

纳米材料在心肌梗死治疗中的进展

葛妍敏¹ 牛梦瑶¹ 王佳欣² 胡晓惠¹ 武军铎¹

(1. 吉林大学第二医院心内科, 吉林 长春 130000; 2. 重庆医科大学第二附属医院心内科, 重庆 400000)

【摘要】急性心肌梗死是冠心病的严重类型,为致死致残的主要原因。近年来,纳米材料作为一种新兴的治疗手段,在临床疾病的诊治中展现出巨大潜力。现从活性氧清除、炎症反应、心肌细胞凋亡、心肌纤维化、心脏血管再生、抗心肌梗死相关心律失常等方面阐述纳米材料在治疗心肌梗死中的进展,旨在为治疗心肌梗死提供新的思路。

【关键词】心肌梗死;纳米材料;治疗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.11.018

Nanomaterials in Treatment of Myocardial Infarction

GE Yanmin¹, NIU Mengyao¹, WANG Jiaxin², HU Xiaohui¹, WU Junduo¹

(1. Department of Cardiology, The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130000, Jilin, China; 2. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400000, China)

【Abstract】 Acute myocardial infarction is a serious type of coronary heart disease, which is the main cause of death and disability. In recent years, nanomaterials, as a new therapeutic method, have shown great potential in the diagnosis and treatment of clinical diseases. This article describes the progress of nanomaterials in the treatment of myocardial infarction from the aspects of reactive oxygen species scavenging, inflammatory reaction, myocardial cell apoptosis, myocardial fibrosis, cardiac vascular regeneration, and anti-myocardial infarction related arrhythmia, aiming to provide new ideas for the treatment of myocardial infarction.

【Key words】 Myocardial infarction; Nanomaterials; Treatment

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是冠心病的严重类型,为致死致残的主要原因^[1]。经皮冠状动脉介入治疗或静脉溶栓治疗均可降低急性期的死亡率,但开通梗死冠状动脉后容易发生缺血再灌注 (ischemic reperfusion, IR) 损伤,造成负性心肌重构和心功能不全,最终进展为心力衰竭或猝死。目前的治疗手段并未从根本上修复损伤的心肌,有效恢复心脏功能。清除活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 减少心肌细胞的炎症反应和凋亡,促进缺血区域血管再生,抑制恶性心律失常是心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 后心肌修复的关键^[2]。纳米材料和其他材料组成的复合物可改善材料性能,在多种疾病的诊治中具有广阔的应用前景,现就纳米材料在 MI 及其并发症中的治疗进展做一综述,旨在为治疗 MI 提供新的思路。

1 纳米材料的特点

纳米材料是指至少在一个维度 [如长 (x)、宽 (y) 和高 (z)] 上的尺寸为 1 ~ 100 nm 的粒子,按照维度可分为 4 类:零维纳米材料指三个维度都处于纳米尺寸

的颗粒,如富勒烯 C60 和 C70;一维纳米材料指三维中有二维处于纳米尺寸的材料,如纳米线、纳米管等;二维纳米材料指三维空间中只有一维处于纳米材料的尺寸,如超薄膜、多层膜;三维纳米材料是指具有纳米结构的块体,如纳米介孔材料、纳米金属。纳米材料可负载多种治疗药物,如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、成纤维细胞生长因子、miRNA、干扰小 RNA、小分子微粒和多种干细胞等^[3]。

纳米材料具有较高的表面积体积比、内在稳定性、生物相容性、低细胞毒性、靶向性的特性。Hosoyama 等^[4]开发了胶原蛋白和纳米工程复合导电心脏贴片,发现含金纳米材料的心脏贴片的电导率和 37 °C 下的稳定性均高于纯胶原纤维组织,表明纳米材料具有更好的稳定性。Chen 等^[5]探索了多功能硅氧化铁纳米颗粒对人间充质干细胞的作用,结果表明氧化硅纳米颗粒不影响人间充质干细胞的分化、增殖、迁移及细胞表面各型分子的表达,由此说明纳米材料具有较好的生物相容性和低细胞毒性。Guo 等^[6]采用 SOD 偶联

到纳米金属有机框架得到相同的结论。此外, Ai 等^[7]发现纳米颗粒对心肌 IR 损伤部位具有靶向性, 在小鼠行心脏 IR 手术后, 与假手术组相比, 手术组心肌损伤部位胆红素纳米颗粒荧光强度显著增加。以上实验均证明了纳米材料的优势。

目前用于修复梗死心肌的纳米材料主要包括脂质体纳米粒子、纳米碳基材料(碳纳米管、石墨烯、富勒烯等)、无机金属元素(金、银、钙、锌等)、高分子纳米材料(聚乙二醇、壳聚糖、聚乳酸等)、聚合物纳米纤维等^[8]。最近有研究^[9]报道纳米材料在心脏组织工程中的应用主要包括两个方面: 制作可注射材料和心脏贴片治疗 MI。

2 纳米材料在 MI 中的作用

2.1 ROS 清除

MI 再灌注后产生过量的 ROS, 超出机体自身的清除能力, 氧化应激发生。ROS 可通过与各种生物分子(如脂质、蛋白质和核酸)反应加重心肌组织的损伤^[10]。纳米材料清除 ROS 的机制: 纳米颗粒负载 ROS 清除的药物或纳米材料本身具有抗氧化性能; ROS 响应式纳米颗粒即靶向过量 ROS 的目标位点释放药物^[11]。

Altshuler 等^[12]用纳米颗粒封装的 SOD(NP-SOD)与游离 SOD 表现出相似的酶活性, 通过铁细胞色素 C 测定法测量。在体外 IR 模型中, 与对照相比, 游离 SOD 和 NP-SOD 可降低 ROS, 保持线粒体完整性并提高细胞活力。Liu 等^[13]将槲皮素装载在二氧化硅纳米颗粒上, 增强激活 JAK2/STAT3 通路。在 IR 手术大鼠模型中, 含有纳米颗粒的槲皮素组中 SOD 和谷胱甘肽还原酶增加, 抑制氧化应激, 促进心脏血流恢复。H₂O₂ 的大量积累是 IR 诱导的组织损伤的关键致病机制, Bae 等^[14]制备新型 H₂O₂ 响应性抗氧化聚合物纳米颗粒显著降低了 NADPH 氧化酶 2 和 NADPH 氧化酶 4 的表达水平, 有利于减少 IR 后 ROS 的生成, 有效减轻 IR 损伤, 减小梗死面积, 改善心脏功能。

2.2 免疫调节和抑制炎症

AMI 后, 免疫调节在心肌损伤后心脏的修复过程中起着关键作用。如果免疫细胞在受损心肌中过度聚集或长期浸润会加重心肌细胞损伤和重构^[15]。纳米材料可直接靶向炎性细胞, 控制其数量、改变其表型或调控其特定功能, 也可提高药物对炎性细胞的靶向性, 延长药物在梗死部位的滞留时间或控制药物的释放, 抑制炎症反应, 减轻心脏损伤。

巨噬细胞是炎症的基本细胞, 分为促炎表型(M1)和抗炎表型(M2)。在炎症反应的早期阶段, M1 释放促炎细胞因子、ROS 等, 增强吞噬作用; 在炎症消退阶

段, M2 释放抑制炎症因子, 发挥抑制炎症反应和组织修复能力的作用^[16]。有试验^[17]已证实抑制巨噬细胞 M1 和诱导巨噬细胞 M2 可有效控制炎症。Kwon 等^[18]开发的新型可注射的天然黑色素纳米颗粒/水凝胶材料通过 PI3K/Akt1/mTOR 信号通路诱导 M2 极化, 抑制炎症反应、减少 IR 损伤。在小鼠 MI 模型皮内注射载有 MI 相关抗原和雷帕霉素的脂质体纳米颗粒, 能诱导抗原调节性 T 细胞的产生, 促进修复性巨噬细胞的生成, 从而减轻炎症, 抑制心肌重构, 改善心脏功能。甲氨蝶呤属于抗叶酸类化合物, 是二氢叶酸还原酶的抑制剂, 具有抗炎作用。在大鼠 MI 模型中, 脂质纳米颗粒作为抗炎药物甲氨蝶呤的载体, 使细胞对药物的吸收增加 80 倍, 有效降低 M1 细胞数量、增加抗炎细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-10 的表达^[19]。

2.3 抗心肌细胞凋亡

细胞凋亡与 MI 后左心室重塑和心力衰竭密切相关^[20]。由于心肌细胞属于永久性细胞, 不具有再生能力, 故抑制细胞凋亡、减少 MI 面积和改善心脏功能, 对提高患者生存率具有重要意义。纳米材料负载药物通过调节与凋亡有关的细胞信号通路, 抑制 Bax 和 caspase-3 等基因, 进而抑制心肌细胞凋亡。

Sayed 等^[21]采用树枝状聚合物纳米载体递送 miRNA, 观察到抑制凋亡的 Bcl-2 基因表达增强和诱导凋亡的 caspase-3 基因表达减弱。干细胞是一种多潜能的细胞, 具有自我复制和分化的能力, 但分化程度较低的干细胞如果直接置于 MI 部位可能在心肌内形成畸胎瘤, 且有利的单个细胞很难留存于梗死部位, 但如果将干细胞用纳米颗粒包裹, 则能很好地解决这一问题^[22]。越来越多的证据证明, 纳米材料可促进干细胞增殖和分化, Tang 等^[23]研发孔径极小的纳米级 P(NIPAM-AA) 温敏材料, 利用其独特的物理性质, 发现使用 P(NIPAM-AA) 温敏材料封装干细胞会减少凋亡细胞数量, 心脏干细胞也能长期发挥心脏修复作用。纳米材料通过控制和释放组织金属蛋白酶抑制因子 3、成纤维细胞生长因子-2 和基质细胞衍生因子-1 α , 激活 Akt 和 ERK1/2 信号通路, 从而抑制 caspase-3 基因介导的心肌细胞凋亡, 提供 MI 后的整体心脏保护^[24]。

2.4 抗心肌纤维化

心肌纤维化时心肌组织中 I 型/III 型胶原纤维过度沉积, 各型胶原比率失调, 导致心肌结构紊乱, 瘢痕形成, 顺应性下降, 心室舒张功能障碍, 促进不良心血管事件的发生^[25]。纳米材料清除转化生长因子- β 、IL-11、IL-13 和 IL-17 等各种纤维化因子, 从而调节促

纤维化的微环境;同时减少肌成纤维细胞的聚集和纤维组织形成,恢复心脏功能^[26]。

注射细胞外基质金属蛋白酶诱导剂-顺磁性纳米颗粒,显著减少 IR 猪模型中胶原纤维的沉积,减少 I 型/III 型胶原纤维的比例和梗死面积,抑制瘢痕形成^[27]。Wen 等^[28]构建肾素-血管紧张素系统启发的双配体超分子纳米纤维,通过靶向递送和联合治疗来反向调节肾素-血管紧张素系统,抑制心肌分泌促纤维化因子,减少心脏成纤维细胞的形成和迁移,发挥保护受损细胞的作用。干细胞具有多分化潜能,能促进血管生长、抑制心肌纤维化和改善缺血损伤。Lee 等^[29]利用来自氧化铁纳米颗粒结合的间充质干细胞抑制心肌成纤维细胞的分化,抑制心肌纤维化相关的转化生长因子- β 的表达,增加心肌的存活面积。

2.5 促进血管形成

AMI 对冠状动脉微循环造成巨大损伤,导致 MI 区域血管解体和毛细血管稀薄。MI 后的组织修复是从梗死边界区开始并延伸到核心区的血管生成反应,新生血管形成与良好的预后相关^[30]。使用纳米结构载体装载和输送各种天然和合成的促血管生成物质,参与血管生成过程的分子机制(信号通路、介质和受体),包括 VEGF/VEGF 受体、血小板衍生生长因子 B/血小板衍生生长因子受体- β 和血管生成素等,恢复心肌血运重建和心脏功能^[8]。

血管生成肽纳米纤维增加大鼠 MI 模型的 VEGF-A 和血管生成素 1 的表达,在无需添加其他衍生分子的情况下,增强心脏血管再生和心脏功能^[31]。Li 等^[32]利用介孔二氧化硅纳米颗粒实现 miRNA-21-5p 按需递送,增强 VEGF 的表达以及与受体的结合,激活 ERK-MAPK 信号转导,促进新生血管的形成。肝细胞生长因子前体是一种多功能的生物因子,在促进血管生成和抗凋亡方面起重要作用。自组装的超分子纳米纤维具备更好激活肝细胞生长因子前体的能力,激活的肝细胞生长因子前体与间质表皮转化因子 Met 结合启动信号,延长肝细胞生长因子在梗死区域的存留时间,更好地发挥抗凋亡和促进血管生成的作用^[33]。Sun 等^[34]利用超顺磁性氧化铁纳米颗粒联合 CD34 抗体,提高内源性内皮祖细胞在缺血区域的存留率,实验发现小鼠 MI 部位毛细血管数量、微血管密度均高于对照组,表明负载 CD34 抗体的超顺磁性氧化铁纳米颗粒能有效促进心肌血运重建和功能恢复。

2.6 抗 MI 相关心律失常

心律失常在 AMI 后的发生率为 75%~95%,多发生在 AMI 后 1~2 d 内,而以 24 h 发生率最高,可引起心脏传导系统的紊乱,甚至导致心搏骤停、猝死。纳

米材料促进电整合,恢复电传导,有助于恢复 MI 区域的同步收缩。

Lagonegro 等^[35]在大鼠左心室梗死区域的局部多次注射纳米线,恢复了心电图参数和脉冲传播,未来在进一步评估后可用于临床治疗。大多数合成水凝胶机械性能较弱,缺乏导电性能,如果加入石墨烯可赋予水凝胶材料所需的导电性,Zhou 等^[36]制备了加入氧化石墨烯纳米颗粒的导电水凝胶,通过激活典型 Wnt 信号通路,在健康心肌与瘢痕心肌细胞之间提供机械支持和电转导,促进了 Ca^{2+} 信号转导,从而上调 Cx43 和间隙连接相关蛋白的生成。Zhao 等^[37]开发还原氧化石墨烯功能材料,MI 模型大鼠通过电刺激诱导心室颤动,还原氧化石墨烯组梗死区域内和周围的电网络部分重建,使正常电信号从非梗死心肌快速传播,纠正心律失常。

Wang 等^[38]制造了一种新型混合水凝胶,它具有可拉伸性和出色的各向异性导电性,团队成功地用这种水凝胶做治疗性心脏贴片,其诱导培养的心肌细胞呈细长形态,实现电信号的稳定定向传输并减轻 MI。Yu 等^[39]通过动态共价/非共价交联开发出一种可注射的心脏贴片,心脏贴片可在梗死区建立电传导,以增加电传播的速度和幅度,实现瘢痕组织的同时电激活。

3 总结与展望

纳米材料具有多重作用:(1)可作为药物载体将药物靶向输送到心肌损伤部位,减少药物对正常组织的损害;(2)在药物递送过程中保持完整性和生物活性,实现药物的控制性释放,减少药物毒副作用;(3)具有缓释功能,改变药物的半衰期,延长药物的作用时间;(4)协助药物调节细胞信号通路,改善心肌细胞代谢,增强心脏功能,改善心室重塑。纳米材料自身也具有抗氧化、免疫调节作用,可实现对心脏的保护,修复受损的心肌细胞,为 MI 的有效治疗提供更优的策略。

纳米材料在其应用上也存在一定的缺点。首先,各研究在纳米材料的特性、有效载荷、给药方法以及心脏修复评估方法等方面不太一致。即使在单一研究中,也很难在狭窄的范围内控制合成颗粒的大小等特征。这种显著的异质性会导致重复实验或在不同条件下观测结果的差异。其次,纳米载体体内清除率低,可能存在长期的潜在毒性,诱导细胞毒性,需更多的研究来开发稳定有效的纳米材料^[40]。最后,目前有关纳米材料的研究都处于临床前实验阶段,各种动物模型不能充分模拟人体的状态,因此需大量的临床试验予以证实,后续有待进一步探索。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10): 766-783.
- [2] 韩雅玲, 张运, 曹丰, 等. ST 段抬高型心肌梗死患者急诊 PCI 微循环保护策略中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(3): 221-230.
- [3] Suarez S, Almutairi A, Christman KL. Micro- and nanoparticles for treating cardiovascular disease[J]. *Biomater Sci*, 2015, 3(4): 564-580.
- [4] Hosoyama K, Ahumada M, Mctiernan CD, et al. Nanoengineered electroconductive collagen-based cardiac patch for infarcted myocardium repair[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(51): 44668-44677.
- [5] Chen F, Zhao ER, Habble G, et al. Increasing the efficacy of stem cell therapy via triple-function inorganic nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(6): 6605-6617.
- [6] Guo J, Yang Z, Lu Y, et al. An antioxidant system through conjugating superoxide dismutase onto metal-organic framework for cardiac repair[J]. *Bioact Mater*, 2022, 10: 56-67.
- [7] Ai W, Bae S, Ke Q, et al. Bilirubin nanoparticles protect against cardiac ischemia/reperfusion injury in mice[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(20): e021212.
- [8] Kargozar S, Baino F, Hamzehlou S, et al. Nanotechnology for angiogenesis: opportunities and challenges[J]. *Chem Soc Rev*, 2020, 49(14): 5008-5057.
- [9] Sepantafar M, Maheronnaghsh R, Mohammadi H, et al. Stem cells and injectable hydrogels: synergistic therapeutics in myocardial repair[J]. *Biotechnol Adv*, 2016, 34(4): 362-379.
- [10] Zhao T, Wu W, Sui L, et al. Reactive oxygen species-based nanomaterials for the treatment of myocardial ischemia reperfusion injuries[J]. *Bioact Mater*, 2022, 7: 47-72.
- [11] Hu X, Zhao P, Lu Y, et al. ROS-based nanoparticles for atherosclerosis treatment[J]. *Materials (Basel)*, 2021, 14(22): 6921.
- [12] Altshuler PJ, Schiazza AR, Luo L, et al. Superoxide dismutase-loaded nanoparticles attenuate myocardial ischemia-reperfusion injury and protect against chronic adverse ventricular remodeling[J]. *Adv Ther (Weinh)*, 2021, 4(6): 2100036.
- [13] Liu CJ, Yao L, Hu YM, et al. Effect of quercetin-loaded mesoporous silica nanoparticles on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats and its mechanism[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 741-752.
- [14] Bae S, Park M, Kang C, et al. Hydrogen peroxide-responsive nanoparticle reduces myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(11): e003697.
- [15] Richart AL, Reddy M, Khalaji M, et al. Apo AI nanoparticles delivered post myocardial infarction moderate inflammation[J]. *Circ Res*, 2020, 127(11): 1422-1436.
- [16] Chen J, Yang J, Liu R, et al. Dual-targeting theranostic system with mimicking apoptosis to promote myocardial infarction repair via modulation of macrophages[J]. *Theranostics*, 2017, 7(17): 4149-4167.
- [17] Zhou J, Liu W, Zhao X, et al. Natural melanin/alginate hydrogels achieve cardiac repair through ROS scavenging and macrophage polarization[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(20): e2100505.
- [18] Kwon SP, Hwang BH, Park EH, et al. Nanoparticle-mediated blocking of excessive inflammation for prevention of heart failure following myocardial infarction[J]. *Small*, 2021, 17(32): e2101207.
- [19] Maranhao RC, Guido MC, de Lima AD, et al. Methotrexate carried in lipid core nanoparticles reduces myocardial infarction size and improves cardiac function in rats[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 3767-3784.
- [20] Li Y, Yu H, Zhao L, et al. Effects of carbon nanotube-mediated Caspase3 gene silencing on cardiomyocyte apoptosis and cardiac function during early acute myocardial infarction[J]. *Nanoscale*, 2020, 12(42): 21599-21604.
- [21] Sayed N, Tambe P, Kumar P, et al. MiRNA transfection via poly(amidoamine)-based delivery vector prevents hypoxia/reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2020, 15(2): 163-181.
- [22] Zhao S, Xu Z, Wang H, et al. Bioengineering of injectable encapsulated aggregates of pluripotent stem cells for therapy of myocardial infarction[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13306.
- [23] Tang J, Cui X, Caranasos TG, et al. Heart repair using nanogel-encapsulated human cardiac stem cells in mice and pigs with myocardial infarction[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(10): 9738-9749.
- [24] Awada HK, Long DW, Wang Z, et al. A single injection of protein-loaded coacervate-gel significantly improves cardiac function post infarction[J]. *Biomaterials*, 2017, 125: 65-80.
- [25] Lopez B, Ravassa S, Moreno MU, et al. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(7): 479-498.
- [26] Long Q, Liu Z, Shao Q, et al. Autologous skin fibroblast-based PLGA nanoparticles for treating multiorgan fibrosis[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(21): e2200856.
- [27] Ramirez-Carracedo R, Sanmartin M, Ten A, et al. Theranostic contribution of extracellular matrix metalloprotease inducer-paramagnetic nanoparticles against acute myocardial infarction in a pig model of coronary ischemia-reperfusion[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(6): e013379.
- [28] Wen Z, Zhan J, Li H, et al. Dual-ligand supramolecular nanofibers inspired by the renin-angiotensin system for the targeting and synergistic therapy of myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2021, 11(8): 3725-3741.
- [29] Lee JR, Park BW, Kim J, et al. Nanovesicles derived from iron oxide nanoparticles-incorporated mesenchymal stem cells for cardiac repair[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(18): eaaz0952.
- [30] Wu X, Rebol MR, Korf-Klingebiel M, et al. Angiogenesis after acute myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(5): 1257-1273.
- [31] Rufaihah AJ, Yasa IC, Ramanujam VS, et al. Angiogenic peptide nanofibers repair cardiac tissue defect after myocardial infarction[J]. *Acta Biomater*, 2017, 58: 102-112.
- [32] Li Y, Chen X, Jin R, et al. Injectable hydrogel with MSNs/microRNA-21-5p delivery enables both immunomodification and enhanced angiogenesis for myocardial infarction therapy in pigs[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(9): eabd6740.
- [33] Guo W, Feng W, Huang J, et al. Supramolecular self-assembled nanofibers efficiently activate the precursor of hepatocyte growth factor for angiogenesis in myocardial infarction therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(19): 22131-22141.
- [34] Sun R, Wang X, Nie Y, et al. Targeted trapping of endogenous endothelial progenitor cells for myocardial ischemic injury repair through neutrophil-mediated SPIO nanoparticle-conjugated CD34 antibody delivery and imaging[J]. *Acta Biomater*, 2022, 146: 421-433.
- [35] Lagonegro P, Rossi S, Salvarani N, et al. Synthetic recovery of impulse propagation in myocardial infarction via silicon carbide semiconductive nanowires[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6.
- [36] Zhou J, Yang X, Liu W, et al. Injectable OPE/graphene oxide hydrogels provide mechanical support and enhance cell electrical signaling after implantation into myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2018, 8(12): 3317-3330.
- [37] Zhao G, Feng Y, Xue L, et al. Anisotropic conductive reduced graphene oxide/silk matrices promote post-infarction myocardial function by restoring electrical integrity[J]. *Acta Biomater*, 2022, 139: 190-203.
- [38] Wang C, Chai Y, Wen X, et al. Stretchable and anisotropic conductive composite hydrogel as therapeutic cardiac patches[J]. *ACS Materials Letters*, 2021, 3(8): 1238-1248.
- [39] Yu C, Yue Z, Shi M, et al. An intrapericardial injectable hydrogel patch for mechanical-electrical coupling with infarcted myocardium[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(10): 16234-14248.
- [40] Pan Q, Xu J, Wen CJ, et al. Nanoparticles: promising tools for the treatment and prevention of myocardial infarction[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 6719-6747.

收稿日期: 2022-11-28