

可注射水凝胶在心肌梗死中的应用与进展

陈广 文英 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】 心肌梗死后随着负性心室重塑的进行,心力衰竭是大量患者难以避免的终末状态,其 5 年死亡率 50% 以上。作为一种新型生物材料,越来越多的证据表明可注射水凝胶能抑制梗死后心室重塑,改善心功能,为心肌梗死患者提供了一种新的治疗方式,具有广阔的应用前景。现对可注射水凝胶在心肌梗死治疗中的应用及进展做一综述。

【关键词】 心肌梗死;心力衰竭;可注射水凝胶;心脏组织工程

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.01.015

Application and Progress of Injectable Hydrogel in Myocardial Infarction

CHEN Guang, WEN Ying, 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】 With the development of negative ventricular remodeling after myocardial infarction, heart failure is an unavoidable end state for a large number of patients, with a 5-year mortality rate of more than 50%. As a novel biomaterial, more and more evidence shows that injectable hydrogel can inhibit ventricular remodeling after infarction, improve cardiac function, provide a new treatment for patients with myocardial infarction, and has broad application prospects. This article reviews the application and progress of injectable hydrogel in the treatment of myocardial infarction.

【Key words】 Myocardial infarction; Heart failure; Injectable hydrogel; Cardiac tissue engineering

在过去的 30 年里,全球心血管疾病患者数量从 1990 年的 2.71 亿增加到 2019 年的 5.23 亿,发病率升高了 93%,死亡人数从 1990 年的 1 210 万增加到 2019 年的 1 860 万,死亡率升高约 54%^[1]。中国是全球心血管疾病负担最重的国家之一。心血管疾病死亡率高居首位。中国现患人数冠心病为 1 139 万,心力衰竭(心衰)为 890 万。心肌梗死(myocardial infarction, MI)是当前心衰最常见的病因之一^[2]。对于终末期心衰患者,唯一可选的治疗方案是心脏移植,但供体来源稀缺,因此,临床急需新的方式以有效地阻断或逆转 MI 后心室重塑,抑制梗死后心衰及缺血性心脏病的发生。

可注射水凝胶具有与细胞外基质相似的三维结构、良好的生物相容性以及力学特性,能提供与天然心肌相似的生理环境,因此在心肌修复方面具有良好的应用前景。根据水凝胶来源的不同,可分为天然水凝胶和合成水凝胶。部分天然水凝胶已成功进入临床试验阶段,并取得了积极的临床疗效。

1 可注射水凝胶单独注射治疗 MI

可注射水凝胶是一类极为亲水的三维网状结构聚合物,溶液状态下可通过注射的方式植入体内,并在特定的条件下(如一定温度、酸碱度或多价离子等)发生溶胶-凝胶相转变,用于组织缺损的填补。用于心脏修复可通过心外膜、心内膜或冠状动脉内注射等三种途径进入心肌,在一定程度上替代梗死期间降解的细胞外间质,支持受损心肌组织,防止局部运动障碍,减少室壁应力,抑制心室重塑。

1.1 天然水凝胶

天然水凝胶提取自生物体内,来源包括各种蛋白质(如胶原蛋白、纤维蛋白、明胶、角蛋白、丝素蛋白和丝蛋白)以及多糖(如海藻酸钠、透明质酸、琼脂糖、葡聚糖、纤维素和壳聚糖等)^[3]。天然水凝胶具有较高的生物活性、生物相容性及可降解性^[4-6]。基于海藻酸盐水凝胶(Algisyl-LVR 和 IK-5001)和细胞外基质水凝胶(VentriGel)目前已成功进入临床试验阶段。

II 期临床研究 AUGMENT-HF^[7] 结果显示,与标准

基金项目:湖北省重点实验室开放项目(2021KFY050)

通信作者:蒋学俊, E-mail: xjjiang@whu.edu.cn

药物联合外科手术治疗相比,经心外膜注射 Algisyl-LVR 的附加使用显著提高了晚期心衰患者 12 个月的峰值摄氧量,改善了心功能和临床结局,且 Algisyl-LVR 的使用并未带来额外的安全问题。基于 AUGMENT-HF 所取得的结果,更大规模的 AUGMENT-HF II (NCT03082508) 已成功启动,以进一步评估该治疗方式的安全性和有效性。RESERVATION-1 研究^[8]中采用 IK-5001 通过经导管冠状动脉内注射,透过 MI 后受损的毛细血管,在梗死局部高钙环境下成胶,替代梗死期间降解的细胞外间质,支持受损心肌组织,防止局部运动障碍,减少室壁应力。该研究结果显示,与生理盐水组对照,IK-5001 显示出了良好的安全性及耐受性,并显著提升了 MI 患者 6 个月时的运动耐量。VetriGel 水凝胶提取自猪心肌细胞外基质, I 期临床试验中共纳入 15 例 MI 后左心室功能不全患者 ($25\% \leq$ 左室射血分数 $\leq 45\%$), 经心内膜途径心肌内注射 VetriGel。经 6 个月随访, VetriGel 在 MI 患者中应用的安全性及可行性良好,且对于病史超过 12 个月的患者,显著提升了心肌内注射后 3 个月和 6 个月的左心室收缩末期容积。基于 I 期临床试验的良好结果,其 II 期临床试验已获得美国食品和药物管理局批准后正式启动^[9]。鉴于近年来国外临床试验中较好的安全性及疗效,中国德柯医疗有限公司引入 Algisyl-LVR 并对其进行改性,研发了具有自主知识产权的水凝胶经心内膜注射系统,首次在国内将海藻酸盐水凝胶用于治疗心衰患者的临床安全性及可行性验证试验(NCT04781660)已于 2021 年 4 月启动,目前已完成受试者入组,已有的小样本数据显示该水凝胶能显著改善患者的左室射血分数,明显缓解心衰症状,预计今年完成所有主要结果指标的数据采集。

1.2 合成水凝胶

合成水凝胶弥补了天然水凝胶批次间差异大、力学性能差及潜在的免疫原性等缺陷。通过改变合成工艺,研究人员可改变合成水凝胶的机械强度、孔隙率、降解速率、黏结速率和其他高分子性能。在阻止梗死瘢痕扩展与室壁变薄以及改善心功能的同时尚能实现改善心肌组织电导性等特殊功能。聚吡咯是一种化学合成导电聚合物,有学者通过化学氧化聚合法制备聚吡咯-壳聚糖水凝胶 (poly-pyrrole-chitosan hydrogel, PPY-CHI), 在大鼠 MI 模型中,将 PPY-CHI 于梗死 7 d 后注射到梗死区心脏组织,可使梗死心肌组织电阻降低 30%,电导性增加 33%,心脏收缩同步性得以改善。PPY-CHI 注射 3 个月对心功能的保护效应依然存在,并将心律失常易感性降低 30%^[10],达到传统药物治疗无法实现的治疗效果。

2 水凝胶载药治疗 MI

口服及静脉用药方式受到全身毒性和重复给药等问题的困扰。可注射性水凝胶具有良好的生物相容性及出色的药物释放性能,其在微创局部给药、更精确的定位给药以及以更低的药物剂量达到更好的治疗效果等方面具有良好的应用前景。

2.1 促血管再生药物

MI 后局部缺血缺氧、炎症反应以及大量氧自由基的产生等导致局部微环境恶劣,不利于梗死区血管再生及心肌修复,生长因子和细胞旁分泌活性物质的应用可有效促进血管再生,但全身用药具有副反应大以及生物利用率低的局限性,以水凝胶为载体提供了解决这一问题的新思路^[11]。如最近研究证明镧离子可促进血管生成,但其全身用药半衰期短以及生物利用率低,严重限制了其临床应用。Xing 等^[12]制备了能实现镧离子持续 9 d 以上局部缓释的 SrCO_3 /人血清白蛋白复合水凝胶,并将其注射于小鼠心肌缺血再灌注模型中,可显著增加梗死周边区血管密度,明显减轻心功能恶化和瘢痕形成,提供了一种低成本、稳定且安全的治疗途径。此外促血管再生传统药物(如血管内皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子^[13-14])以及非传统药物(如 1,4-二氢苯醌 4-酮-3-羧酸、生物玻璃和丹酚酸 B^[15-17])搭载于水凝胶均能实现促进梗死周边区血管再生及心功能恢复。

2.2 抗氧化药物

MI 后的严重缺氧缺血会导致氧化应激反应,尤其在梗死初期,炎症反应与活性氧自由基过度蓄积密切相关。超氧化物和过氧化氢是 MI 后产生的主要活性氧类型,清除氧自由基可减少梗死区内皮细胞和心肌细胞的凋亡^[18]。有学者^[19]利用水凝胶搭载生物相容性过氧化氢酶,制备了一种能有效清除体内过氧化氢并产生氧气的新型光敏水凝胶,用于大鼠 MI 模型,能显著清除过量的氧自由基,抑制细胞凋亡,增加 M2/M1 巨噬细胞比例,促进血管生成,减少梗死面积,改善心功能。

2.3 抗炎药物

过度的局部炎症反应加重了 MI 后的心肌损伤,加速细胞外基质的合成,导致心肌纤维化、心室重塑和心衰。抗炎治疗可有效改善 MI 后的预后。在近期的临床试验中,通过静脉及口服用药方式,白介素-1 β 抑制剂卡那奴单抗^[20]及传统抗炎药秋水仙碱^[21]均降低了冠心病患者的心血管事件风险,但全身用药存在治疗窗窄以及耐受性低的局限性。有学者^[22]尝试采用水凝胶搭载秋水仙碱于大鼠 MI 周边区局部注射,实现了秋水仙碱在心脏局部的持续稳定释放,有效抑

制了巨噬细胞的增殖与迁移,抑制了梗死后的炎症反应,改善了梗死后的心脏结构和功能。

2.4 抗纤维化药物

MI 后梗死区的修复性纤维化可帮助维持心脏结构的完整,避免心脏破裂,维持心脏功能,而非梗死区的反应性纤维化持续进行则增加了室壁僵硬,影响心脏的舒张功能。在 MI 的中晚期,引入生物活性因子来抑制心肌纤维化(从心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化)已被认为是有希望预防心衰的重要方法。最新研究^[23]表明,骨形态发生蛋白 9 是一种内源性心肌纤维化抑制剂,通过抑制转化生长因子- β_1 ,可有效地减缓 MI 后心肌纤维化的进程。有学者^[24]设计出搭载血管内皮生长因子和骨形态发生蛋白 9 双释放复合水凝胶,实现了血管内皮生长因子的快速释放和骨形态发生蛋白 9 的延迟缓慢释放,应用于小鼠 MI 模型,在促进梗死后早期血管生成的同时,成功地实现了长效抑制梗死后心肌纤维化。

2.5 抗细胞外基质降解药物

在心脏组织中细胞外基质内稳态由基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和金属蛋白酶组织抑制物动态维持^[25]。MI 后由于 MMP 的上调,尤其是冠状动脉闭塞初期 MMP-2/9 的上调,导致细胞外基质中各种蛋白质成分的降解,从而加剧早期不良的心室扩张。在 TIPTOP 试验^[26]中,对急性 MI 患者早期短期给予多西环素治疗,通过对 MMP-2/9 的抑制作用,成功改善了心室重塑。为了达到梗死区局部持续给药的目的,有研究^[27]将 MMP-2 特异性抑制剂 CTTHWGFTLC (CTT)搭载到温度敏感性水凝胶,输送到梗死心肌,结果表明水凝胶和 CTT 之间的强氢键使 CTT 在低剂量下缓慢释放 4 周,有效地防止了心肌细胞外基质的降解,改善了心功能。

3 水凝胶载干细胞治疗 MI

成体心肌细胞是一种终末分化细胞,其增殖能力有限。MI 导致大量心肌细胞死亡,无法通过增殖再生,导致心肌无法有效重建,外源性干细胞的应用使完全重建有功能的心肌成为可能。然而,梗死局部微环境恶劣,导致移植细胞存留率、存活率及分化率过低,有 1%~3% 的移植细胞在梗死局部注射后呈现阳性的心肌细胞表型^[28]。水凝胶具有类似于细胞外基质的三维网络样结构,可为移植细胞提供黏附位点和生长微环境。通过改性后的水凝胶模拟细胞外微环境,以增加移植细胞在心肌中的保留及存活率,是目前干细胞治疗应用于心脏的一个非常有前途的方法。有学者^[29]以明胶甲基丙烯酸酯和氧化葡聚糖为载体,通过添加多巴胺修饰的还原性石墨烯模仿正常心脏

组织电导率,构建了一种用于 MI 的水凝胶体系。利用该复合水凝胶搭载脐带间充质干细胞移植入梗死心肌组织,成功提高了脐带间充质干细胞的心肌分化能力,显著降低了梗死面积,促进了脐带间充质干细胞的存活。近期一项国内关于水凝胶载干细胞治疗慢性缺血性心脏病的临床试验(NCT02635464)^[30],共入组 50 例左室射血分数 $\leq 45\%$ 的慢性缺血性心脏病患者,完成了 44 例患者术后 1 年的随访,结果表明细胞及材料移植安全性良好,并显著减少了患者的梗死面积。此试验提供了第一个临床证据,为更大规模的临床研究提供了基础。

4 水凝胶载细胞外囊泡治疗 MI

有研究^[31]表明,干细胞移植改善心功能的作用机制并不依赖于细胞本身,而是干细胞所分泌的细胞因子、生长因子和外泌体等的旁分泌作用,这些生物活性物质具有诱导血管生成、抑制心肌细胞凋亡和促进心肌细胞增殖的能力。与干细胞移植相比,生物活性物质的局部应用更为简单直接,且能有效地避免干细胞移植的潜在致癌性和免疫原性。然而其在器官中的半衰期相对较短,全身给药可能被吞噬细胞迅速清除,并在肺、脾和肝等单核吞噬细胞系统器官中优先累积,导致无法控制的副作用和生物安全风险。局部缓释应用成为这一类生物活性物质用于梗死后心脏修复的不二选择。近期有学者^[32]证实,MI 大鼠中搭载了间充质干细胞来源的细胞外囊泡的水凝胶,可通过上调 miR-221-3p 的表达,促进血管生成和心肌细胞的凋亡,缩小心肌纤维化面积,改善心功能。

5 总结和讨论

近年来,用于心脏组织工程的可注射水凝胶取得了长足的进展,材料上从单纯的天然及合成水凝胶,到复杂的混合水凝胶,更好地赋予了水凝胶相应的导电性、机械特性以及抗氧化等特性。注射方式探索了经心内膜、经心外膜和经导管冠状动脉内注射三种途径。应用上也从单纯的水凝胶单独注射治疗,到基于水凝胶的细胞移植以及药物/生物活性物质投递系统。目前已有多种水凝胶成功进入临床试验阶段,表现出了良好的心肌保护和心功能改善效果。

目前可注射水凝胶用于 MI 的治疗仍处于探索阶段,在水凝胶的剂量、注射时间和材料等基本问题上仍未达成广泛共识。此外,对于目前广泛应用的海藻酸盐,有研究^[33]指出海藻酸钠与钙离子交联形成的海藻酸盐水凝胶会引起局部钙化,可通过双膦酸盐减少海藻酸盐钙化,或使用氯化钡代替氯化钙避免矿化。但目前有关海藻酸盐水凝胶临床试验并未提及注射局部钙化的问题,可能是由于钙离子浓度较低的原

因。同样作为二价阳离子, 镧离子具有促血管生成的生物活性, 是否能利用镧离子代替钙离子的交联作用形成海藻酸盐水凝胶以避免局部钙化, 有待材料学专家进一步探讨。随着研究的深入, 学者们开始尝试各种新型环境刺激响应型智能水凝胶, 可更好地实现靶向治疗: 如根据梗死部位弱酸性环境及上调的 MMP 的特点, 采用 pH 敏感及酶敏感型水凝胶^[34-35]; 利用动脉粥样硬化斑块部位明显的血管狭窄及富含炎性巨噬细胞的特点, 设计出机械应力及炎性巨噬细胞双敏感水凝胶等^[36]。

随着更先进和更智能的生物材料的发掘, 以及对于心肌修复及再生机制的深入探索, 未来通过新型生物工程材料与医学更紧密地结合, 必然能构建出适宜于 MI 临床治疗和实现梗死心肌完全再生的水凝胶系统。

参考文献

- [1] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019; update from the GBD 2019 study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25):2982-3021.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组, 胡盛寿. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(6):553-578.
- [3] Han Y, Yang W, Cui W, et al. Development of functional hydrogels for heart failure [J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7(10):1563-1580.
- [4] Sack KL, Aliotta E, Choy JS, et al. Intra-myocardial alginate hydrogel injection acts as a left ventricular mid-wall constraint in swine [J]. *Acta Biomater*, 2020, 111:170-180.
- [5] Sack KL, Aliotta E, Choy JS, et al. Effect of intra-myocardial Algisyl-LVR™ injectates on fibre structure in porcine heart failure [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2018, 87:172-179.
- [6] Choy JS, Leng S, Acevedo-Bolton G, et al. Efficacy of intramyocardial injection of Algisyl-LVR for the treatment of ischemic heart failure in swine [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 255:129-135.
- [7] Mann DL, Lee RJ, Coats AJS, 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.
- [8] 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.
- [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] He S, Wu J, Li SH, et al. The conductive function of biopolymer corrects myocardial scar conduction blockage and resynchronizes contraction to prevent heart failure [J]. *Biomaterials*, 2020, 258:120285.
- [11] Contessotto P, Pandit A. Therapies to prevent post-infarction remodelling: from repair to regeneration [J]. *Biomaterials*, 2021, 275:120906.
- [12] Xing M, Jiang Y, Bi W, et al. Strontium ions protect hearts against myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(3):eabe0726.
- [13] Ding Y, Zhao AS, Liu T, et al. An injectable nanocomposite hydrogel for potential application of vascularization and tissue repair [J]. *Ann Biomed Eng*, 2020, 48(5):1511-1523.
- [14] Fu B, Wang X, Chen Z, et al. Improved myocardial performance in infarcted rat heart by injection of disulfide-cross-linked chitosan hydrogels loaded with basic fibroblast growth factor [J]. *J Mater Chem B*, 2022, 10(4):656-665.
- [15] Wei X, Chen S, Xie T, et al. An MMP-degradable and conductive hydrogel to stabilize HIF-1 α for recovering cardiac functions [J]. *Theranostics*, 2022, 12(1):127-142.
- [16] Qi Q, Zhu Y, Liu G, et al. Local intramyocardial delivery of bioglass with alginate hydrogels for post-infarct myocardial regeneration [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129:110382.
- [17] Chen R, Zhu C, Xu L, et al. An injectable peptide hydrogel with excellent self-healing ability to continuously release salvianolic acid B for myocardial infarction [J]. *Biomaterials*, 2021, 274:120855.
- [18] Zhang Q, Wang L, Wang S, et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):78.
- [19] Ding J, Yao Y, Li J, et al. A reactive oxygen species scavenging and O₂ generating injectable hydrogel for myocardial infarction treatment in vivo [J]. *Small*, 2020, 16(48):e2005038.
- [20] Everett BM, MacFadyen JG, Thuren T, et al. Inhibition of interleukin-1 β and reduction in atherothrombotic cardiovascular events in the CANTOS trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(14):1660-1670.
- [21] Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(19):1838-1847.
- [22] 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.
- [23] Morine KJ, Qiao X, York S, et al. Bone morphogenetic protein 9 reduces cardiac fibrosis and improves cardiac function in heart failure [J]. *Circulation*, 2018, 138(5):513-526.
- [24] Wu Y, Chang T, Chen W, et al. Release of VEGF and BMP9 from injectable alginate based composite hydrogel for treatment of myocardial infarction [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(2):520-528.
- [25] Raeeszadeh-Sarmazdeh M, Do LD, Hritz BG. Metalloproteinases and their inhibitors: potential for the development of new therapeutics [J]. *Cells*, 2020, 9(5):1313.
- [26] Cerisano G, Buonamici P, Valenti R, et al. Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodelling: the TIPTOP trial [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(3):184-191.
- [27] Fan Z, Fu M, Xu Z, et al. Sustained release of a peptide-based matrix metalloproteinase-2 inhibitor to attenuate adverse cardiac remodeling and improve cardiac function following myocardial infarction [J]. *Biomacromolecules*, 2017, 18(9):2820-2829.
- [28] Müller P, Lemcke H, David R. Stem cell therapy in heart diseases—Cell types, mechanisms and improvement strategies [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(6):2607-2655.
- [29] Zhu S, Yu C, Liu N, et al. Injectable conductive gelatin methacrylate/oxidized dextran hydrogel encapsulating umbilical cord mesenchymal stem cells for myocardial infarction treatment [J]. *Bioact Mater*, 2022, 13:119-134.
- [30] He X, Wang Q, Zhao Y, et al. Effect of intramyocardial grafting collagen scaffold with mesenchymal stromal cells in patients with chronic ischemic heart disease: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(9):e2016236.
- [31] Zheng Z, Tan Y, Li Y, et al. Biotherapeutic-loaded injectable hydrogels as a synergistic strategy to support myocardial repair after myocardial infarction [J]. *J Control Release*, 2021, 335:216-236.
- [32] Wang Q, Zhang L, Sun Z, et al. HIF-1 α overexpression in mesenchymal stem cell-derived exosome-encapsulated arginine-glycine-aspartate (RGD) hydrogels boost therapeutic efficacy of cardiac repair after myocardial infarction [J]. *Mater Today Bio*, 2021, 12:100171.

- [33] Lee CSD, Moyer HR, Gittens RAI, et al. Regulating in vivo calcification of alginate microbeads[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(18):4926-4934.
- [34] Garbern JC, Minami E, Stayton PS, et al. Delivery of basic fibroblast growth factor with a pH-responsive, injectable hydrogel to improve angiogenesis in infarcted myocardium[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(9):2407-2416.
- [35] Fan C, Shi J, Zhuang Y, et al. Myocardial-infarction-responsive smart hydrogels targeting matrix metalloproteinase for on-demand growth factor delivery[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(40):e1902900.
- [36] Yao SY, Shen ML, Li SJ, et al. Application of a mechanically responsive, inflammatory macrophage-targeted dual-sensitive hydrogel drug carrier for atherosclerosis[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 186:110718.

收稿日期:2022-08-22

《心血管病学进展》对来稿中表格制作的要求

表格可用全线表、省线表(包括三线表)和无线表。表格应是完整的、可独立存在的形象化语言,表格的内容应简洁直观,以数字表达为主,避免与文字表述过于重复,同时表格应具有自明性。

1. 表格的组成:(1)表序和表题:表序即表格的序号,一篇论文中如只有一个表格则表序编为表1,有两个及以上的表格,应按先后标出表的序号。序号用阿拉伯数字表示,置于表的上方。表题应准确得体、简洁精练,中间不用标点,末尾不加句号。(2)表头:对表格各行和各列单元格内容进行概括和提示的栏目,反映了表身中该栏信息的特征或属性。(3)表身:表头之外的单元格总体,是表格的主体,表身中单元格内的数值不宜带单位;表身中如果一个单元格内包含两个数据,其中一个数据应用括号,同时需要在表头或标注中说明;表身中单元格内可使用空白或一字线“—”填充,如果需要区别数据“不适用”和“无法获得”,前者可采用空白单元格,后者可采用一字线,并在正文或标注中说明这种区别。(4)表注:必要时,应将表中的符号、标记、代码,以及需要说明的事项,以最简练的文字,横排于表身下。

2. 表格制作的要求:(1)主谓清楚:表的横表头为主语,指表中所要说明的对象;纵表头为谓语,表示对主语的说明,读表的顺序为:主语→谓语→数据。特殊情况时,主、谓语可以换位,但换位后的主谓语的性质不变。作者在设计表格时,应力求科学、准确、一目了然。一个好的表格应具有语言学上的逻辑性,即主谓清楚、层次分明、标目合理。(2)数字准确:表格内的数字应准确无误,一律用阿拉伯数字,上下个位数对齐,数字中如有“±”或“~”号,则以其为中心对齐。表内不宜用“同上”“同左”“同类”词,须填入具体的数字或文字。(3)表格内的单位:表头中量和单位的标注形式应为“量的名称或符号/单位符号”;表格中涉及的单位全部相同时,宜在表的右上方统一标注。(4)表格中的统计学符号:论文中的显著性检验,只在表下注释 P 值是不够的,应将检验方法、计算结果及 P 值均列出,以便读者进一步了解实际差异的大小。

本刊编辑部