

生物材料治疗外周动脉疾病的研究进展

谭棋文 高山 周明浩 滕小梅

(苏州大学附属第一医院心脏大血管外科和心血管病研究所, 江苏 苏州 215006)

【摘要】 外周动脉疾病(PAD)的发病率逐年上升,成为公共卫生领域的重大挑战。目前,PAD的临床治疗方法主要包括药物和手术治疗,这两种方法各具优缺点,因此探索更为有效的治疗方法迫在眉睫。近年来,生物材料在治疗 PAD,尤其是下肢缺血性疾病的临床前试验中展现出良好的应用前景。这些生物材料不仅具有显著的组织保护作用 and 促进血管再生的效果,还具备优良的生物相容性、可控的药物释放特性以及良好的生物降解性。然而,这些材料在临床转化过程中仍面临着诸多挑战。本综述总结了近年来关于治疗 PAD 的生物材料的研究进展并探讨相关挑战。

【关键词】 外周动脉疾病;下肢缺血性疾病;生物材料

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.12.008

Biomaterials in the Treatment of Peripheral Artery Disease

TAN Qiwen, GAO Shan, ZHOU Minghao, TENG Xiaomei

(Department of Cardiovascular Surgery of The First Affiliated Hospital of Soochow University, Institute for Cardiovascular Science, Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, China)

【Abstract】 The incidence of peripheral artery disease (PAD) has been rising year by year, becoming a significant challenge in the field of public health. Currently, the clinical treatment methods for PAD mainly include pharmacological therapy and surgical intervention, both of which have their own advantages and disadvantages. Therefore, exploring more effective treatment options is imperative. In recent years, biomaterials have shown promising application prospects in preclinical trials for treating PAD, especially in ischemic disease of lower extremity. These biomaterials not only exhibit significant tissue protective effects and promote vascular regeneration but also possess excellent biocompatibility, controllable drug release characteristics, and good biodegradability. However, these materials still face numerous challenges during the clinical translation process. This review summarizes the recent research progress on biomaterials for the treatment of PAD and addresses associated challenges.

【Keywords】 Peripheral artery disease; Ischemic disease of lower extremity; Biomaterials

1 外周动脉疾病/下肢缺血性疾病概述

外周动脉疾病(peripheral artery disease, PAD)是指因外周动脉发生狭窄或阻塞,导致血流量减少,从而引发一系列症状和并发症的疾病。PAD 主要累及下肢动脉,可导致间歇性跛行、静息痛、皮肤溃疡等症状,严重时可引发下肢坏死。因此,下肢缺血性疾病成为 PAD 研究与治疗的重点^[1]。PAD 的发病率正逐年上升,预计到 2045 年,患者数量将增加 30%~50%^[2]。这一趋势与人口老龄化密切相关。目前, PAD 的主要治疗手段包括药物和手术治疗(见图 1)^[3]。但药物治疗多为间接手段,仅能缓解症状,无法直接恢复缺血血管的正常功能^[1,4]。手术治疗分为传统手术治疗和血管腔内治疗。传统手术通常伴随着较高的手术风险,并且更易引发各类术后并发

症^[5]。而血管腔内治疗操作难度较大,极度依赖术者的技术水平。因此,需要探索新的方法用于 PAD 的治疗。

2 用于治疗 PAD 的生物材料

生物医用材料是指为医学目的的人工合成并植入人体,用于疾病诊断或治疗的材料。在 PAD 的治疗中,生物材料的应用主要围绕两个核心问题:首先,如何优化可注射/可植入材料的再血管化功能,最大限度地缩短生物组织恢复血流灌注所需的时间,从而减少或避免因缺血导致的组织坏死;其次,如何应对从动物实验到临床应用转化的挑战,包括人体与实验动物在生理病理反应上的差异所导致的临床转化效果的不确定性,以及生物材料在实际生产过程中所面临的一系列难题。

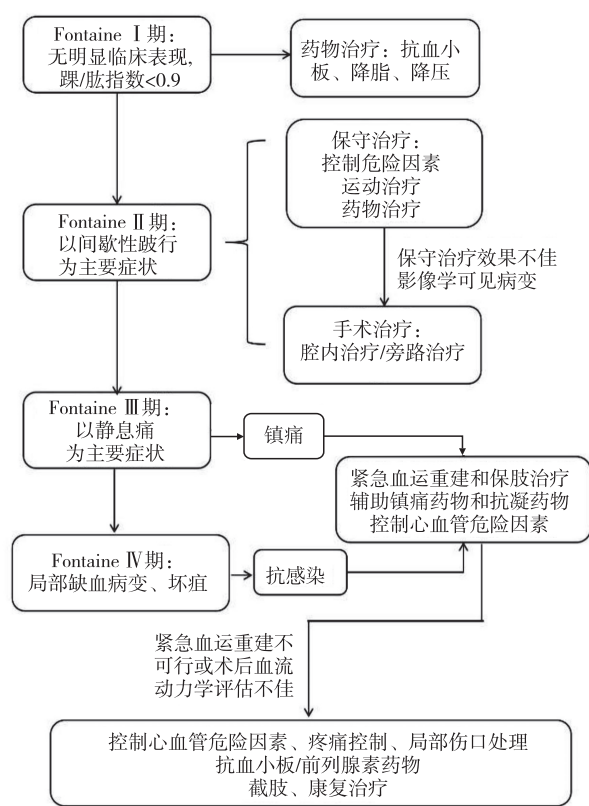


图 1 PAD“病程-分层”治疗示意图

目前,用于治疗 PAD 的生物材料包括水凝胶、外泌体、聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA] 纳米颗粒、肽纳米纤维、生物打印血管以及可降解镁基支架等。

2.1 水凝胶相关生物材料

水凝胶是亲水性聚合物所交联而成的三维网络,具有类似细胞外基质的结构,广泛用于模拟体内细胞和组织的微环境。水凝胶根据材质可以分为天然水凝胶(如海藻酸盐、明胶等)和合成水凝胶(如聚乙二醇等)^[6]。

水凝胶的网络结构有助于调控药物释放速率,从而延长药物的有效浓度维持时间^[7]。Yuan 等^[8]设计了一种海藻酸钠/硅酸钙/碳酸锶水凝胶,能够在 28 d 内缓慢释放 Sr^{2+} 和 SiO_3^{2-} 。在小鼠下肢缺血模型中,这种水凝胶表现出持续的治疗效果。

水凝胶为细胞提供了良好的生存环境。Serack 等^[9]将包括人脂肪干细胞(human adipose derived stem cell, hASC)在内的间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)放入甲基丙烯酰化乙二醇壳聚糖(methacrylated glycol chitosan, MGC)和甲基丙烯酰化透明质酸(methacrylated hyaluronic acid, MHA)的混合水凝胶中,利用 MSC 的促血管再生能力治疗小鼠肢体缺血。该研究表明,混合水凝胶中的 MGC 支持 MSC 在缺血组织中的存活和保留,使干细胞持续释放造血

生长因子、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等促血管新生物质。

PAD 可分为急性和慢性两种类型,其病理微环境存在显著差异。Zhang 等^[10]开发了一种具有 pH 值和温度双重响应性的注射型水凝胶,该水凝胶由聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烷嵌段共聚物、羟甲基纤维素,以及海藻酸钠构成,可用于封装褪黑素和载有二烯丙基三硫化物(diallyl trisulfide, DATS)的可生物降解中空介孔二氧化硅纳米颗粒(biodegradable hollow mesoporous silica nanoparticle, dHMSN)。在急性损伤期,由于乳酸过度积累和血流灌注减少,缺血部位的 pH 值和温度显著降低,此时水凝胶能够爆炸性释放褪黑素。在慢性修复期,缺血部位温度逐渐恢复,泊洛沙姆 407 可以自组装成微球,控制 DATS@ dHMSNs 的局部释放, DATS 缓慢释放并产生硫化氢,激活促分裂原活化的蛋白质激酶通路,上调 VEGF 的表达,最终实现长期促进血管生成的治疗效果。

用于治疗 PAD 的水凝胶相关材料通过延缓药物释放速率,并动态适应缺血微环境,促进再血管化。同时有相关研究^[11]表明,水凝胶具有出色的可控性和批次间一致性,便于临床转化生产。

2.2 外泌体相关生物材料

外泌体是细胞分泌的囊泡,可作用于其他细胞或外界环境。它们携带特定的蛋白质、脂质和遗传物质,可被邻近或远处的细胞主动摄取^[12]。外泌体具有来源获取方便、生物相容性好、易于工程化编辑等特点,已被广泛应用于多个系统的疾病相关药物或生物材料的研发。

Zhong 等^[13]通过缺氧条件(1% O_2)调节诱导多能干细胞衍生的 MSC,以增强其分泌的外泌体中的促血管生成因子和促肌生长因子含量,从而有效减轻炎症反应并改善糖尿病下肢缺血小鼠的血液灌注。Zhang 等^[14]建立过表达乙二醛酶-1(glyoxalase-1, GLO-1)的脂肪来源干细胞,其分泌的外泌体显著增强了内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成能力,在 2 型糖尿病小鼠肢体缺血模型中改善了血流灌注和肌肉结构完整性。Sun 等^[15]将 miRNA-367-3p 转染至骨髓 MSC,培养后提取该细胞分泌的外泌体并注入下肢缺血小鼠。结果显示,外泌体中携带的 miRNA-367-3p 通过下调 zeste 基因增强子同源物 2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)和上调细胞因子信号转导抑制因子 3(suppressor of cytokine signaling, SOCS3),显著降低了炎症因子水平和细胞焦亡相关蛋白表达,从而改善了组织损伤。

通过特殊设计的工程化外泌体可以装载特定的治疗物质,从而发挥治疗疾病的作用。同时针对

PAD,通过制造载有 miRNA 的外泌体,使其进入生物体后通过调控通路抑制炎症,具有较高的安全性,优化了再血管化的进程。见表 1。

表 1 水凝胶和外泌体相关生物材料的“生物材料-载荷-靶向-功效”一览表

生物材料	载荷	靶向	功效	临床进度	参考文献
海藻酸钠/硅酸钙/碳酸锶水凝胶	海藻酸钠/硅酸钙/碳酸锶	缺血区域的骨骼肌、毛细血管,炎症中的巨噬细胞	促进内皮细胞功能(增殖/迁移/成管),加速血流灌注恢复和组织结构重建	未开展临床试验	[8]
MGC、MHA	hASC	通过缺血部位注射体现靶向性	通过炎症调控与促血管生成双重作用,有效提升细胞存活率并改善缺血肢体血流灌注	未开展临床试验	[9]
聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物/羟甲基纤维素/海藻酸钠	DATS	dHMSN 的设计使其能够在含有谷胱甘肽的环境中释放 DATS,而谷胱甘肽在病灶区域通常浓度较高	增强抗氧化酶活性及促进细胞迁移和管腔形成,保护缺血组织并恢复血流灌注	未开展临床试验	[10]
明胶甲基丙烯酸酯/木质素/葛根素	木质素/葛根素	木质素/葛根素可能通过增强渗透与滞留效应在缺血组织或肿瘤组织中富集	葛根素促进内皮细胞增殖、迁移和管腔形成,联合木质素/葛根素水凝胶协同改善缺血组织血流灌注	未开展临床试验	[16]
海藻酸盐基胶原复合物/黏结蛋白聚糖-4 蛋白脂质体	黏结蛋白聚糖-4 蛋白脂质体和成纤维细胞生长因子-2/血小板源性生长因子-BB	利用黏结蛋白聚糖-4 的特异性结合能力,增强生长因子在缺血组织中的作用	激活成纤维细胞生长因子-2 信号转导途径以促进细胞增殖和迁移,促进血管再生,显著改善 PAD 缺血症状	未开展临床试验	[17]
含硒 PLGA-PEG-PLGA 水凝胶	亚硒酸钠、MSC	通过注射缺血部位体现靶向性	上调 MSC 中谷胱甘肽过氧化物酶 4 表达,增强细胞抗氧化防御,减轻炎症反应并促进组织再生与血流灌注恢复	未开展临床试验	[18]
卵磷脂/单双甘油酯/聚己内酯/泊洛沙姆 407 水凝胶	GM-CSF、VEGF	温度敏感性水凝胶实现局部靶向递送,顺序释放 GM-CSF 和 VEGF	通过双重机制减少瘢痕形成并促进血管生成:局部释放 GM-CSF 和 VEGF 协同增强血管新生能力	未开展临床试验	[19]
明胶/辣根过氧化物酶/酪氨酸酶/铜纳米颗粒	Cu ²⁺ 和 NO 供体(S-亚硝基谷胱甘肽和谷胱甘肽)	局部缺血组织释放 Cu ²⁺ 和 NO	促进细胞增殖迁移,诱导巨噬细胞向 M2 表型极化,双重机制促进血管生成和伤口愈合	未开展临床试验	[20]
海藻酸盐胶原复合物	血小板膜/内皮细胞外囊泡	通过注射缺血部位体现靶向性	调控巨噬细胞表型转换(降低 M1 型比例)及抗炎作用,实现血流灌注恢复与炎症微环境改善	未开展临床试验	[21]
MSC 源外泌体(加载氧纳米颗粒)	氧纳米颗粒	通过利用缺血靶向肽对血小板膜进行功能化处理,显著提升了材料对缺血区域的递送效率	通过提升细胞存活率、迁移率和肌管形成能力,加速血管和肌肉再生,缓解炎症反应,改善肢体功能	未开展临床试验	[13]
脂肪干细胞源外泌体	干扰小 RNA, 过表达 GLO-1	在脂质纳米颗粒表面引入精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽段,增强对肿瘤细胞的靶向能力	增强细胞的增殖、抗凋亡能力,减少细胞凋亡和炎症反应,促进缺血肢体的血流灌注,保护肌肉结构完整性	未开展临床试验	[14]
MSC 源外泌体	miRNA-367-3p	miRNA-367-3p 直接靶向 EZH2 的 3'-UTR,调节其表达,从而实现靶向治疗效果	抑制细胞焦亡和炎症反应并增强组织保护,通过 miRNA-367-3p 递送实现抗炎-促血管双效修复	未开展临床试验	[15]
内皮祖细胞来源外泌体	miRNA-17-5p	通过注射缺血部位体现靶向性	通过提高细胞存活率,促进血流灌注、血管新生和肌肉再生,并减少肌细胞凋亡	未开展临床试验	[22]

注:PEG,聚乙二醇;GM-CSF,粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子。

2.3 PLGA 纳米颗粒相关生物材料

PLGA 是一种可降解的功能高分子有机化合物, PLGA 纳米颗粒作为药物载体,其直径较小,具有靶向递送至内皮细胞、易于穿透血浆和线粒体等生物屏障的优势。

Wang 等^[23]开发了血小板膜包被的肝细胞生长因子-PLGA 纳米颗粒,这些纳米颗粒能够靶向运送至血管内皮,显著促进内皮细胞的增殖、迁移和成管能力,明显改善下肢缺血大鼠的血管新生,同时克服了肝细胞生长因子半衰期短的缺陷。Tsumaru 等^[24]的研究发现,负载 miRNA-126 的 PLGA 纳米颗粒能够在血管内皮处持续缓慢释放,下调 Sprouty 相关 EVH1 结构域蛋白 1 水平以激活 VEGF 信号转导途径,促进下肢缺血小鼠的血管新生。

PLGA 纳米颗粒目前已被广泛应用于各类疾病的生物材料研发^[25-28],有望在 PAD 相关生物材料的开发中发挥重要作用并转化进入临床。

2.4 肽纳米纤维相关生物材料

肽纳米纤维由氨基酸组成,具有优异的生物相容性和生物降解性。氨基酸侧链的不同性质为化学修饰和连接提供了多种选择,使形成的超分子纳米结构具有可调节的机械和物理化学性质^[29]。

Kumar 等^[30]合成了一种模仿 VEGF 的自组装多肽,称为 SLanc。该多肽能够自组装成纳米纤维水凝胶,并含有 VEGF 模拟序列,从而促进血管生成。在下肢缺血小鼠模型中,SLanc 有助于血流恢复和肌肉组织保护,使跑步耐力恢复到造模前水平;同时,该多肽含有基质金属蛋白酶-2 降解序列,可通过酶促降解减少在体内的残留,确保其安全性。Tongers 等^[31]开发了一种可注射的肽纳米纤维基质,该基质呈现来自纤连蛋白的整合素结合表位精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-丝氨酸序列,这种肽纳米纤维基质能够显著保护骨髓衍生促血管生成细胞免受 H_2O_2 诱导的凋亡,并促进血管生成。

肽纳米纤维相关材料能够通过模拟人体内促血管再生相关物质来治疗疾病。此外,这些材料凭借其卓越的安全性,在治疗高风险 PAD 患者(如患有多重疾病或高龄患者)方面显示出巨大的潜力,为其临床转化提供了可能性。

2.5 生物打印血管和可降解镁基支架

通过三维打印技术可以制备出人工血管,其血管壁厚度和长度便于控制,并且能够在体外进行内皮细胞的培养^[32-33]。Gao 等^[34]构建了一种由阿托伐他汀载体 PLGA 微球/血管组织来源细胞外基质/藻酸盐,以及内皮祖细胞组成的管状结构。在此过程中,采用同轴细胞

打印方法,该血管结构被移植到裸鼠后肢后,观察到下肢坏死的情况减少。四川蓝光英诺生物科技公司研发的干细胞三维生物打印产品 REVOVAS® 已进入四川大学华西医院的临床研究阶段(ChiCTR2100049901),有望在临床上实际应用。

镁基血管支架具有良好的生物相容性、可降解性和优良的生物力学性能^[35]。在一项前瞻性、多中心、随机对照研究^[36]中,研究人员比较了可吸收镁合金支架与经皮腔内血管成形术治疗膝下动脉病变的疗效差异。该研究结果显示,可吸收镁基支架手术组的成功率为 100%,显著高于单纯球囊扩张组的 96%。在术后 30 d 的安全性评估中,两组的主要不良事件(截肢/死亡)发生率无显著统计学差异。德国公司 Biotronik 自主研发的 Freesolve™ 膝下可吸收镁基支架已获得 FDA“突破性器械”认定,有望在临床上实际应用。

2.6 临床转化与挑战

生物材料从材料制备到市场准入需要经历动物验证、良好实验室规范(good laboratory practice, GLP)毒理实验和早期临床试验三个关键阶段。目前,在解决“可注射/可植入材料如何优化再血管化”这一核心问题上,大多数生物材料已展现出各自的优势,并开展了毒理实验。然而,针对动物-临床转化的早期临床研究和材料制造相关的研究仍较为有限。迄今为止,仅水凝胶、生物打印血管和可降解镁基支架被证实具有优异的生产可控性^[11,35-37],而其他生物材料在动物-临床转化方面面临的挑战尚未得到充分研究,这也导致其难以通过审核并进入市场。



图 2 生物材料转化路径图

3 总结与展望

近年来,生物材料在临床治疗中发挥着日益重要的作用。多项研究表明,用于治疗 PAD 的生物材料在临床前试验中展现出显著潜力。

用于研发治疗 PAD 的材料通常具备优异的生物

相容性,便于工程化编辑的特性以及良好的生物降解性能。动物模型实验^[7,38]进一步证实,这些材料在组织保护和血管再生方面具有显著效果。然而,诸多新兴生物材料制备工艺尚未应用于治疗 PAD 的生物材料研发中。例如,四维打印可变形支架相较于静态水凝胶,能够通过响应光等外界条件二次改变结构,主动适应体内的动态变化,从而有望解决植入材料与组织动态不匹配的问题^[39]。CRISPR-Cas9 修饰外泌体相较于单纯外泌体,能够高效、靶向地将基因编辑工具递送到特定细胞(如内皮细胞、干细胞),以重塑促血管化微环境,降低潜在免疫原性风险,提高靶向性和穿越屏障的能力^[40];磁响应 PLGA-Fe³⁺ 复合体相较于单纯 PLGA 微粒,可通过超声或磁共振进行显像,实现可视化治疗,突破临床瓶颈^[41]。未来生物材料设计应考虑这些新兴制备工艺,更高效地制备材料,更精准地调控缺血微环境,并突破各类临床瓶颈。

由于缺乏早期临床试验和材料制造相关研究,用于治疗 PAD 的生物材料大多仍处于实验室阶段,仅有生物打印血管和可降解镁基支架有现存的市场化产品。未来研究应着重推进这些生物材料的临床转化,以克服临床应用中的挑战,从而造福更多 PAD 患者。

参 考 文 献

- [1] Houghton JSM, Saratzis AN, Sayers RD, et al. New horizons in peripheral artery disease[J]. *Age Ageing*, 2024, 53(6):afae114.
- [2] Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010; a systematic review and analysis[J]. *Lancet*, 2013, 382(9901):1329-1340.
- [3] 汤芳, 罗明尧, 舒畅. 《2024 年 ESC 外周动脉和主动脉疾病管理指南》解读[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2025, 32(1):14-23.
- [4] Gomez-Sanchez CM, Conte MS. The importance of optimal medical therapy in patients undergoing lower extremity bypass[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2024, 39(5):451-456.
- [5] Abouzid MR, Vyas A, Kamel I, et al. Comparing the efficacy and safety of endovascular therapy versus surgical revascularization for critical limb-threatening ischemia; a systematic review and meta-analysis[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2025, 88:126-135.
- [6] Costa ALR, Willerth SM, de la Torre LG, et al. Trends in hydrogel-based encapsulation technologies for advanced cell therapies applied to limb ischemia[J]. *Mater Today Bio*, 2022, 13:100221.
- [7] Liu S, Yu JM, Gan YC, et al. Biomimetic natural biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine: new biosynthesis methods, recent advances, and emerging applications[J]. *Mil Med Res*, 2023, 10(1):16.
- [8] Yuan Y, Zhang Z, Mo F, et al. A biomaterial-based therapy for lower limb ischemia using Sr/Si bioactive hydrogel that inhibits skeletal muscle necrosis and enhances angiogenesis[J]. *Bioact Mater*, 2023, 26:264-278.
- [9] Serack FE, Fennell KA, Iliopoulos C, et al. Probing the effects of polysaccharide hydrogel composition on the viability and pro-angiogenic function of human adipose-derived stromal cells[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2025, 113(1):e37800.
- [10] Zhang T, Ouyang H, Liu S, et al. pH/Thermosensitive dual-responsive hydrogel based sequential delivery for site-specific acute limb ischemia treatment[J]. *J Mater Chem B*, 2022, 10(38):7836-7846.
- [11] Zhu M, Wang Y, Ferracci G, et al. Gelatin methacryloyl and its hydrogels with an exceptional degree of controllability and batch-to-batch consistency[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):6863.
- [12] Zhang Y, Liu Y, Liu H, et al. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential[J]. *Cell Biosci*, 2019, 9:19.
- [13] Zhong T, Gao N, Guan Y, et al. Co-delivery of bioengineered exosomes and oxygen for treating critical limb ischemia in diabetic mice[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(24):25157-25174.
- [14] Zhang X, Jiang Y, Huang Q, et al. Exosomes derived from adipose-derived stem cells overexpressing glyoxalase-1 protect endothelial cells and enhance angiogenesis in type 2 diabetic mice with limb ischemia[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):403.
- [15] Sun H, Wang J, Bi W, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-367-3p mitigates lower limb ischemia/reperfusion injury in mouse skeletal muscle via EZH2 targeting[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2024, 76(12):1634-1646.
- [16] Pan Y, Lin T, Shao L, et al. Lignin/puerarin nanoparticle-incorporated hydrogel improves angiogenesis through puerarin-induced autophagy activation[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18:5095-5117.
- [17] Sligar AD, Howe G, Goldman J, et al. Syndecan-4 proteoliposomes enhance revascularization in a rabbit hind limb ischemia model of peripheral ischemia[J]. *Acta Biomater*, 2023, 167:425-435.
- [18] Tian X, Yan X, Zang N, et al. Injectable thermosensitive selenium-containing hydrogel as mesenchymal stem cell carrier to improve treatment efficiency in limb ischemia[J]. *Mater Today Bio*, 2024, 25:100967.
- [19] Kinali H, Kalaycioglu GD, Boyacioglu O, et al. Clinic-oriented injectable smart material for the treatment of diabetic wounds: coordinating the release of GM-CSF and VEGF[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 276(Pt 1):133661.
- [20] Le Thi P, Tran DL, Park KM, et al. Biocatalytic nitric oxide generating hydrogels with enhanced anti-inflammatory, cell migration, and angiogenic capabilities for wound healing applications[J]. *J Mater Chem B*, 2024, 12(6):1538-1549.
- [21] Fang F, Yang H, Li C, et al. Injectable alginate-based hydrogels encapsulating engineered endothelial extracellular vesicles for the treatment of critical limb ischemia[J]. *Biomacromolecules*, 2024, 25(10):6656-6665.
- [22] Pan Q, Xu X, He W, et al. Enrichment of miR-17-5p enhances the protective effects of EPC-EXs on vascular and skeletal muscle injury in a diabetic hind limb ischemia model[J]. *Biol Res*, 2023, 56(1):16.
- [23] Wang P, Di X, Li F, et al. Platelet membrane-coated HGF-PLGA nanoparticles promote therapeutic angiogenesis and tissue perfusion recovery in ischemic hindlimbs[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2025, 8(1):399-409.
- [24] Tsumaru S, Masumoto H, Minakata K, et al. Therapeutic angiogenesis by local sustained release of microRNA-126 using poly lactic-co-glycolic acid nanoparticles in murine hindlimb ischemia[J]. *J Vasc Surg*, 2018, 68(4):1209-1215.
- [25] Udriște AS, Burdușel AC, Niculescu AG, et al. Organic nanoparticles in progressing cardiovascular disease treatment and diagnosis[J]. *Polymers*, 2024, 16(10):1421.
- [26] Yang C, Yang SS, Fang SM, et al. PLGA nanoparticles enhanced cardio-protection of scutellarin and paeoniflorin against isoproterenol-induced myocardial ischemia in rats[J]. *Int J Pharma*, 2023, 648:123567.
- [27] Esteruelas G, Etcheto M, Haro I, et al. Novel tissue-specific multifunctionalized nanotechnological platform encapsulating riluzole against motor neuron diseases[J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20:2273-2288.
- [28] Yan J, Huang L, Feng J, et al. The recent applications of PLGA-based nanostructures for ischemic stroke[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(9):2322.

- [29] Chen J, Zou X. Self-assemble peptide biomaterials and their biomedical applications[J]. *Bioactive Mater*, 2019, 4:120-131.
- [30] Kumar VA, Liu Q, Wickremasinghe NC, et al. Treatment of hind limb ischemia using angiogenic peptide nanofibers[J]. *Biomaterials*, 2016, 98:113-119.
- [31] Tongers J, Webber MJ, Vaughan EE, et al. Enhanced potency of cell-based therapy for ischemic tissue repair using an injectable bioactive epitope presenting nanofiber support matrix[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 74:231-239.
- [32] Yang L, Shridhar SV, Gerwitz M, et al. An in vitro vascular chip using 3D printing-enabled hydrogel casting[J]. *Biofabrication*, 2016, 8(3):035015.
- [33] Pinnock CB, Meier EM, Joshi NN, et al. Customizable engineered blood vessels using 3D printed inserts[J]. *Methods*, 2016, 99:20-27.
- [34] Gao G, Lee JH, Jang J, et al. Tissue engineered bio-blood-vessels constructed using a tissue-specific bioink and 3D coaxial cell printing technique: a novel therapy for ischemic disease[J]. *Adv Funct Mater*, 2017, 27(33):1700798.
- [35] Niu J, Huang H, Pei J. Research and development strategy for biodegradable magnesium-based vascular stents: a review[J]. *Biomater Transl*, 2021, 2(3):236-247.
- [36] Bosiers M, Peeters P, D'archambeau O, et al. AMS INSIGHT—Absorbable metal stent implantation for treatment of below-the-knee critical limb ischemia: 6-month analysis[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2009, 32(3):424-435.
- [37] Wang Y, Wang X, Chen J, et al. Stem-cell-based small-diameter blood vessels with 3D printing[J]. *Small Sci*, 2024, 4(11):2400261.
- [38] Zhong L, Tan X, Yang W, et al. Bioactive matters based on natural product for cardiovascular diseases[J]. *Smart Mater Med*, 2024, 5(4):542-565.
- [39] Wang Q, Zhang Y, Shao F, et al. Bio-inspired design of 4D-printed scaffolds capable of programmable multi-step transformations toward vascular reconstruction[J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34(45):2407592.
- [40] Aslan C, Zolbanin NM, Faraji F, et al. Exosomes for CRISPR-Cas9 delivery: the cutting edge in genome editing[J]. *Mol Biotechnol*, 2024, 66(11):3092-3116.
- [41] Xu SJ, Yang F, Zhou X, et al. Uniform PEGylated PLGA microcapsules with embedded Fe₃O₄ nanoparticles for US/MR dual-modality imaging[J]. *Acs Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(36):20460-20468.

收稿日期:2025-02-21

(上接第 1089 页)

- [24] Cai X, Shen Y, Yang Y, et al. Renal denervation by noninvasive stereotactic radiotherapy induces persistent reduction of sympathetic activity in a hypertensive swine model[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(16):e020068.
- [25] Zhu ZW, Li XP, Gao YW, et al. [Safety and feasibility of stereotactic radiation therapy on porcine ventricular septum: a preliminary study][J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2022, 50(9):907-912.
- [26] Li X, Zhu Z, Liu J, et al. Septal radioablation therapy for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: first-in-human study[J]. *Eur Heart J Open*, 2023, 3(3):oead052.
- [27] 李慧洋, 吴俊勃, 周鹏, 等. 立体定向射波刀放射治疗肥厚型心肌病的基础研究及临床探索[J]. *复旦学报(医学版)*, 2022, 49(3):360-368, 383.
- [28] Bonomo P, Cipressi S, Desideri I, et al. Stereotactic body radiotherapy with CyberKnife for cardiac malignancies[J]. *Tumori*, 2015, 101(3):294-297.
- [29] Stergioula A, Pantelis E. Treatment of a primary cardiac angiosarcoma with stereotactic body radiation therapy[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2023, 72:70-71.
- [30] Dhar A, Donovan E, Leong D, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for a patient with a myocardial metastasis: a case report[J]. *Curr Oncol*, 2021, 28(1):390-395.

收稿日期:2025-06-05