

水凝胶负载药物治疗心肌梗死

柳成荫 蒋学俊

(武汉大学人民医院心内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室,湖北 武汉 430060)

【摘要】 急性心肌梗死仍是严重影响人类健康的主要疾病之一。水凝胶材料因为能提供与天然心肌相似的生物性、机械力性、导电性和化学性能,在心肌梗死治疗上有潜在价值。水凝胶携带药物,可以长时间保持高浓度的活性药物成分,为药物输送提供了方便的载体。这使得水凝胶成为一种非常有效的治疗心肌梗死的药物输送系统。现综述水凝胶携带药物治疗心肌梗死的相关研究。

【关键词】 心肌梗死;水凝胶;药物;血管再生

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.06.005

Hydrogel with Drugs for Myocardial Infarction

LIU Chengyin, JIANG Xuejun

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute, Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 Acute myocardial infarction is still one of the diseases that affect human health. Because it can provide properties which similar to natural myocardium, hydrogel materials have potential value in the treatment of myocardial infarction. Hydrogel can carry medicine to maintain high concentration of active pharmaceutical ingredients, which makes hydrogel a very effective drug delivery system for treating myocardial infarction. This article focuses on the hydrogel with drugs for myocardial infarction therapy.

【Key words】 Myocardial infarction; Hydrogel; Drug; Angiogenesis

在非传染性疾病中,心血管疾病目前仍是全球死亡的主要原因。尽管在世界许多地方,心血管疾病发病率有所下降,但是死亡人数仍在增加^[1]。生物材料在心脏病治疗领域应用前景巨大,能提供与天然心肌相似的生物性、机械力性、导电性和化学性能^[2]。可注射水凝胶为聚合物生物材料,可以发生溶液-凝胶相变,并且可以结合嵌入式细胞或活性化合物,不仅可以改善细胞或分子的输送能力,还可为受损的心脏组织提供机械支持^[3-4]。注射到受损心脏组织的水凝胶可作为潜在的递送细胞、生长因子和治疗性肽或药物的载体^[5]。

水凝胶在药物输送中有巨大的应用价值。通过扩散、溶胀或基于某些环境刺激控制的合适的释放机制,可以长时间保持高浓度的活性药物成分。水凝胶具有出色的可调节特性,这赋予它们出色的药物释放功能,以及为药物提供保护避免被快速降解^[6]。因此水凝胶成为一种非常有效的药物输送系统。现重点讨论水

凝胶携带血管生长因子、促血管再生药物及传统中药在心肌梗死治疗领域的应用。

1 血管再生因子

心肌梗死后,微血管再生已被认为是减轻不良重塑和改善心脏功能的有效方法^[7]。微血管修复和再生着眼于利用成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和血管生成素-2等生长因子^[8]。然而,由于生长因子的半衰期短,全身递送具有较低的功效。使用水凝胶控制和局部递送这些生长因子可以提高疗效。

1.1 VEGF

VEGF对内皮细胞具有促有丝分裂和抗凋亡作用。其增加血管通透性和促进内皮细胞迁移的作用能促进血管生成。有研究^[9]将海藻酸钙微粒体负载VEGF,结合壳聚糖形成水凝胶,在大鼠的心肌梗死模型实验中治疗效果明显。不含有VEGF的水凝胶同样有改善心功

能的效果,但含有 VEGF 的效果更为显著。VEGF 与多肽多聚谷氨酸 (polyglutamic acid, PGA) 静电复合,PGA-VEGF 纳米药物可提供 >99% 的 VEGF 封装,并促进 VEGF 在体外 28 d 的持续释放。将 PGA-VEGF 纳米药物加载到透明质酸水凝胶中,从复合纳米凝胶系统中持续释放 VEGF 的时间为 35 d^[10]。释放的 VEGF 的生物活性均与游离的新鲜 VEGF 相当。该研究为选择最佳方案递送 VEGF 至缺血心肌奠定了基础。

1.2 碱性成纤维生长因子

碱性成纤维生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 主要有降解毛细血管基底膜,促进内皮细胞迁移增生,促进小血管腔形成等作用。可注射明胶水凝胶系统被设计运用于血管再生的治疗,该系统能持续提供 bFGF 而被用于大鼠心肌梗死的治疗^[11]。既往心肌梗死治疗方面,bFGF 的研究多集中在血管再生方面,目前认为 bFGF 在递送至梗死心脏时具有抗纤维化作用。研究员开发了具有合适释放动力学的 bFGF 释放系统^[12]。释放系统基于可注射、热敏和快速凝胶化的水凝胶。水凝胶的凝胶时间 <7 s。它可在注射后迅速固化,从而增加药物在组织中的保留。具有生物活性的 bFGF 能够从水凝胶中逐渐释放 4 周。在模拟梗死心脏的缺血条件下,bFGF 释放系统显著增加了血管密度,降低了成纤维细胞密度和胶原蛋白含量,增强了心肌细胞的存活,增强了心脏功能。

2 血管再生药物

2.1 去铁胺

去铁胺 (deferrioxamine, DFO) 是一种临床应用的铁螯合剂,目前已显示出 DFO 对糖尿病和动脉粥样硬化的治疗价值^[13]。DFO 是一种水溶性的低分子量药物,其血管滞留时间非常短。结合了 DFO 负载的壳聚糖透明质酸水凝胶系统能有效减少药物的爆发释放。小鼠体内实验中,与对照组或游离的 DFO 组相比,即使第 14 天之后,水凝胶负载 DFO 仍能促进血管再生^[14]。这证实 DFO 的长时间药物释放可能促进血管形成的持续增加。通过将 DFO 与具有特殊亲水性和疏水性的蚕丝纳米纤维混合,可以实现 DFO 长时间释放。特殊的蚕丝纳米纤维显示出与 DFO 的强物理粘合力。在大鼠伤口模型中,DFO 负载的蚕丝纳米纤维水凝胶系统通过 DFO 的持续释放刺激血管生成^[15]。在兔的后肢缺血实验中^[16],DFO 接受纤维蛋白网包裹后注射到缺血组织中,术后 1 个月测得治疗组的毛细血管密度明显高于术前值,而对照组测得的毛细血管密度则明显低于术前值。

2.2 利拉鲁肽

利拉鲁肽有改善心脏功能,减少梗死面积,增加心

肌血流量等作用^[17-18]。利拉鲁肽的半衰期短,需要反复皮下注射限制了其临床应用。利拉鲁肽加载的聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 和聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA] 纳米颗粒,是治疗心肌梗死的一种有前途的治疗方法。PLGA-PEG 纳米颗粒已被证明可以持续有效地负载利拉鲁肽,并释放有生物活性的利拉鲁肽。大鼠心肌梗死后,心肌内注射盐水、游离利拉鲁肽和利拉鲁肽纳米颗粒,比较心脏的结构和功能,发现利拉鲁肽纳米颗粒可改善心肌梗死后的心脏功能^[19]。实验证实利拉鲁肽的心肌内递送的适用性。

3 传统中药

3.1 姜黄素

姜黄素具有心脏保护作用,可减少心肌坏死和心肌细胞凋亡,它也可减少与心肌梗死有关的并发症^[20]。口服姜黄素有低水溶性和胃肠道吸收慢等问题,从而导致生物利用度低。姜黄素的其他制剂,例如纳米颗粒和微颗粒,用于提高姜黄素的渗透性,以增加其吸收利用率^[21-22]。由石墨烯、壳聚糖和纤维素纳米设计并合成了一种新型水凝胶。体内试验表明该水凝胶可皮下注射,释放曲线证实加载姜黄素的新型水凝胶可释放药物。同时药物从水凝胶的释放是 pH 依赖性的,并且在低 pH 值下药物的释放速率增加^[23]。有研究在水凝胶中使用姜黄素和 NO 的组合治疗心肌梗死,由组合药物产生的混合组分水凝胶协同改善心脏功能。测定释放曲线,表明姜黄素和 NO 都可从混合组分水凝胶中不断释放出来。小鼠心肌梗死模型中^[24],通过水凝胶和酶的共同处理协同释放姜黄素和 NO 可以很好地维持左心室几何形状,并减少胶原蛋白沉积和心脏重构。

3.2 丹参酮 II A

丹参酮 II A 是丹参中的脂溶性成分,已被用于治疗心血管疾病^[25]。丹参酮水溶性差,半衰期短,全身用药后心脏分布少等问题阻碍了它的治疗效果。为解决利用率问题,开发了胶束装载、脂质体包载和微乳剂等不同剂型,并在体外实现了持续的药物释放。新的研究构建了一种活性氧敏感型可注射水凝胶,由具有聚丙烯酸酯端的超支化活性氧敏感大分子单体和硫醇盐修饰的透明质酸反应形成水凝胶,丹参酮 II A 交联到水凝胶内部^[26]。对水凝胶的降解行为进行了表征,其表现出非常慢的降解行为。在心肌梗死的大鼠中,装有丹参酮 II A 的水凝胶在改善心脏功能方面显示出更好的效果。

3.3 秋水仙碱

秋水仙碱对心肌梗死有治疗作用。在有心肌梗死的患者中,每天服用 0.5 mg 秋水仙碱,缺血性心血管事件的

风险显著降低^[27]。然而,由于其严重的全身毒性和狭窄的治疗窗口,其使用受到严格限制。研究者使用可注射的热敏 PLGA-PEG-PLGA 聚合物水凝胶开发了秋水仙碱的心肌内递送系统作为治疗心肌梗死载体,同时将其全身毒性降至最低^[28]。负载有秋水仙碱的 PLGA-PEG-PLGA 水溶液在 35 °C 下经历溶胶-凝胶转变并在体温下保持凝胶状态。秋水仙碱在最初的爆发中从水凝胶中释放出来,然后持续释放超过 8 d。在小鼠心肌梗死模型中,混合水凝胶的单次心肌内给药有效缓解了心脏炎症,抑制了心肌细胞凋亡和纤维化,改善的心脏功能和结构以及增加的小鼠存活率均未引起严重的全身毒性。

4 总结

心肌梗死仍是威胁人类健康的主要疾病之一,目前各种治疗方法不断完善,但心肌梗死后心脏功能的降低仍是治疗的焦点。常规的药物递送方法受到与全身毒性和重复给药问题的困扰。水凝胶被多种聚合物类型修饰,在药物递送领域中的发展潜力是巨大的。水凝胶携带药物治疗心肌梗死,不仅可控制药物的释放,增加药物的靶向运输,避免药物的快速代谢,同时水凝胶还可提供心肌梗死区机械力支持,发挥治疗的多重功效。通过对现有药物进行微妙的修改,使用常规的给药形式,水凝胶可成为良好的药物递送载体,为心肌梗死的治疗提供了新的应用。水凝胶的剂量、注射时间和材料的扩展需要进一步的研究。心肌梗死发生后生理病理的机制是开发新技术的关键,需要基础科学研究来充分了解心脏损伤期间的病理生理机制。通过机制与材料的结合未来可以开发出更适宜于心脏局部使用的药物。

参考文献

- [1] Joseph P, Leong D, McKee M, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1[J]. *Circ Res*, 2017, 121(6):677-694.
- [2] Peña B, Laughter M, Jett S, et al. Injectable hydrogels for cardiac tissue engineering[J]. *Macromol Biosci*, 2018, 18(6):e1800079.
- [3] Waters R, Alam P, Pacelli S, et al. Stem cell-inspired secretome-rich injectable hydrogel to repair injured cardiac tissue[J]. *Acta Biomater*, 2018, 69:95-106.
- [4] Chen FM, Liu X. Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering[J]. *Prog Polym Sci*, 2016, 53:83-168.
- [5] Peña B, Laughter M, Jett S, et al. Injectable hydrogels for cardiac tissue engineering[J]. *Macromol Biosci*, 2018, 18(6):e1800079.
- [6] Narayanaswamy R, Torchilin VP. Hydrogels and their applications in targeted drug delivery[J]. *Molecules*, 2019, 24(3):603.
- [7] Badimon L, Borrell M. Microvasculature recovery by angiogenesis after myocardial infarction[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(25):2967-2973.
- [8] Rebouças JS, Santos-Magalhães NS, Formiga FR. Cardiac regeneration using growth factors: advances and challenges[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2016, 107(3):271-275.
- [9] Riederer MS, Requist BD, Payne KA, et al. Injectable and microporous scaffold of densely-packed, growth factor-encapsulating chitosan microgels [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 152:792-801.
- [10] O'Dwyer J, Murphy R, Dolan EB, et al. Development of a nanomedicine-loaded hydrogel for sustained delivery of an angiogenic growth factor to the ischaemic myocardium[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2020, 10(2):440-454.
- [11] Li Z, Masumoto H, Jo JI, et al. Sustained release of basic fibroblast growth factor using gelatin hydrogel improved left ventricular function through the alteration of collagen subtype in a rat chronic myocardial infarction model[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 66(11):641-647.
- [12] Fan Z, Xu Z, Niu H, et al. Spatiotemporal delivery of basic fibroblast growth factor to directly and simultaneously attenuate cardiac fibrosis and promote cardiac tissue vascularization following myocardial infarction[J]. *J Control Release*, 2019, 311-312:233-244.
- [13] Hopfner U, Maan ZN, Hu MS, et al. Deferoxamine enhances the regenerative potential of diabetic adipose derived stem cells[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2020, 73(9):1738-1746.
- [14] Vignesh S, Sivashanmugam A, Annapoorna M, et al. Injectable deferoxamine nanoparticles loaded chitosan-hyaluronic acid coacervate hydrogel for therapeutic angiogenesis[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 161:129-138.
- [15] Ding Z, Zhou M, Zhou Z, et al. Injectable silk nanofiber hydrogels for sustained release of small-molecule drugs and vascularization[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5(8):4077-4088.
- [16] Holden P, Nair LS. Deferoxamine: an angiogenic and antioxidant molecule for tissue regeneration[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2019, 25(6):461-470.
- [17] Lloyd-Jones DM, Huffman MD, Karmali KN, et al. Estimating longitudinal risks and benefits from cardiovascular preventive therapies among Medicare patients: the million hearts longitudinal ASCVD risk assessment tool: a special report from the American Heart Association and American College of Cardiology[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(12):1617-1636.
- [18] Inoue T, Inoguchi T, Sonoda N, et al. GLP-1 analog liraglutide protects against cardiac steatosis, oxidative stress and apoptosis in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240(1):250-259.
- [19] Qi Q, Lu L, Li H, et al. Spatiotemporal delivery of nanoformulated liraglutide for cardiac regeneration after myocardial infarction[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12:4835-4848.
- [20] Rahnavard M, Hassanpour M, Ahmadi M, et al. Curcumin ameliorated myocardial infarction by inhibition of cardiotoxicity in the rat model[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(7):11965-11972.
- [21] da Silva-Buzanello RA, de Souza MF, Oliveira D, et al. Preparation of curcumin-loaded nanoparticles and determination of the antioxidant potential of curcumin after encapsulation[J]. *Polímeros*, 2016, 26(3):207-214.
- [22] Umerska A, Gaucher C, Oyarzun AF, et al. Polymeric nanoparticles for increasing oral bioavailability of curcumin[J]. *Antioxidants*, 2018, 7(4):46.
- [23] Omid S, Pirhayati M, Kakanejadifard A. Co-delivery of doxorubicin and curcumin by a pH-sensitive, injectable, and in situ hydrogel composed of chitosan, graphene, and cellulose nanowhisker[J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 231:115745.
- [24] Chen G, Li J, Song M, et al. A mixed component supramolecular hydrogel to improve mice cardiac function and alleviate ventricular remodeling after acute myocardial infarction[J]. *Adv Funct Mater*, 2017, 27(34):1-8.
- [25] Zhang X, Wang Q, Wang X, et al. Tanshinone II A protects against heart failure post-myocardial infarction via AMPKs/mTOR-dependent autophagy pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112:108599.
- [26] Wang W, Chen J, Li M, et al. Rebuilding postinfarcted cardiac functions by injecting T II A@ PDA nanoparticle-cross-linked ROS-sensitive hydrogels[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(3):2880-2890.
- [27] Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26):2497-2505.
- [28] Chen Y, Shi J, Zhang Y, et al. An injectable thermosensitive hydrogel loaded with an ancient natural drug colchicine for myocardial repair after infarction[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(5):980-992.

收稿日期:2020-08-13