparticles ameliorates the development of monocrotaline and sugen-hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67(4): 290-298.
- [15] Akagi S, Nakamura K, Miura D, et al. Delivery of imatinib-incorporated nanoparticles into lungs suppresses the development of monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension[J]. *Int Heart J*, 2015, 56(3): 354-359.

- [16] Yongjun Q, Huanzhang S, Wenxia Z, et al. From changes in local RAAS to structural remodeling of the left atrium: a beautiful cycle in atrial fibrillation[J]. *Herz*, 2015, 40(3):514-520.
- [17] Lu Z, Scherlag BJ, Lin J, et al. Autonomic mechanism for initiation of rapid firing from atria and pulmonary veins: evidence by ablation of ganglionated plexi[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 84(2):245-252.
- [18] Yu L, Scherlag BJ, Dormer K, et al. Autonomic denervation with magnetic nanoparticles[J]. *Circulation*, 2010, 122(25):2653-2659.
- [19] Madigan M, Atoui R. Therapeutic use of stem cells for myocardial infarction[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2018, 5(2):28.
- [20] Zhu K, Li J, Wang Y, et al. Nanoparticles-assisted stem cell therapy for ischemic heart disease[J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016:1384658.
- [21] Binsalah ZM, Paul A, Khan AA, et al. Intramyocardial sustained delivery of placental growth factor using nanoparticles as a vehicle for delivery in the rat infarct model[J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6:2667-2678.
- [22] Nakano Y, Matoba T, Tokutome M, et al. Nanoparticle-mediated delivery of irbesartan induces cardioprotection from myocardial ischemia-reperfusion injury by antagonizing monocyte-mediated inflammation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:29601.
- [23] Galagudza M, Korolev D, Postnov V, et al. Passive targeting of ischemic-reperused myocardium with adenosine-loaded silica nanoparticles[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7:1671-1678.
- [24] Torchilin VP. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(11):813-827.
- [25] Chaudhary MA, Guo LW, Shi X, et al. Periadventitial drug delivery for the prevention of intimal hyperplasia following open surgery[J]. *J Control Release*, 2016, 233:174-180.
- [26] Amezcua R, Shirolkar A, Frazee C, et al. Nanomaterials for cardiac myocyte tissue engineering[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2016, 6(7):133.
- [27] Kim DH, Kim P, Song I, et al. Guided three-dimensional growth of functional cardiomyocytes on polyethylene glycol nanostructures[J]. *Langmuir*, 2006, 22(12):5419-5426.
- [28] Malki M, Fleischer S, Shapira A, et al. Gold nanorod-based engineered cardiac patch for suture-free engraftment by near IR[J]. *Nano Lett*, 2018, 18(7):4069-4073.
- [29] Singelyn J, DeQuach J, Seif-Naraghi S, et al. Naturally derived myocardial matrix as an injectable scaffold for cardiac tissue engineering[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(29):5409-5416.
- [30] Hernandez MJ, Christman KL. Designing acellular injectable biomaterial therapeutics for treating myocardial infarction and peripheral artery disease[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2017, 2(2):212-226.
- [31] Evans B, Hocking K, Osgood M, et al. MK2 inhibitory peptide delivered in nanopolyplexes prevents vascular graft intimal hyperplasia[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(291):291ra295.
- [32] Li H, Chai S, Dai L, et al. Collagen external scaffolds mitigate intimal hyperplasia and improve remodeling of vein grafts in a rabbit arteriovenous graft model[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:7473437.
- [33] Robinson E, Kaushal S, Alaboson J, et al. Combinatorial release of dexamethasone and amiodarone from a nano-structured parylene-C film to reduce perioperative inflammation and atrial fibrillation[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(7):4267-4275.
- [34] Burkhardt J, Natale A. New technologies in atrial fibrillation ablation[J]. *Circulation*, 2009, 120(15):1533-1541.
- [35] DaCosta A, Guichard J, Maillard N, et al. Substantial superiority of Niobe ES over Niobe II system in remote-controlled magnetic pulmonary vein isolation[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 230:319-323.
- [36] Qian P, DeSilva K, Kumar S, et al. Early and long-term outcomes after manual and remote magnetic navigation-guided catheter ablation for ventricular tachycardia[J]. *Europace*, 2018, 20(suppl 2):iii11-iii21.
- [37] Grodzan E. Robotic mitral valve repair[J]. *J Cardiovasc Nurs*, 2015, 30(4):325-331.
- [38] Smitson C, Ang L, Pourdjabbbar A, et al. Safety and feasibility of a novel, second-generation robotic-assisted system for percutaneous coronary intervention: first-in-human report[J]. *J Invasive Cardiol*, 2018, 30(4):152-156.
- [39] Khalpey Z, Korovin L, Chitwood W, et al. Robot-assisted septal myectomy for hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147(5):1708-1709.
- [40] Tuna E, Franke T, Bebek O, et al. Heart motion prediction based on adaptive estimation algorithms for robotic assisted beating heart surgery[J]. *IEEE Trans Robot*, 2013, 29(1):261-276.

收稿日期:2019-01-09