

导电水凝胶在心血管疾病中的应用

刘冰磊 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】 心血管疾病在全球范围内发病率逐渐增高, 是成人死亡的常见原因之一, 严重威胁公众健康。导电水凝胶作为一种新型生物材料, 具有良好的吸水性、保水性、导电性, 在心血管疾病中的研究越来越广泛, 有望在不久的将来实现临床转化。现就导电水凝胶在心血管疾病中的应用进行总结。

【关键词】 导电水凝胶; 心肌梗死; 心律失常; 心电监测; 药物筛选

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.01.010

Application of Conductive Hydrogel in Cardiovascular Disease

LIU Binglei, 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】 Cardiovascular disease is one of the common causes of adult death and a serious threat to public health, of which the incidence rate is increasing worldwide. As a new type of biomaterial, conductive hydrogel has good water absorption, water retention and conductivity. It has been widely studied in cardiovascular diseases and is expected to achieve clinical transformation in the near future. This article summarizes the application of conductive hydrogel in cardiovascular diseases.

【Keywords】 Conductive hydrogel; Myocardial infarction; Arrhythmia; Electrocardiogram monitoring; Drug-screening

1990—2019 年全球心血管疾病的总患者数从 2.71 亿增加到 5.23 亿, 死亡人数从 1 210 万增加到 1 860 万, 是全球疾病经济负担的主要原因^[1], 其中以心肌梗死为代表的缺血性心脏病的发病率最高。水凝胶作为一种新型材料, 在心血管疾病的治疗中进行了广泛的探索。

水凝胶是一种具有亲水性的三维网状结构的高分子材料, 将导电聚合物(聚苯乙烯磺酸盐、聚吡咯、聚苯胺、聚噻吩等)、碳基材料(石墨烯、碳纳米管、碳纤维等)、金属纳米颗粒、导电离子盐等装载到水凝胶中, 可赋予水凝胶导电性。根据物理性质的不同, 导电水凝胶可分为可注射导电水凝胶与导电水凝胶贴片。与可注射导电水凝胶相比, 导电水凝胶贴片具有更好的稳定性和原位保留率, 但需进行开胸手术, 而可注射导电水凝胶在应用时只需微创操作, 无需行开胸手术, 感染风险小。最新研究的可注射导电水凝胶贴片克服了上述弊端^[2]。目前, 导电水凝胶的应用集中在心肌梗死、心律失常、心电监测和药物筛选方面, 现对其做一总结。

1 可注射导电水凝胶

1.1 心肌梗死

心肌梗死是冠状动脉急性阻塞引起心肌细胞持续缺血缺氧从而导致心肌细胞坏死, 是全球主要死亡原因之一。心肌梗死后大量心肌细胞死亡、炎性细胞浸润、瘢痕组织形成^[3], 影响了心脏电信号的正常传导, 导致了心室重塑与心脏收缩不同步。可注射导电水凝胶能促进心肌细胞成熟, 恢复心肌细胞间的连接, 加快瘢痕组织的电信号传导, 并且不会增加心律失常的易感性^[4]; 还能为梗死区域提供机械支持, 增加室壁厚度, 降低室壁应力, 抑制心脏重构; 同时可作为载体, 实现药物、细胞、基因的靶向递送和缓释, 改善梗死区域微环境, 改善心脏功能。

1.1.1 可注射导电水凝胶单独治疗

将接近天然心肌组织电导率的水凝胶, 注射到动物模型的心肌梗死区域后, 加快了梗死区域电信号的传导速度, 改善了心肌梗死后心肌的结构重构与电重构。Qiu 等^[5]设计了活性氧(reactive oxygen species, ROS)响应的装载黑磷纳米片的可注射导电水凝胶

(BHGD 水凝胶), 注射到大鼠心肌梗死区域后, 在早期去除梗死区域的 ROS, 促进巨噬细胞向 M2 型极化, 改善心肌梗死区域微环境。此外, BHGD 水凝胶可改善瘢痕区域的电信号传导, 以及心肌梗死引起的心律失常。

1.1.2 载药可注射导电水凝胶

心肌梗死后局部炎症、氧化应激的持续存在, 会引起心脏重构^[6]。装载药物的可注射导电水凝胶能改善梗死区域的不良微环境, 促进心肌细胞修复, 并可避免全身给药的不良反应。Zhu 等^[7]设计了装载厄贝沙坦的可注射导电水凝胶, 在体外可快速释放厄贝沙坦, 注射到小鼠心肌缺血再灌注模型时, 有效地抑制炎症, 减少心肌纤维化面积, 改善心脏射血分数。也有学者设计了装载 α -生育酚^[8]、迷迭香酸^[9]、DPCA^[10]、阿托伐他汀^[11]、2-氨基吡啶-5-硫代甲酰胺^[12]的可注射导电水凝胶, 均减少了梗死面积, 抑制了心脏重构。

1.1.3 载细胞可注射导电水凝胶

心肌细胞是终末分化的细胞, 再生能力有限。研究表明, 导电水凝胶可恢复心脏电信号传导, 但不能促进心肌组织再生, 而通过补充外源性干细胞, 有望促进心脏的正常修复。然而向梗死区域直接注射干细胞时, 细胞存活率与保留率低下, 以导电水凝胶作为载体能解决这一问题。Zhu 等^[13]通过向明胶甲基丙烯酸酯和氧化葡聚糖系统中添加还原石墨烯, 构建了一种新型的导电水凝胶, 在体外试验中促进了脐带间充质干细胞向心肌细胞的分化。将装载脐带间充质干细胞的导电水凝胶注射到大鼠心肌梗死区域中, 提高了脐带间充质干细胞在梗死区域的保留率、改善了电信号传导、提高了心脏射血分数。

研究表明, 干细胞改善心脏功能主要基于细胞外囊泡的旁分泌作用, 释放具有抗炎、抗凋亡、促进血管生成、抑制心肌纤维化的信号因子。外泌体是细胞外囊泡中数量最多的类型, 干细胞衍生的外泌体可避免干细胞移植潜在的免疫原性和致瘤性, 被认为是心肌修复的无细胞治疗策略, 具有广阔的前景^[14]。但其应用受到保留时间短、稳定性差的限制, 为克服这一局限性, 可将其负载到水凝胶中。Yan 等^[15]将人子宫内间充质干细胞衍生的外泌体掺入到聚吡咯-壳聚糖水凝胶中, 并将其注射到大鼠心肌梗死区域中, 28 d 后发现其具有促进血管生成、抑制细胞凋亡、改善心脏功能的作用, 同时降低了心律失常的易感性。

除了直接将水凝胶注射到心肌梗死区域外, 还能将水凝胶注入心包腔^[16], 有助于进一步提高水凝胶中干细胞和外泌体在心脏的保留率^[17], 并且完整地保留

心包结构, 有助于防止术后粘连的发生。

1.1.4 载基因可注射导电水凝胶

水凝胶也可作为基因递送的载体, 实现基因的靶向与连续递送, 在增强治疗效果的同时, 避免全身应用的不良反应。Wang 等^[18]设计了装载编码内皮细胞一氧化氮合酶质粒的导电水凝胶, 注射到大鼠心肌梗死模型中后, 通过实时荧光定量 PCR 检测到心肌组织内皮一氧化氮合酶的表达上调, 促进新生血管形成, 抑制心脏重构, 改善了心脏功能。

可注射水凝胶用于心肌梗死的治疗时, 可能不会完全覆盖梗死区域, 因此 Shilo 等^[19]设计了装载轧涂层金纳米颗粒的细胞外基质水凝胶用于心脏磁共振成像, 将其注射到心肌梗死区域后, 复合水凝胶覆盖的区域被标记为黄色, 同时梗死区域被标记为红色, 因此可显示梗死区域的水凝胶覆盖率, 提高治疗的准确性。

1.2 心律失常

1.2.1 心动过缓

症状性心动过缓患者需植入心脏起搏器, 但心脏起搏器的电压刺激会导致局部心肌纤维化和更大的电阻形成, 最终患者因起搏器电池能量耗尽需更换起搏器。为解决这些临床问题, Zhao 等^[20]设计了基于聚-3-氨基-4-甲氧基苯甲酸的可注射导电水凝胶 (PAMB-G)。在 Langendorff 离体心脏灌流系统中, 将 PAMB-G 水凝胶注射到心肌起搏电极位置后, 起搏阈值电压降低 4 倍。PAMB-G 还降低了腺苷诱导的房室传导阻滞大鼠模型中的起搏阈值电压。这一创新有助于减缓起搏器能量耗散, 延长起搏器使用寿命。

1.2.2 室性心律失常

室性心律失常是引起心源性猝死的主要原因之一, 其发生机制包括: 异常自律性、触发活动与折返^[21]。应用抗心律失常药与导管消融进行治疗时, 存在心律失常反复发作的风险, 植入型心律转复除颤器只能终止室性心律失常发生, 并不能起到预防作用。心肌梗死后瘢痕组织的电信号延迟传导是引起折返的主要原因之一。为此 Rodriguez-Rivera 等^[22]开发了一种基于聚醚氨基甲酸乙酯二丙烯酰胺和 N-丙烯酰甘氨酸胺的可注射水凝胶电极, 通过双腔导管将水凝胶前体溶液输送到猪冠状静脉中并且迅速原位固化, 不会增加血栓形成的风险, 具有良好的安全性与耐受性。这种水凝胶电极能捕获心肌中层组织模拟生理传导, 形成与窦性心律相似的 QRS 波群形态。通过构建猪的心脏消融模型, 进一步发现水凝胶电极起搏能使消融的心肌组织传导正常化, 解决延迟传导与折返的问题, 有助于消除致命性的心律失常并实现无痛

除颤。

2 导电水凝胶贴片

2.1 心肌梗死

导电水凝胶贴片用于治疗心肌梗死主要通过缝合与黏附实现固定。将导电水凝胶贴片缝合到心脏表面,可能会引起局部心肌出血、缺血、炎性反应,造成心肌的二次损伤与组织粘连。利用生物黏附剂将贴片黏附在心脏表面时,大多生物黏附剂具有细胞毒性并且黏附力弱^[23]。而目前设计的自黏附性水凝胶大多导电性差。因此,理想的用于心肌梗死治疗的导电水凝胶贴片应具有与心肌匹配的机械强度、良好的导电性、自黏附性、自愈性、生物降解性、生物相容性,在心肌修复完成后能自行降解,避免其长期体内保留引起的不良反应。

2.1.1 缝合

Song 等^[24]利用鱼鳔薄膜与聚吡咯构建了一种具有各向异性的微观结构的导电水凝胶贴片,能模拟天然心脏组织的结构,在体外促进心肌细胞的生长、成熟、同步收缩。缝合到大鼠心肌梗死区域时,加快梗死区域与正常心肌组织间的电信号传导,并且抑制梗死区域的炎症,促进了梗死区域新生血管的生成,改善了心脏功能。

为同时实现心肌梗死修复与实时动态监测的目的,Shen 等^[25]构建了基于核壳结构姜黄素纳米颗粒的离子导电水凝胶贴片,不仅能实现姜黄素的持续释放,发挥抗炎作用,而且具有良好的导电性与机械性能。将其缝合到大鼠心肌梗死区域 4 周后,可促进梗死区域血管生成、减轻心肌纤维化程度、改善心脏功能。此外,水凝胶贴片植入后不仅能区分心肌梗死和非梗死状态,还可根据收集的电阻信号区分心肌梗死的严重程度,实现心肌梗死修复过程的实时动态监测。

2.1.2 黏附

He 等^[26]开发了一种具有可逆与不对称黏附特性的 Janus 双层水凝胶(CPAMC/PCA 水凝胶),具有良好的湿黏附性、抗炎性、抗氧化性和导电性,能牢牢地黏附在心脏表面,并且不会引起胸壁粘连,但生物降解性未知,加入氧化谷胱甘肽时可降低其黏附性,从心脏黏附部位去除而不引起额外的损伤。Lee 等^[27]设计的黏附性水凝胶可通过将其前体溶液涂布在心脏表面实现稳定地黏附,并具有良好的生物降解性与生物相容性,避免了二次手术将其去除。

导电黏附水凝胶除了用于心肌梗死的治疗外,也可作为传感器对心肌梗死区域进行定位。Zhang 等^[28]设计了具有高生物相容性和抗蛋白质非特异性吸附的新型纳米粘土复合增强离子导电水凝胶传感

器,不仅具有良好的安全性,而且保证了传感结果的真实性。将其植入心脏表面的不同位置后,根据输出波形的变化可精确定位心肌梗死区域,有望成为实时监测心脏病理变化的新策略。

2.2 心电监测

导电水凝胶还可作为电极贴片,实时监测心脏的电活动。Wang 等^[29]通过离心改变水凝胶表面游离羧基的分布,制作了不对称黏附的导电水凝胶贴片,将其黏附到兔心脏表面,在体内实时监测兔子跳动的心脏。受贻贝强大湿黏附力启发,Hou 等^[30]设计了装载聚多巴胺修饰的碳纳米管的导电黏附水凝胶,用于制作无线穿戴设备,实现了水下游泳时连续的人体心电图监测。

2.3 药物筛选

导电水凝胶能为心肌细胞提供仿生微环境,并为药物筛选和心脏毒性评估提供强大的体外平台^[31]。Xu 等^[32]开发了一种具有导电平行碳纳米管顶层、甲基丙烯酸酯化明胶中间层和反蛋白石支架底层的各向异性结构色水凝胶,用于监测人诱导多能干细胞分化的心肌细胞的自发跳动。并进一步构建芯片心脏平台,随着人诱导多能干细胞分化的心肌细胞的收缩和舒张,水凝胶显示出同步的结构色变化。这一芯片系统将感知到的细胞力学与细胞活性转化为可视的光学特性,表现出药物筛选的巨大潜力。

3 可注射导电水凝胶贴片

Dai 等^[2]设计了可注射的网状导电水凝胶贴片,并在大鼠的心房颤动模型中应用。心房颤动是最常见的持续性心律失常,其发生的病理生理机制为心房的组织重构与电重构^[33],目前的治疗以药物治疗与导管消融为主,但存在心房颤动复发的风险。这种可注射的网状导电水凝胶贴片,具有良好的生物相容性、导电性和高电荷储存能力。在内窥镜辅助下将其注射到右心房表面,并通过纤维蛋白胶实现黏附,能有效地消除心房内电信号的折返,进而消除心房颤动,并持续 10 周不降解,为心律失常提供了新型的治疗方法。

4 结论与展望

构建与天然心肌组织机械特性、电生理特性完美匹配的导电水凝胶有助于改善心肌梗死后心脏功能,但具体机制仍有待进一步深入研究。可注射导电水凝胶在临床转化时,由于患者心肌梗死面积不同,因此对于注射时间与注射剂量应个体化。以往的研究表明水凝胶在体内长期保留不能抑制晚期心脏重构发生,反而会引起炎症反应与钙化,因而水凝胶降解速率应与心脏重构过程相匹配,因此未来应设计具有

合适降解速率的导电水凝胶。

导电水凝胶作为电极,能实现心脏起搏与心电实时监测,减少恶性心律失常发生。但导电水凝胶的导电率在体内微环境的影响下可能会发生变化,因此如何提高其在心律失常治疗的长期有效性与稳定性是一个挑战。

目前导电水凝胶的研究大多集中在小型动物上并且观察时间有限,因此将来需开展大型动物研究与临床研究来进一步验证其疗效,并探究其潜在的并发症。相信随着科技的发展,导电水凝胶有望实现临床转化,在心血管疾病的监测、诊断与治疗中发挥重大作用。

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] Dai J, Wang B, Zhang Z, et al. Injectable mesh-like conductive hydrogel patch for elimination of atrial fibrillation [J]. *Adv Health Mater*, 2024, 13(17):e2303219.
- [3] Wu T, Cui C, Huang Y, et al. Coadministration of an adhesive conductive hydrogel patch and an injectable hydrogel to treat myocardial infarction[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(2):2039-2048.
- [4] 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.
- [5] Qiu Y, Yu C, Yue Z, et al. Chronological-programmed black phosphorus hydrogel for responsive modulation of the pathological microenvironment in myocardial infarction[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(14):17323-17338.
- [6] Swirski FK, Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(12):733-744.
- [7] Zhu S, Zhang W, Xu C, et al. An injectable polyacrylamide/chitosan-based hydrogel with highly adhesive, stretchable and electroconductive properties loaded with irbesartan for treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 266(Pt 1):131175.
- [8] Zhang F, Zhang Y, Qian S, et al. Injectable and conductive nanomicelle hydrogel with α -tocopherol encapsulation for enhanced myocardial infarction repair[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(14):10216-10229.
- [9] Zhang L, Bei Z, Li T, et al. An injectable conductive hydrogel with dual responsive release of rosmarinic acid improves cardiac function and promotes repair after myocardial infarction[J]. *Bioact Mater*, 2023, 29:132-150.
- [10] 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.
- [11] Varshosaz J, Masoudi S, Mehdikhani M, et al. Atorvastatin lipid nanocapsules and gold nanoparticles embedded in injectable thermo-gelling hydrogel scaffold containing adipose tissue extracellular matrix for myocardial tissue regeneration [J]. *IET Nanobiotechnol*, 2019, 13(9):933-941.
- [12] Liang W, Chen J, Li L, et al. Conductive hydrogen sulfide-releasing hydrogel encapsulating ADSCs for myocardial infarction treatment[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(16):14619-14629.
- [13] 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]. *Bioactive Mater*, 2022, 13:119-134.
- [14] Shafei AE, Ali MA, Ghanem HG, et al. Mesenchymal stem cell therapy: a promising cell-based therapy for treatment of myocardial infarction[J]. *J Gene Med*, 2017, 19(12):e2995.
- [15] Yan C, Wang X, Wang Q, et al. A novel conductive polypyrrole-chitosan hydrogel containing human endometrial mesenchymal stem cell-derived exosomes facilitated sustained release for cardiac repair[J]. *Adv Health Mater*, 2024, 13(10):e2304207.
- [16] 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):16234-16248.
- [17] Chen X, Zhu L, Wang X, et al. Insight into heart-tailored architectures of hydrogel to restore cardiac functions after myocardial infarction[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(1):57-81.
- [18] Wang W, Tan B, Chen J, et al. An injectable conductive hydrogel encapsulating plasmid DNA-eNOS and ADSCs for treating myocardial infarction [J]. *Biomaterials*, 2018, 160:69-81.
- [19] Shilo M, Baruch ES, Wertheim L, et al. Imageable AuNP-ECM hydrogel tissue implants for regenerative medicine[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(4):1298.
- [20] Zhao A, Wu J, Li SH, et al. Injectable conductive hydrogel can reduce pacing threshold and enhance efficacy of cardiac pacemaker[J]. *Theranostics*, 2021, 11(8):3948-3960.
- [21] Zhang D, Tu H, Wadman MC, et al. Substrates and potential therapeutics of ventricular arrhythmias in heart failure [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833:349-356.
- [22] Rodriguez-Rivera GJ, Post A, John M, et al. Injectable hydrogel electrodes as conduction highways to restore native pacing [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):64.
- [23] Lee M, Kim MC, Lee JY. Nanomaterial-based electrically conductive hydrogels for cardiac tissue repair[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17:6181-6200.
- [24] Song X, Zhang J, Shen S, et al. Cardiac-adaptive conductive hydrogel patch enabling construction of mechanical-electrical anisotropic microenvironment for heart repair[J]. *Research (Wash D C)*, 2023, 6:0161.
- [25] Shen S, Zhang J, Han Y, et al. A core-shell nanoreinforced ion-conductive implantable hydrogel bioelectronic patch with high sensitivity and bioactivity for real-time synchronous heart monitoring and repairing [J]. *Adv Health Mater*, 2023, 12(29):e2301990.
- [26] He Y, Li Q, Chen P, et al. A smart adhesive Janus hydrogel for non-invasive cardiac repair and tissue adhesion prevention [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):7666.
- [27] Lee M, Park J, Choe G, et al. A conductive and adhesive hydrogel composed of MXene nanoflakes as a paintable cardiac patch for infarcted heart repair[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(13):12290-12304.
- [28] Zhang J, Shen S, Lin R, et al. Highly stretchable and biocompatible wrinkled nanoclay-composite hydrogel with enhanced sensing capability for precise detection of myocardial infarction[J]. *Adv Mater*, 2023, 35(9):e2209497.
- [29] Wang H, Yi X, Liu T, et al. An integrally formed Janus hydrogel for robust wet-tissue adhesive and anti-postoperative adhesion [J]. *Adv Mater*, 2023, 35(23):e2300394.
- [30] Hou Y, Li Y, Li Y, et al. Tuning water-resistant networks in mussel-inspired hydrogels for robust wet tissue and bioelectronic adhesion[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(3):2745-2760.
- [31] Li XP, Qu KY, Zhou B, et al. Electrical stimulation of neonatal rat cardiomyocytes using conductive polydopamine-reduced graphene oxide-hybrid hydrogels for constructing cardiac microtissues [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021, 205:111844.
- [32] Xu D, Wang Y, Sun L, et al. Living anisotropic structural color hydrogels for cardiotoxicity screening[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(15):15180-15188.
- [33] Qiu D, Peng L, Ghista DN, et al. Left atrial remodeling mechanisms associated with atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Eng Technol*, 2021, 12(3):361-372.

收稿日期:2024-04-30