

姜黄素纳米颗粒联合可注射水凝胶用于改善心肌梗死后微环境的体外效果评价研究

岳田^{1,2} 黄刚¹ 杨佳丽² 何建² 旦增顿珠³ 高寒³ 秦珊珊³ 侯君¹ 徐俊波¹

(1. 成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610014; 2. 西南交通大学生命科学与工程学院, 四川 成都 610031;

3. 西藏大学医学院, 西藏 拉萨 850000)

【摘要】目的 为探索心肌梗死后的新治疗策略, 本研究结合生物材料探索心肌梗死后恶劣微环境的改善策略。**方法** 通过对生物相容的透明质酸改性与羧甲基壳聚糖共同制备可注射水凝胶, 同时制备纳米胶束包载的姜黄素 (PP@ Cur) 用以改善心肌细胞的凋亡。通过流式细胞仪检测、荧光染色验证 PP@ Cur 的微环境改善作用以及心肌细胞保护作用。**结果** 姜黄素纳米颗粒结合水凝胶能够改善心肌梗死后的高炎症和高活性氧环境。**结论** 生物材料结合纳米递送平台用于心肌梗死后微环境改善是可行的, 并且有望成为心肌梗死治疗的重要研究方向。

【关键词】 心肌梗死; 微环境; 炎症; 活性氧; 心肌细胞凋亡

【DOI】10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2024. 02. 018

Evaluation Study of in Vitro Effect of Curcumin Nanoparticle Combined with Injectable Hydrogels for Improving Microenvironment After Myocardial Infarction

YUE Tian^{1,2}, HUANG Gang¹, YANG Jiali², HE Jian², Danzeng Dunzhu³, GAO Han³, QIN Shanshan³, HOU Jun¹, XU Junbo¹

(1. Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610014, Sichuan, China; 2. School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China; 3. Medical College, Tibet University, Lhasa 850000, Xizang, China)

【Abstract】 Objective In order to explore new therapeutic strategies after myocardial infarction, this study explores the improvement of the harsh microenvironment after myocardial infarction by combining biomaterials. **Methods** Injectable hydrogels were prepared by biocompatible modified hyaluronic acid and carboxymethyl chitosan, and curcumin nanomicelles (PP@ Cur) were prepared to correct the cardiomyocyte apoptosis. The microenvironmental ameliorating effect and cardiomyocyte protective effect of PP@ Cur were verified by flow cytometry and fluorescence staining. **Results** Curcumin nanoparticles combined with hydrogel can correct the high inflammation and high reactive oxygen species environment after myocardial infarction. **Conclusion** The combination of biomaterials and nano delivery platforms for improving the microenvironment after myocardial infarction hearts is feasible, and has potential to become an important research direction for the treatment of myocardial infarction.

【Keywords】 Myocardial infarction; Microenvironment; Inflammation; Reactive oxygen species; Cardiomyocyte apoptosis

心肌梗死是由于心脏急性慢性缺血导致心脏功能部分丧失的疾病^[1]。临床采用溶栓、经皮冠状动脉介入治疗以及冠状动脉旁路移植术等手段修复心肌细胞的血流供应。由于心脏功能的不可逆丧失, 患者的预后并不理想, 迫切地需要新的治疗手段来改善患者心肌梗死治疗后的预后^[2]。

通常, 心肌梗死后的组织修复分为三个阶段, 即梗死期、急性炎症期和修复期^[3]。其中第三阶段与心

肌梗死后修复直接相关, 并影响着患者的预后。修复期内, 随着渗漏内容物的清除, 机体进入慢性炎症阶段(修复阶段), 在梗死环境中, 持续的炎症上调 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体的表达^[4], 过度的炎症小体激活会产生不利的影响, 其次细胞外基质中过量活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累也会损伤心肌细胞^[5], 随后心脏负荷增加并导致持续的心脏损伤, 造成心肌细胞不断损伤的恶性循环并

基金项目: 国家自然科学基金(81900339); 四川省博士后特别资助(TB2023095); 西藏自治区自然科学基金重点项目(XZ202201ZR0036G); 成都市第三人民医院 1 类孵化项目(CSY-YN-01-2023-003); 成都市医学科研项目(2022038)

通信作者: 徐俊波, E-mail: xujunbo2000@sina.com; 侯君, E-mail: houjun@swjtu.edu.cn

最终走向心力衰竭^[6]。因此,针对心肌梗死后的炎症和 ROS 进行治疗,能够在一定程度上延缓心肌细胞的持续损伤,延缓心室重塑、纤维化过程并减少心力衰竭的可能^[7-8]。然而,由于心脏组织跳动的特性,药物在损伤组织内的富集量低、驻留时间短限制了该治疗策略对微环境的改善作用。

随着生物材料研究的不断发展,可植入生物材料在组织修复中展现出良好的应用前景^[9]。其中,可注射水凝胶因其生物相容性极佳、能够软化瘢痕的同时能为损伤的心脏组织提供机械支撑而被广泛研究^[10-11]。然而水凝胶本身并不具有治疗作用,需要结合其他的治疗药物进行治疗。姜黄素(curcumin, Cur),一种植物来源的多酚类化合物,因其具有抗炎抗氧化的特性,成为理想的微环境改善活性分子^[12-17]。然而,水溶性差、口服给药利用率低限制了 Cur 在心肌梗死治疗中的应用,经纳米胶束包裹可以有效增加药物利用率^[18]。

基于此,本课题设计制备了一种以氧化透明质酸(oxidized hyaluronic acid, OHA)、羧甲基壳聚糖(carboxymethyl chitosan, CMCs)为基材的希夫碱可注射水凝胶,同时负载由聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)-聚己内酯(polycaprolactone, PCL)包裹的 Cur 纳米颗粒(PP@Cur),用以改善心肌梗死后微环境。通过体外细胞实验详细验证了其微环境改善作用,包括可注射水凝胶以及纳米颗粒的细胞生物相容性、对巨噬细胞极化的影响、自由基清除效果、对细胞内 ROS 水平的影响。

1 材料与方法

1.1 主要实验试剂

主要实验试剂包括:透明质酸(hyaluronic acid, HA)(平均分子量 800 000)、CMCs(平均分子量 2 400 000,脱乙酰度 >90%,取代度 >80%)、PEG(平均分子量 2 000)、Cur、高碘酸钠、2',7'-二氯荧光素二乙酸酯(2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate, DCFH-DA)、1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, DPPH)、丁二酸酐、苯甲醇、 ϵ -己内酯均购自中国上海毕得医药科技股份有限公司;二环己基碳二亚胺、4-二甲氨基吡啶均购自日本东京化成工业株式会社;吡啶、乙二醇、二氯甲烷、氯仿、苯甲醇均购自中国成都科隆试剂;钙黄绿素、碘化丙啶来自中国上海碧云天生物技术股份有限公司;生物试剂均来自中国武汉普诺赛生命科技有限公司;Elisa 试剂盒购自中国江苏酶免实业有限公司;H9c2 细胞系由中国西部战区总医院惠赠;RAW264.7 细胞系由中国西南交通大学生命科学与工程学院惠赠。

1.2 可注射水凝胶的制备

1.2.1 HA 的氧化改性

HA 10.00 g,溶解于 90 mL 去离子水。高碘酸钠 0.60 g 溶解于 10 mL 去离子水,高碘酸钠水溶液加入 HA 中,室温避光反应 5 h。1 mL 乙二醇终止反应。去离子水,透析(截留分子量 8 000 ~ 14 000)48 h,冻干获得 OHA。

1.2.2 可注射水凝胶的制备

OHA(2.5% w/v)与 CMCs(5% w/v)等体积混合观察水凝胶成胶时间,26 G 针头注射。

1.3 纳米胶束的制备

1.3.1 羧基化 PEG 的制备

PEG 10.00 g 溶解于 100 mL 氯仿,加入丁二酸酐 1.97 g 及 1 mL 吡啶,60 °C 反应 8 h,除去溶剂,50 mL 二甲基亚砷溶解后去离子水透析(截留分子量 1 000)48 h,经冻干获得羧基化 PEG。

1.3.2 PCL 的聚合制备

重蒸 ϵ -己内酯 10.00 g,苯甲醇 129.60 mg 及氯化亚锡 101.70 mg 均匀混合。真空干燥 5 h,升温至 140 °C 反应 6 h。冷却后,5 mL 二氯甲烷溶解,溶液缓慢滴加进 50 mL 冰乙醇中并持续搅拌,过滤冰乙醇清洗干燥获得 PCL。

1.3.3 PEG-PCL 聚合物制备

羧基化 PEG 1.60 g 溶解至 30 mL 二氯甲烷中,加入二环己基碳二亚胺 133.90 mg,室温搅拌 15 min 后加入 PCL 3.20 g 及 4-二甲氨基吡啶 79.30 mg,氮气保护室温反应 48 h,去离子水终止反应。过滤白色沉淀固体,除去溶剂后加入 20 mL 乙酸乙酯重新溶解,0 °C 静置 12 h 后过滤收集滤液,经减压蒸馏,二氯甲烷重新溶解后滴入预冷的不断搅拌的冰乙醇中,重复二氯甲烷溶解、冰乙醇析出过程 3 次,干燥后获得 PEG-PCL 聚合物。

1.3.4 Cur 的包封(PP@Cur)

10.00 mg PEG-PCL 及 1.00 mg Cur 溶解至 10 mL 四氢呋喃中,随后将 PEG-PCL 及 Cur 的四氢呋喃溶液缓慢滴加进不断搅拌的 10 mL 磷酸缓冲液(phosphate buffer solution, PBS)中,保持转速 300 r/min 直至四氢呋喃完全挥发。获得载药纳米胶束溶液,随后经过滤、冻干获得黄色纳米胶束粉末。

1.4 水凝胶及纳米胶束的性能表征

1.4.1 水凝胶性能表征

傅里叶变换红外光谱:分别称取 OHA、CMCs、冻干水凝胶样品 10.00 mg 与 20.00 mg 溴化钾粉末混合研磨后压片,检测 400 ~ 4 000 cm^{-1} 范围内的红外吸收光谱。

成胶时间、可注射效果:将 2.5% OHA 的 PBS 溶液,与 5% CMCs 的 PBS 溶液等体积混合,罗丹明 B 染色,观察并记录至混合后的成胶时间。

流变学性能:制备直径 25 mm,厚度 0.1 cm 的水凝胶圆片,37 °C,测定水凝胶的储能模量及损耗模量随角频率(0.1 ~ 100 rad/s)变化曲线。

扫描电子显微镜形貌观察:水凝胶样品经喷金(10 nm)后,扫描电子显微镜观察水凝胶形貌。

水凝胶的溶胀性能检测:水凝胶加入 5 mL 去离子水将其完全浸泡,37 °C 环境下,记录不同时间点胶体吸水后的质量,直至胶体吸水平衡且质量保持稳定后,达到溶胀平衡。设定时间点的凝胶质量 [W_q (mg)]、凝胶的初始质量 [W_p (mg)],用于计算溶胀百分比;溶胀百分比 = $(W_q - W_p) \div W_p \times 100\%$ 。

水凝胶的体外降解实验:水凝胶加入 10 mL PBS, 37 °C, 50 r/min 振荡,不同时间点取出凝胶冻干后记录凝胶的质量。凝胶初始质量 [W_0 (mg)]、设定时间点质量 [W_t (mg)],用于计算降解百分比(ΔW); $\Delta W = (W_0 - W_t) \div W_0 \times 100\%$ 。

1.4.2 纳米胶束的表征

动态光散射粒径分布、电位检测:纳米颗粒经动态光散射仪检测粒径。马尔文电位皿检测并记录纳米胶束的电荷特性。

胶束的载药率和包封率:胶束中的 Cur 的包载量通过紫外分光光度计 (ultraviolet-visible spectroscopy, UV-VIS) 检测制备 Cur 标曲后,检测纳米颗粒中 Cur 含量计算载药率 (LC) 和包封率 (EE)。计算方法为:LC = 胶束中 Cur 质量 \div 胶束质量 $\times 100\%$; EE = 胶束中 Cur 质量 \div Cur 投料质量 $\times 100\%$ 。

胶束的药物释放考察:称取 20.00 mg 胶束粉末, 10 mL PBS 复溶后,透析袋 (截留分子量 500) 检测不同时间袋外 Cur 释放量。

载药纳米胶束的自由基清除效果评价:1 mg/mL 的 PP@ Cur 溶液,稀释至 100 $\mu\text{g/mL}$ 、50 $\mu\text{g/mL}$ 、25 $\mu\text{g/mL}$ 、0 $\mu\text{g/mL}$ 。采用 DPPH 法检测 PP@ Cur 的自由基清除效率 (Dvc) 的计算方法为: $Dvc = (A_{\text{空白}} - A_{\text{阳性对照}}) \div A_{\text{空白}} \times 100\%$ 。

纳米胶束形貌检测:1 mg/mL 的 PP@ Cur,滴加至铜网上,1 min 后吸去多余液体,重复两次。1% (W/W) 的磷钨酸复染,透射电子显微镜 (transmission electron microscope, TEM) 下观察纳米胶束的形貌。

1.5 体外细胞实验评价

无特殊说明,完全培养基均为含 10% 胎牛血清以及 1% 青霉素-链霉素 (双抗) 的 DMEM 高糖培养基。

1.5.1 细胞相容性评价

细胞增殖与毒性检测试剂盒 (cell counting kit-8, CCK-8) 检测:按 CCK-8 试剂盒说明书检测细胞与 200 $\mu\text{g/mL}$ 、100 $\mu\text{g/mL}$ 、50 $\mu\text{g/mL}$ 、25 $\mu\text{g/mL}$ 以及 10 $\mu\text{g/mL}$ 纳米颗粒/水凝胶培养 24 h 后的细胞活力。具有细胞、药物溶液的孔的吸光度 [A (加药)]、培养基吸光度 [A (空白)] 和细胞吸光度 [A (0 加药)] 用于计算细胞存活率:细胞存活率 = $[A \text{ (加药)} - A \text{ (空白)}] \div [A \text{ (0 加药)} - A \text{ (空白)}] \times 100\%$ 。

活/死染色:按活/死细胞染色试剂盒说明书检测细胞与 200 $\mu\text{g/mL}$ 、100 $\mu\text{g/mL}$ 、50 $\mu\text{g/mL}$ 、25 $\mu\text{g/mL}$ 以及 10 $\mu\text{g/mL}$ 纳米颗粒/水凝胶培养 24 h 后细胞活力。

1.5.2 巨噬细胞极化流式细胞仪检测

脂多糖 (50 ng/mL)、Cur (5 $\mu\text{g/mL}$)、PP@ Cur (50 $\mu\text{g/mL}$) 培养 RAW264.7 细胞系至 48 h。藻红蛋白标记的小鼠 CD86 流式抗体,4 °C 孵育 40 min。Triton-100 破膜后,异硫氰酸荧光素标记的小鼠 CD206 流式抗体,4 °C 孵育 40 min。经流式细胞仪检测巨噬细胞的 M1/M2 表型。

1.5.3 DCFH-DA 检测细胞内 ROS 水平

H9c2 细胞以 5×10^5 /孔,接种至 24 孔板,100 $\mu\text{mol/L}$ H_2O_2 模拟高 ROS 环境 24 h。DCFH-DA 工作液与 H9c2 细胞共同孵育 1 h, PBS 清洗后, Hoechst33342 工作液染色 20 min (室温)。荧光显微镜下观察细胞内 ROS 分布。流式细胞仪定量检测细胞内的 ROS 水平。

1.6 统计分析方法

采用 SPSS 进行统计分析, Origin2023 绘制图形。无特殊说明 $n = 3$, 计量资料服从正态分布的采用变量平均值 \pm 标准差表示,统计学差异采用 t 检验,“ns”表示无显著性差异 $P > 0.05$,“*”表示显著水平为 $P < 0.05$,“**”表示显著水平为 $P < 0.01$,“***”表示显著水平为 $P < 0.001$,“****”表示显著水平为 $P < 0.0001$ 。

2 结果

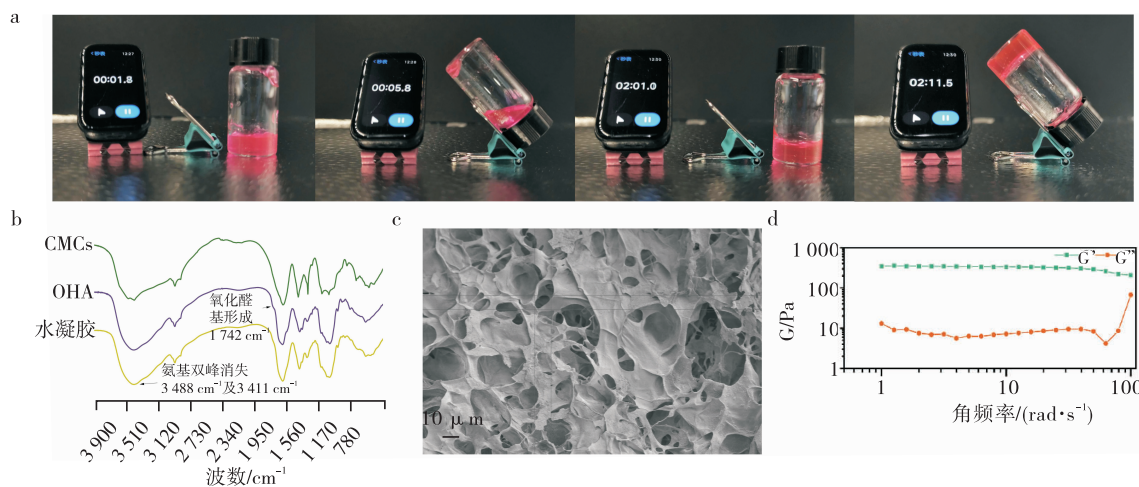
2.1 可注射水凝胶的制备及表征

OHA 中醛基与 CMCs 氨基,在 pH = 7.4 时形成动态希夫碱键^[19],交联形成水凝胶。对成胶时间进行检测 (图 1a),可注射水凝胶在 90 s 左右凝固成胶。

傅里叶变换红外光谱表明,OHA 在 1724 cm^{-1} 出现明显的吸收,此处的 -C=O 吸收表示醛基的形成。而在 CMCs 的红外光谱中, 3488 cm^{-1} 处以及 3411 cm^{-1} 处的双峰吸收表明 CMCs 中存在着裸露的氨基结构。形

成水凝胶后,氨基的特征吸收以及醛基的特征吸收均消失,表明水凝胶通过希夫碱键进行交联(图 1b)。随后,通过扫描电子显微镜对水凝胶的表面形貌进行观测。水凝胶呈现疏松多孔的结构,空隙大小为 10 ~ 50 μm ,能够实现纳米胶束的包封(图 1c)。通过对水凝

胶进行流变性能检测,在 0.1 ~ 100 rad/s 的往复运动范围内, G' 均 $> G''$,表明水凝胶在往复运动的过程中,可以保持完整的凝胶状态,不会因为运动碎裂,满足心脏部位的注射及载药需求(图 1d)。



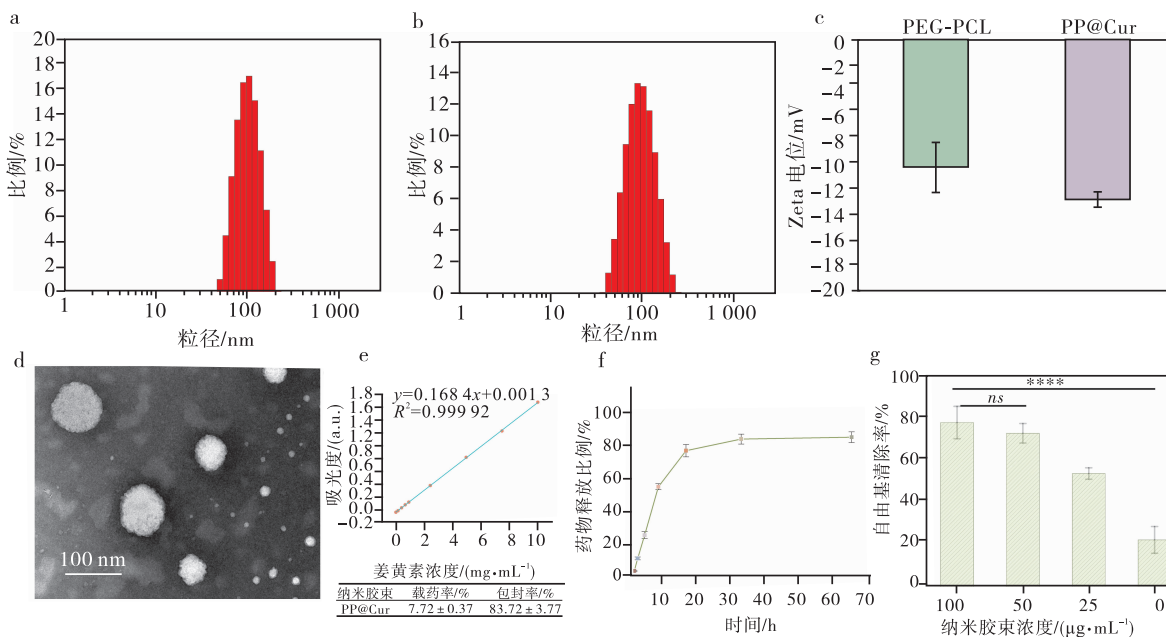
注: a, OHA 与 CMCs 成胶效果,成胶时间; b, 傅里叶变换红外光谱检测结果; c, 扫描电子显微镜水凝胶形貌; d, 水凝胶在 0.1 ~ 100 rad/s 流变学检测。

图 1 水凝胶性能表征

2.2 纳米胶束的制备与表征

纳米胶束经动态光散射检测(图 2a, b),载药前的纳米胶束粒径分布于 $(82.95 \pm 3.87) \text{ nm}$,而载药后的纳米胶束粒径分布于 $(106.10 \pm 2.44) \text{ nm}$,载药前后均保持均匀的纳米状态。且载药后纳米胶束较载药前增加,表明药物成功包载。随后对纳米胶束的

表面电荷情况进行检测(图 2c),纳米胶束携带负电荷且载药并不会改变其表面电荷状态,表面的负电荷有利于降低纳米胶束于细胞膜表面的亲和,降低纳米胶束的细胞毒性^[20]。TEM 的结果也表明纳米胶束呈现均匀的球状(图 2d),粒径的分布与动态光散射结构符合^[21]。



注: a, 载药前纳米胶束粒径图; b, 载药后纳米胶束粒径图; c, 载药前后纳米胶束表面电位; d, 纳米胶束 TEM 形貌; e, Cur 在 425 nm 的浓度-吸光值标准曲线及 PP@Cur 的载药率及包封率; f, PP@Cur 药物释放曲线; g, 纳米胶束自由基清除能力。

图 2 PP@Cur 性能表征

根据 UV-VIS 检测结果,纳米胶束中 Cur 的载药率保持在 $(7.72 \pm 0.37)\%$,而包封率保持在 $(83.72 \pm 3.77)\%$ (图 2e)。表明纳米胶束能够高效地包载。随后进行药物释放实验,在 15 h 内,药物持续释放,达到释放的稳定,并最终药物的释放达到 80%(图 2f)。通过 DPPH 证明了 PP@Cur 能够有效地清除环境中的 ROS(图 2g)。

2.3 PP@Cur 改善微环境及心肌细胞保护的体外细胞实验评价

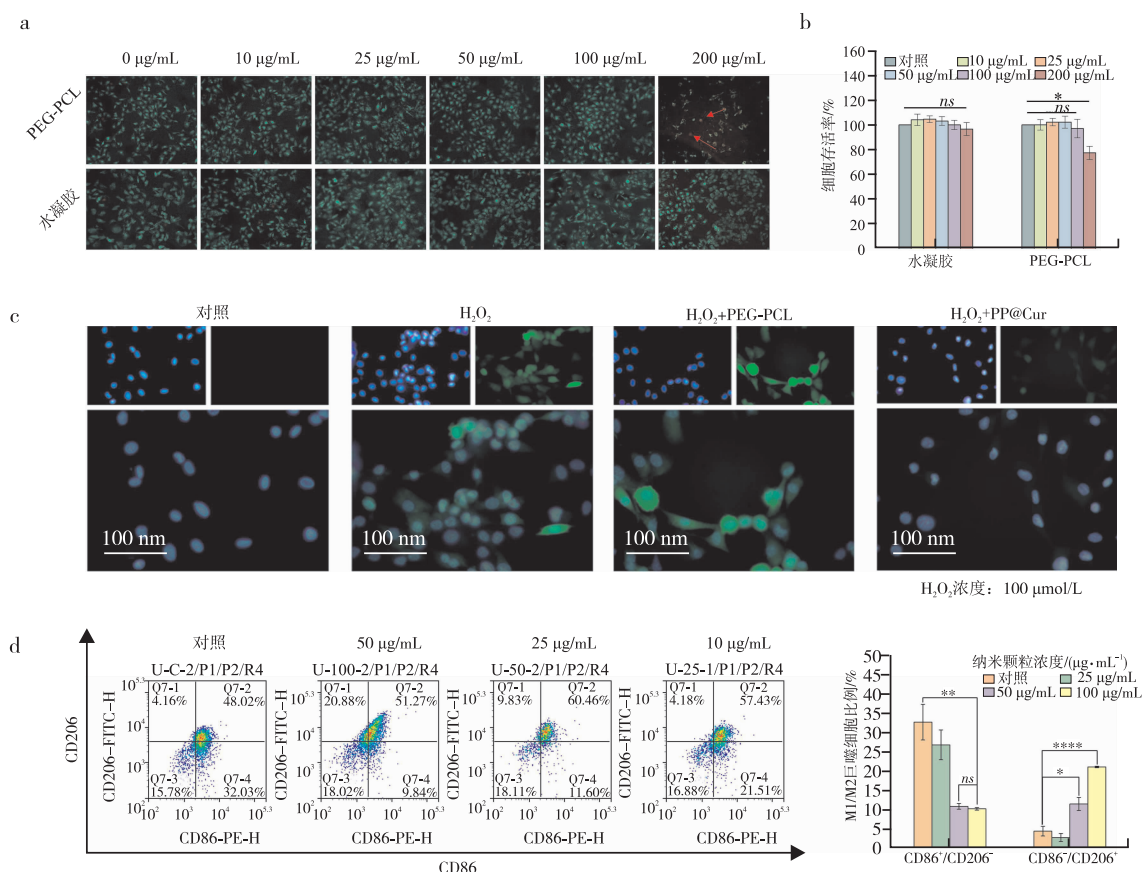
2.3.1 纳米胶束及水凝胶的细胞相容性评价

活/死细胞染色印证了材料细胞相容性良好(图

3a),细胞均呈现绿色荧光(活细胞)。根据 CCK-8 的检测结果,经过 36 h 与细胞的共同培养,细胞并没有明显的死亡,均保持在 90% 以上,符合实验及治疗的需求(图 3b)。

2.3.2 纳米胶束改善细胞内高 ROS 环境

细胞内的高 ROS 会诱发心肌细胞的持续凋亡,同时刺激炎症细胞的激活^[22],因此,改善细胞内外的高 ROS 有利于保持心脏功能,降低心肌细胞的进一步损伤。如图所示,PP@Cur 能够有效地清除细胞内的 ROS(图 3c)。



注:a,不同浓度水凝胶及纳米颗粒与 H9c2 细胞共培养后,活/死细胞染色(绿色荧光-活细胞/红色荧光-死细胞);b,不同浓度水凝胶及纳米胶束与 H9c2 细胞培养后细胞增殖活性 CCK-8 检测;c,PP@Cur 对细胞内 ROS 水平影响荧光图(绿色-ROS,蓝色-细胞核);d,PP@Cur 对巨噬细胞表型影响流式细胞仪检测(左),PP@Cur 对巨噬细胞表型影响定量统计(右)(其中 M1 巨噬细胞表达 CD86⁺/CD206⁻,M2 巨噬细胞表达 CD86⁻/CD206⁺)。

图 3 体外微环境改善效果评价

2.3.3 PP@Cur 能够有效促进巨噬细胞由 M1 向 M2 转化

巨噬细胞的表型在一定程度上会影响微环境中炎症水平^[23]。因此,改变巨噬细胞的表型,尤其是促进巨噬细胞由 M1 向 M2 表型转化有利于降低过度的炎症反应,改善高炎症微环境^[24]。因此,本研究利用脂多糖建立心肌梗死后的高炎症微环境,用不同浓度的纳米胶束进行治疗。结果表明,随着纳米胶束的给

药浓度增加,M1 表型的巨噬细胞比例逐步下降,而 M2 表型的巨噬细胞逐步增加(图 3d)。

3 讨论

本研究成功设计和制备了负载 PP@Cur 的多糖水凝胶,并详细阐述了水凝胶负载 PP@Cur 用于心肌梗死后微环境改善的作用效果。简言之,心肌梗死后微环境中的高 ROS 环境和炎症环境造成心肌细胞持续凋亡,并造成心脏功能的持续损失,因此,损伤心肌的

微环境改善对心肌梗死后的预后影响显著。

本研究通过模拟高炎症环境和高 ROS 环境建立体外恶劣微环境,评价经治疗后的巨噬细胞表型变化、炎症因子分泌,PP@Cur 能够有效地促进巨噬细胞由促炎表型(M1)向炎症抑制表型(M2)转变,表型改变的巨噬细胞降低了促炎因子肿瘤坏死因子- α 的表达、同时炎症抑制因子白细胞介素-10 表达升高。另一方面,PP@Cur 能够有效地清除自由基并降低高 ROS 环境下细胞内 ROS 水平。综上,PP@Cur 能够有效地改善高 ROS、高炎症的恶劣微环境,为心肌梗死后组织修复创造良好环境。

作者贡献声明 徐俊波、侯君、黄刚:提出并设计了本研究的实验方案,对本研究做出了同等贡献;岳田:完成了本研究的实验,并撰写了本文;杨佳丽、何建、旦增顿珠:对数据进行了分析;高寒、秦珊珊:对数据分析进行了校对

参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告 2022》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2022》要点解读[J]. 中国心血管杂志,2023,28(4):297-312.
- [2] 于超,王英杰,迟相林,等. 2018 年版欧洲动脉高血压管理指南与中国高血压防治指南在高血压定义、分类与分层上的几点异同[J]. 中华高血压杂志,2019,27(9):811-813.
- [3] Nian M, Lee P, Khaper N, et al. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling[J]. Circ Res,2004,94(12):1543-1553.
- [4] 王丽凤,任骏. NLRP3 炎症小体与心脏骤停复苏后心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 生命科学,2023,35(11):1527-1534.
- [5] Garcia-Garduño TC, Padilla-Gutierrez JR, Cambrón-Mora D, et al. RAAS: a convergent player in ischemic heart failure and cancer[J]. Int J Mol Sci,2021,22(13):7106.
- [6] Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: the vicious circles [J]. Prog Cardiovasc Dis,2019,62(4):298-302.
- [7] Han D, Wang F, Qiao Z, et al. Neutrophil membrane-camouflaged nanoparticles alleviate inflammation and promote angiogenesis in ischemic myocardial injury [J]. Bioact Mater,2022,23:369-382.
- [8] Shilo M, Oved H, Wertheim L, et al. Injectable nanocomposite implants reduce ROS accumulation and improve heart function after infarction [J]. Adv Sci (Weinh),2021,8(24):e2102919.
- [9] Leach DG, Young S, Hartgerink JD. Advances in immunotherapy delivery from implantable and injectable biomaterials[J]. Acta Biomater,2019,88:15-31.
- [10] Liao X, Yang X, Deng H, et al. Injectable hydrogel-based nanocomposites for cardiovascular diseases[J]. Front Bioeng Biotechnol,2020,8:251.
- [11] Tu Y, Chen N, Li C, et al. Advances in injectable self-healing biomedical hydrogels[J]. Acta Biomater,2019,90:1-20.
- [12] 余美荣,蒋福升,丁志山. 姜黄素的研究进展[J]. 中草药,2009,40(5):828-831.
- [13] Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, et al. Bioavailability of curcumin: problems and promises[J]. Mol Pharm,2007,4(6):807-818.
- [14] Duan W, Yang Y, Yan J, et al. The effects of curcumin post-treatment against myocardial ischemia and reperfusion by activation of the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Basic Res Cardiol,2012,107(3):263.
- [15] Geng HH, Li R, Su YM, et al. Curcumin protects cardiac myocyte against hypoxia-induced apoptosis through upregulating miR-7a/b expression [J]. Biomed Pharmacother,2016,81:258-264.
- [16] Lin X, Liu Y, Bai A, et al. A viscoelastic adhesive epicardial patch for treating myocardial infarction[J]. Nat Biomed Eng,2019,3(8):632-643.
- [17] Cai X, He Y, Cai L, et al. An injectable elastic hydrogel crosslinked with curcumin-gelatin nanoparticles as a multifunctional dressing for the rapid repair of bacterially infected wounds[J]. Biomater Sci,2023,11(9):3227-3240.
- [18] Mohamed S, Parayath NN, Taurin S, et al. Polymeric nano-micelles: versatile platform for targeted delivery in cancer [J]. Ther Deliv, 2014, 5 (10): 1101-1121.
- [19] Lu CH, Yu CH, Yeh YC. Engineering nanocomposite hydrogels using dynamic bonds[J]. Acta Biomater,2021,130:66-79.
- [20] Isoglu IA, Ozsoy Y, Isoglu SD. Advances in micelle-based drug delivery: cross-linked systems[J]. Curr Top Med Chem,2017,17(13):1469-1489.
- [21] Das A, Yadav N, Manchala S, et al. Mechanistic investigations of growth of anisotropic nanostructures in reverse micelles [J]. ACS Omega, 2021, 6 (2): 1007-1029.
- [22] Peet C, Ivetic A, Bromage DI, et al. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction[J]. Cardiovasc Res,2020,116(6):1101-1112.
- [23] Kim Y, Nurakhayev S, Nurkesh A, et al. Macrophage polarization in cardiac tissue repair following myocardial infarction [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (5):2715.
- [24] Kologrivova I, Shtatolkina M, Suslova T, et al. Cells of the immune system in cardiac remodeling: main players in resolution of inflammation and repair after myocardial infarction[J]. Front Immunol,2021,12:664457.

收稿日期:2024-01-09