

无机生物活性材料调控心肌再生的研究进展

罗晓民¹, 乔志龙¹, 刘颖¹, 杨晨³, 常江^{2,3}

(1. 陕西科技大学 轻工科学与工程学院, 生物质与功能材料研究所, 西安 710021; 2. 中国科学院 上海硅酸盐研究所, 关键陶瓷材料全国重点实验室, 上海 200050; 3. 国科温州研究院 浙江省组织修复材料工程研究中心, 温州 325000)

摘要: 心血管疾病是全球人类死亡的主要原因, 其中心肌梗死(Myocardial infarction, MI)对人类生命健康的威胁更为严重。但目前可用的药物和手术干预治疗几乎均为姑息性措施, 并未从根本上解决心肌梗死造成的心肌细胞死亡问题。而近年来的再生医学生物材料研究有望提供新的解决方案。无机生物活性材料可在体内与细胞和组织相互作用并激活细胞, 从而有效调控组织再生和损伤修复, 因此在再生医学和组织工程领域引起广泛关注。其中以硅酸盐为代表的硅基生物材料(如生物陶瓷、生物玻璃等)、碳基纳米材料、金属氧化物等在促进心肌修复和再生方面显示出巨大的应用前景。本文重点介绍了无机生物活性材料在心肌再生和修复领域的最新研究进展, 概述了其材料类型和作用机制, 最后探讨了无机生物活性材料在临床转化过程中面临的挑战, 并展望了其未来的发展前景。

关键词: 无机生物活性材料; 心肌再生; 金属氧化物; 碳基材料; 硅酸盐生物材料; 综述

中图分类号: TQ174 文献标志码: A 文章编号: 1000-324X(2025)08-0871-17

Inorganic Bioactive Materials Regulating Myocardial Regeneration

LUO Xiaomin¹, QIAO Zhilong¹, LIU Ying¹, YANG Chen³, CHANG Jiang^{2,3}

(1. Institute of Biomass & Functional Materials, College of Bioresources Chemical and Materials Engineering, Shaanxi University of Science & Technology, Xi'an 710021, China; 2. State Key Laboratory of High performance Ceramics, Shanghai Institute of Ceramics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, China; 3. Zhejiang Engineering Research Center for Tissue Repair Materials, Wenzhou Institute, University of Chinese Academy of Sciences, Wenzhou 325000, China)

Abstract: Cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide, with myocardial infarction (MI) being a serious threat to human health and life. Current pharmacological and surgical interventions primarily serve as palliative measures, failing to address the root cause of cardiomyocyte death post-MI. Recent advances in regenerative biomedical materials, however, offer promising solutions. Inorganic bioactive materials, capable of interacting with cells and tissues to activate cellular responses and modulate tissue regeneration, have garnered significant attention in regenerative medicine and tissue engineering. Silicate-based biomaterials (*e.g.*, bioceramics, bioactive glasses), carbon-based nanomaterials, and metal oxides exhibit remarkable potential in promoting myocardial repair and regeneration. This review highlights the latest progress in inorganic bioactive materials for myocardial regeneration

收稿日期: 2025-01-08; 收到修改稿日期: 2025-02-18; 网络出版日期: 2025-05-22

基金项目: 国家自然科学基金(22278259); 国科温州研究院启动项目(WIUCASQD2020013, WIUCASQD2021030)

National Natural Science Foundation of China (22278259); Seed Grants from the Wenzhou Institute, University of Chinese Academy of Sciences (WIUCASQD2020013, WIUCASQD2021030)

作者简介: 罗晓民(1966-), 女, 教授. E-mail: luoxiaomin@sust.edu.cn

LUO Xiaomin (1966-), female, professor. E-mail: luoxiaomin@sust.edu.cn

通信作者: 常江, 研究员. E-mail: jchang@mail.sic.ac.cn

CHANG Jiang, professor. E-mail: jchang@mail.sic.ac.cn

and repair, elucidates their material categories and mechanisms of action, and discusses current challenges in clinical translation, while providing insights into future research directions.

Key words: inorganic bioactive material; myocardial regeneration; metal oxide; carbon-based material; silicate biomaterial; review

心血管疾病严重威胁着人类的健康,是世界范围内占据死亡率首位的疾病,特别是 MI 因其高发病率和致死率,已成为威胁人类健康的重大疾病之一^[1]。MI 是由冠状动脉突然闭塞导致血流中断,使心脏缺血、缺氧,从而引起心脏组织缺血性坏死的一种高危疾病^[2]。一般来说,机体组织发生损伤会引发细胞增殖以修复损伤,但哺乳动物的心肌细胞(Cardiomyocytes, CMs)数量在出生时就已确定,成年 CMs 作为终末分化细胞,增殖及再生能力有限,一旦心肌发生损伤便无法靠自身的 CMs 进行修复,这也是心脏病致死率高的重要原因之一^[3]。目前在临床实践中采用药物治疗^[4]、冠状动脉疏通^[5]和支架植入^[6]等手段来恢复患者梗死区的血液供应,从而尽可能恢复心脏功能以确保患者的生命安全。但 MI 早期缺血导致 CMs 不可逆损伤,即使在恢复血液供应后,受损的心肌也可能因积累的坏死因子而持续死亡,从而引起梗死范围扩大,导致多数患者发展为心力衰竭^[7]。因此,寻找有效途径以挽救 CMs、保留心肌功能,探索再灌注后有效修复策略,对治疗 MI 具有重要意义。

心肌再生是一个复杂而又协调的生物学过程,包含多个重要阶段。首先,CMs 迁移是关键步骤之一,需要细胞在受损区域内定向移动,以修补损伤部位^[8]。其次,细胞外基质替代是另一重要方面,涉及新细胞外基质的生成和整合,以支持和促进心肌组织重建^[9]。常见的心肌再生研究策略已取得一定成功,利用心肌补片^[10]、可注射水凝胶^[11]、细胞移植^[12]和外泌体^[13]等治疗策略在调控心肌再生和恢复心脏功能方面已得到实验验证,而生物活性材料在上述治疗策略中发挥着重要作用。

生物活性材料是一类可在体内诱导生物反应或调节生物功能的特殊生物材料,可产生比传统惰性生物材料更好的疗效。无机生物材料是生物材料的重要组成部分,在组织修复领域有着广泛应用。通常,根据是否能主动刺激组织再生,将无机生物材料分为惰性无机材料和生物活性无机材料两大类^[14]。惰性无机材料主要是指化学性质稳定,几乎不与机体组织发生化学反应的生物材料。其中主要包括氧化铝生物陶瓷^[15]、氧化锆生物陶瓷^[16]、玻璃

陶瓷^[17]和医用碳素材料^[18]等。这类材料具有稳定的化学性质,能够耐受体液腐蚀,并安全长久地在体内驻留。但由于其植入患者体内后主要靠新生组织生长形成机械嵌合的被动特性,随着植入时间延长,难免会发生松动甚至脱落而造成手术失败,因而这类材料的使用范围大大受限^[19]。与惰性无机材料不同,生物活性无机材料能够主动刺激机体,促进受损组织或器官完成修复。生物活性无机材料主要包括磷酸钙、羟基磷灰石、碳酸磷灰石和磷酸三钙等钙-磷基生物陶瓷^[20]、硅酸钙、镁黄长石、钙硅锆石、透辉石等钙-硅基生物陶瓷^[21]和硅酸盐生物活性玻璃^[17]。此外,具有导电特性的碳纳米管、石墨烯等碳基生物材料^[22]和部分具有生物催化活性的金属氧化物^[23]等也具有调控心肌组织和细胞的生物活性。近年来越来越多的研究显示以硅酸盐为代表的生物活性材料在刺激细胞增殖、迁移^[24]、分化^[25]和成血管^[26]等多种细胞行为方面具有很好的生物活性,在心肌损伤修复中显示出良好的应用前景。因此,本文从不同类型生物活性无机材料在调控心肌再生中的应用、生物调控作用与调控机制等几个方面综述了该研究方向的最新进展,并探讨了其临床应用面临的挑战与前景,以期为进一步发展新型心脏损伤修复和疾病治疗提供新的思路和方法。

1 无机生物活性材料类型与应用形式

1.1 复合材料

将金属材料 and 有机高分子材料等其他材料与生物活性无机材料复合,综合各种材料的优势,可以制备出多功能复合材料,从而更好地满足调控心肌再生的需求。这些复合生物材料的应用形式多种多样,有复合支架、复合微球、复合水凝胶和复合膜等。本文主要介绍以复合材料制备的复合支架、复合微球和复合水凝胶在调控心肌再生中的应用。表 1 列出了几种常用于心肌再生的生物活性复合材料及作用机理^[27-31]。

1.1.1 复合支架

复合支架由几种不同材料通过特定的方法复合

表 1 无机生物活性复合材料在调控心肌再生中的作用机理^[27-31]

Composite material	Main composition	Biological mechanism	Ref.
Composite scaffold	Cellulose nanofibrils, sulfonated carbon nanotubes (SCNTs)	Endowing hydrogels with superior mechanical performance and conductivity, thus providing a favorable environment for normal intercellular communication of myocardial tissue; Inducing more expression of connexin 43 (Cx-43) protein around the cell nucleus and promoting proliferation and maturity of myocardial cells	[27]
Composite scaffold	Au, CO, chitosan (CS)	Increasing Cx-43 content and improving conduction velocity and contractility of the infarct area	[28]
Composite microsphere	Poly-L-lactic acid, hydroxyapatite (HAP)	Improving cell adhesion to microspheres; Inhibiting inflammation and promoting angiogenesis	[29]
Composite hydrogel	Mesoporous silica, puerarin, CS	Inhibiting M1-type polarization of macrophages and production of pro-inflammatory factors; Promoting formation of tubular network structure of human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) <i>in vitro</i> by its released silicon ions	[30]
Composite hydrogel	Methacrylated gelatin (GelMA), carbon nanotubes (CNTs)	Inducing orientation of cardiomyocytes and facilitating their synchronous activity by favorable electrical conductivity	[31]

制备而成, 以更好地满足支架材料对强度、降解性以及生物诱导活性的需求^[14]。例如, Sun 等^[27]利用纳米纤维素结合磺化碳纳米管, 成功构建了具有优异电导率和机械性能的组织工程支架, 其可以显著增强间隙连接(Connexin 43, Cx-43)蛋白表达, 促进 CMs 增殖与成熟。Saravanan 等^[28]通过将氧化石墨烯(GO)和金纳米片加入壳聚糖(Chitosan, CS)中, 制备了一种导电且可生物降解的支架(图 1)。该复合支架可通过提高梗死区的信号传导速度和收缩力, 显著改善大鼠心肌梗死后的心脏功能。Meng 等^[32]利用聚乳酸、明胶和碳纤维成功制备了具有优异电导率和高杨氏模量的复合支架。研究发现该支架能增强 CMs 与血管内皮细胞之间的相互作用, 促进 CMs

成熟和成血管。

以上结果证实, 在心肌梗死心脏中植入复合支架, 一方面既可以利用无机材料的优势(如导电特性)改善心脏电信号传导和细胞间通讯, 又有利于心室功能恢复; 另一方面, 可通过可控的力学性能与结构支持, 模拟心肌组织的弹性模量, 为梗死心区提供物理支撑而防止心室重构。但仍需注意复合支架中无机材料与天然心肌存在差异, 应避免无机材料加入量过多导致支架植入后引发长期心脏应力集中, 影响心脏收缩功能。

1.1.2 复合微球

复合微球是一种具有球体结构、能扩增和运输细胞的组织工程材料^[29]。与传统二维培养方法相比,

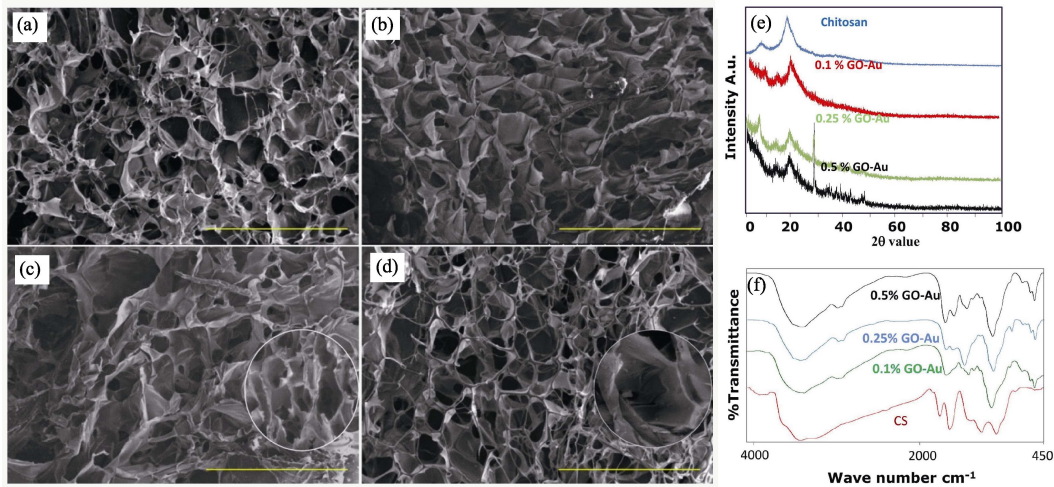


图 1 GO-Au/CS 复合支架的物理化学结构表征^[28]

Fig. 1 Physicochemical characterization of GO-Au/CS composite scaffolds^[28]
(a-d) SEM images of (a) CS, (b) CS/0.1% GO-Au, (c) CS/0.25% GO-Au, and (d) CS/0.5% GO-Au (scale bar is 500 μm);
(e) XRD patterns and (f) FT-IR spectra of composite scaffolds at different concentrations

复合微球可在体外高效扩增细胞;与传统支架材料相比,复合微球可通过注射将目标物输送到需要修复的组织处,植入过程简单方便^[14]。复合微球载体能够突破单一材料的限制,从而更好地满足生物活性无机材料在调控心肌再生方面的应用。Chen 等^[33]利用原位生长法将 Fe_3O_4 复合在多孔二氧化硅的孔壁上,制备了具有磁性的复合微球(图 2)。该磁性复合微球在大鼠心脏缺血/再灌注模型中,能通过标记干细胞来提高其存活率并改变细胞因子水平,最终成功增强了干细胞疗法的疗效。Han 等^[34]设计并制备了一种载有三七皂甙 R1、抗体 CD11b 的介孔二氧化硅纳米复合微球。该微球具有无创、可精确靶向递送治疗药物到心脏的优势。

1.1.3 复合水凝胶

水凝胶具有高含水量的三维网络结构,是一种可以模拟天然细胞外基质的材料,在软组织修复中应用广泛^[14]。其特有的三维结构,可为细胞增殖、黏附提供良好的支撑,亦可充当细胞和药物的载体^[35]。同时,针对软组织的不同需求,可设计不同功能的高分子水凝胶,并在其结构中引入无机颗粒,构建复合水凝胶,实现材料性能优势互补和多功能化,进而拓展生物活性无机材料的潜在应用领域。

天然高分子水凝胶因其优异的生物降解性、相容性和与天然组织相似的结构,而被广泛用作复合水凝胶的基材。目前,已有多种类型的天然或合成聚合物被用来与生物活性无机材料复合,制备用于调控心肌再生的复合水凝胶。Feng 等^[30]制备了基于葛根素、CS、介孔二氧化硅的复合可注射水凝胶用于心肌修复。从复合水凝胶中降解的葛根素通过

抑制 M1 型巨噬细胞极化和促炎因子表达来调节炎症反应;同时,复合水凝胶释放的硅离子增强了人脐静脉内皮细胞(Human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)的活力、迁移和成血管基因表达,促进了心肌梗死区域血管再生。此外,人工合成的聚合物由于其可控的结构和化学特性也成为另一种有吸引力的水凝胶材料。Sun 等^[31]利用甲基丙烯酸酯化明胶作为复合水凝胶的基材,并在其中间层引入平行排列的碳纳米管,成功制备了心肌补片。碳纳米管层不仅成功诱导了 CMs 的取向和收缩同步性,而且还通过良好的导电性促进了它们的同步性,使这些细胞在体内与心脏中保持协同作用。与此同时,心肌补片黏附在受伤部位并释放出封装的蛋白质药物,协同促进心肌再生和功能恢复。以上研究充分结合了无机生物材料与其他材料的优势,为获得治疗效果更佳、应用范围更广的调控心肌再生材料提供了新思路。

锶(Sr)是人体必需的微量元素之一,无机生物活性材料溶解出的 Sr 离子除了能刺激内皮细胞增殖和成血管相关基因表达,促进成血管外,还能缓解血压升高,减少血压波动,延缓动脉粥样硬化斑块形成。Lin 等^[36]发现掺 Sr 的 CaSiO_3 生物陶瓷支架浸提液能够促进内皮细胞增殖和成血管基因表达,进而促进血管网状结构形成。Mao 等^[37]发现, Sr 还能促进骨质疏松骨来源的骨髓间充质干细胞表达成血管相关基因,进而促进成血管。基于这些前期发现, Xing 等^[38]将含有碳酸锶的无机材料与白蛋白复合制备了可注射复合水凝胶,将其注射到小鼠梗死心肌中可显著减轻心肌缺血/再灌注诱导的心脏功能恶化和瘢痕形成,并能促进血管新生和抑制 CMs 凋亡。

1.2 基于无机生物活性材料的离子溶液制剂

一般无机生物材料都是以固态形式应用,不过许多生物活性无机材料是可降解的,当其与体液或者其它水溶液接触后即可缓慢微量溶解,释放许多活性离子^[39-40]。以硅酸盐生物活性材料为例,该材料不仅可以溶出硅酸根离子,根据其组成不同,还可以溶出相关金属离子,如钙、镁、锌、锶、铜等。研究发现,这些活性离子及其组合有可能具有独特的生物活性,包括成血管、抑制 CMs 凋亡等。其中硅酸根(或偏硅酸根)离子能促进内皮细胞增殖和成血管相关基因表达,在促进血管再生和保护新血管方面具有重要作用。基于这些发现, Yi 等^[39]开创性地提出了一个治疗心肌梗死的新策略——“离子疗法”(图 3),他们采用硅酸钙制备离子溶液制剂,

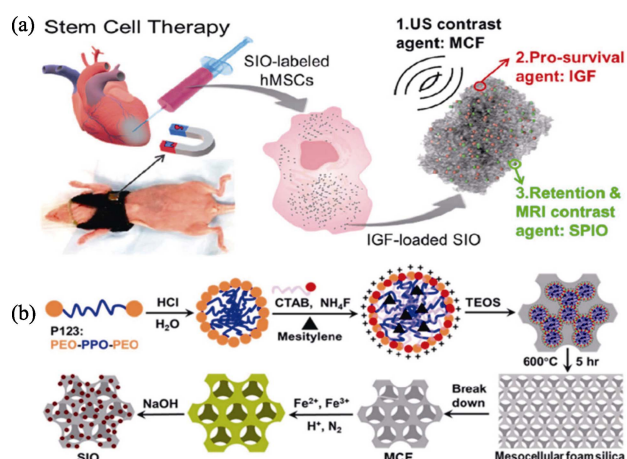
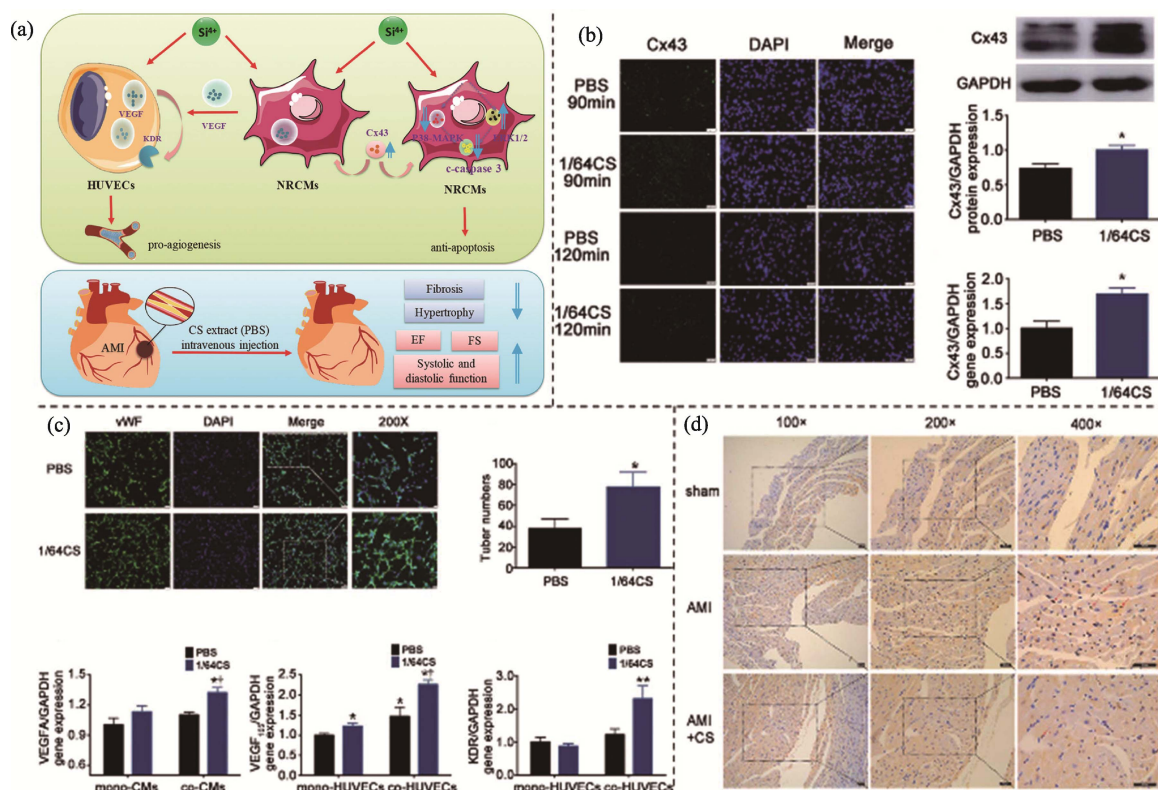


图 2 $\text{SiO}_2\text{-Fe}_3\text{O}_4$ 复合微球的制备及应用示意图^[33]

Fig. 2 Schematic diagrams on preparation and application of $\text{SiO}_2\text{-Fe}_3\text{O}_4$ composite microspheres^[33]

(a) Schematic of treatment with $\text{SiO}_2\text{-Fe}_3\text{O}_4$ composite microspheres;
(b) Schematic synthesis of composite microspheres

图 3 离子疗法治疗心肌梗死的效果及机制^[39]Fig. 3 Overall effects and mechanism of ion therapy on MI treatment^[39]

(a) Mechanism of ion therapy; (b) Effect of silicon-enriched ion extract on the expression of gap junction associated Cx-43 in NRCMs under glucose/oxygen deprived conditions *in vitro*; (c) Effect of silicon-enriched ion extract on VEGF-mediated angiogenesis of NRCMs and HUVECs co-cultures under glucose/oxygen deprived conditions *in vitro*; (d) Effect of ion therapy on cardiac apoptosis *in vivo* post-MI. NRCMs: neonatal rat cardiomyocytes; VEGF: vascular endothelial growth factor

通过静脉注射治疗心梗。考虑到绝大多数硅酸盐材料在水溶液中具有难溶和微溶特性, 采取用水浸提特定组分的硅酸盐无机材料的方式, 可以获得只含有特定金属阳离子与硅酸根阴离子的离子溶液制剂, 避免了采用其它易溶盐配制时可能引入的其它不必要阴离子。实验结果证实, 静脉注射硅酸钙离子溶液一方面可以激活 CMs, 另一方面可以刺激血管生成, 抑制 CMs 凋亡和心肌坏死并重建心肌血液供应, 从而明显改善心梗后的心脏功能。该研究首次证明了静脉注射来源于硅酸盐陶瓷的活性离子溶液可通过调节细胞行为和血管生成, 达到治疗心梗的目的。

1.3 无机纳米颗粒作为药物载体

无机纳米颗粒可作为药物递送的载体, 以最大限度减少副作用、增强药物的稳定性以及调控递送和释放速率。目前关于纳米颗粒应用于调控心肌再生的研究较多, 包括脂质纳米颗粒、聚合物纳米颗粒、胶束、外泌体和无机纳米颗粒, 但不同材料制成的纳米颗粒显示出相似的体内代谢动力学特性和对梗死心脏的保护作用^[41]。本节主要讨论无机生物活性纳米颗粒作为药物载体在心肌修复领域的应用。由于无机材料来源广泛、功能丰富多样、生物

相容性好以及潜在的靶向递送和可控释放携带药物等特性而成为心脏靶向药物递送的理想选择。许多无机纳米颗粒材料, 例如二氧化硅、含铁氧化物等已被合成用于药物递送^[42]。

Liu 等^[43]采用介孔二氧化硅纳米颗粒(Mesoporous silica nanoparticle, MSN)负载槲皮素, 成功解决了槲皮素水溶性差的问题, 通过激活 Janus 激酶 2/STAT3 通路显著抑制了细胞凋亡和氧化应激, 最终成功改善了心室重塑并促进了心脏功能的恢复。Ferreira 等^[44]合成了载有心房脑利钠肽(Atrial brain natriuretic peptide, ANP)的多孔硅纳米颗粒(图 4), 以靶向 CMs 和心脏成纤维细胞中的特定 ANP 受体。研究发现, 在静脉注射纳米载药制剂后, 目标药物基本在受损心脏区积累, 成功实现了靶向给药, 使药物仅在心肌内发挥生物效应。另一项研究中, Qi 等^[45]将多孔硅纳米颗粒负载细胞穿透肽 Wnt3a 蛋白, 与干细胞治疗相结合, 提高了抗氧化应激活性和干细胞移植存活率, 从而提升了干细胞治疗心肌梗死的疗效。Galagudza 等^[46]设计了一种载有腺苷的二氧化硅纳米颗粒, 用于将腺苷递送到缺血再灌注的心脏组织。相比于游离腺苷给药, 该方法恢复血压的

效果更好,更易达到治疗目的。

氧化铁纳米颗粒也是常见的无机生物活性纳米材料之一,具有良好的生物相容性和低毒性^[23],易与聚乙二醇(Polyethylene glycol, PEG)^[47]或活性小肽^[48]等复合应用。优异的顺磁性使氧化铁纳米颗粒能够通过磁场定向递送药物、外泌体和干细胞,使其广泛用于心血管领域。Liu 等^[47]设计了以 Fe₃O₄ 为核心、PEG 修饰二氧化硅为壳的抗体偶联磁性纳米颗粒。PEG 与外泌体或受伤 CMs 的两种抗体偶联,在抗体和磁场作用下,可以将外泌体从外周循环募集到梗死的心肌并发挥其治疗效果,最终显著减小心肌梗死面积,改善左心室射血分数(EF)和血管生成。

以上利用无机纳米颗粒材料的靶向载药体系,在其基础材料或修饰后材料上负载治疗药物后,可有效改善药物的治疗效果,与散装药物相比,无机

纳米颗粒具有更高的比表面积,有助于药物、生物活性分子和各种因子递送,从而有效摄取细胞而达到高效治疗的目的。表 2 汇总了几种常见纳米颗粒在调控心肌再生中的作用机理^[26, 43-45]。

2 调控心肌再生的作用及其机制

2.1 金属氧化物

金属离子在自然界中广泛存在,也是参与生命活动各种化学反应的重要生物活性物质。通常发生心血管疾病后,心脏功能异常导致生理过程紊乱,机体内原有的金属离子平衡态被打破。因此,通过补充外源性金属离子使之恢复平衡,可作为一种心血管疾病的重要潜在治疗方式^[49]。无机生物材料(包括金属氧化物)都含有金属离子,有可能通过缓慢

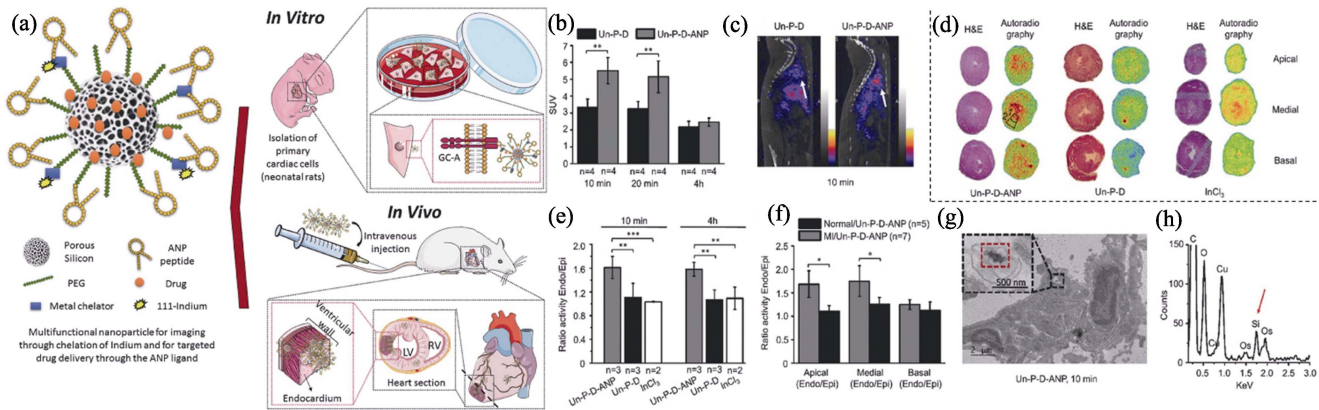


图 4 多孔硅纳米颗粒的成分结构及其对心肌梗死的治疗效果^[44]

Fig. 4 Component of the PSi NP and its therapeutic effect on MI^[44]

(a) Schematic components of the PSi NP and overview of studies conducted *in vitro* and *in vivo*; (b) Single-photon emission computed tomography (SPECT/CT) image quantification of the standardized uptake values in the rat heart at different time after intravenous (i.v.) administration of NPs; (c) SPECT/CT images showing the biodistribution of the nanoparticles at 10 min after i.v. administration; (d) H&E stainings and autoradiograms of apical, basal, and medial rat heart sections; (e) Autoradiographic quantification of radioactivity in the endocardium (Endo) and epicardium (Epi) for Un-P-D-ANP and Un-P-D NPs; (f) Autoradiographic quantification of radioactivity in the Endo and Epi regions of the heart in the apical, medial, and basal sections in isoprenaline-induced MI and normal rat groups; (g) TEM image of Un-P-D-ANP NPs in the NP Endo region of a heart section; (h) Elemental composition of the selected area by EDX analysis showing the presence of the Si element. PSi, NP, Un-P-D-ANP, and Un-P-D denote porous silicon, nanoparticle, undecylenic acid-porous silicon-atrial natriuretic peptide, and undecylenic acid-porous silicon, respectively

表 2 无机生物活性纳米颗粒材料在调控心肌再生中的作用机理^[26, 43-45]

Table 2 Mechanisms of inorganic bioactive nanoparticle materials in regulating myocardial regeneration^[26, 43-45]

Nanocarrier	Loading	Biological mechanism	Ref.
MSN	miRNA	Inhibiting inflammatory response by inhibiting polarization of M1 macrophage within infarcted myocardium, delivering microRNA-21-5p to endothelial cells, and markedly promoting local neovascularization and rescuing at-risk cardiomyocytes	[26]
MSN	Quercetin	Effectively inhibiting cell apoptosis and oxidative stress, reducing myocardial infarction size, improving ventricular remodeling and cardiac function-related biochemical indexes, and promoting recovery of cardiac blood flow	[43]
Porous silicon (PSi)	ANP	Improving colloidal stability, enhancing cellular interactions with cardiomyocytes and nonmyocytes, and attenuating hypertrophic signaling in the endocardium	[44]
PSi	Wnt3a protein	Prolonging Wnt3a release, and increasing antioxidative stress activity in labeled mesenchymal stem cells, highly beneficial for cell protection in stem cell therapy for MI	[45]

释放产生治疗效果。与其他治疗药物相比, 金属氧化物具有优异的稳定性及多样化的药物递送策略^[50]。此外, 金属离子还可形成催化剂, 深度参与机体的代谢反应。近期关于金属氧化物纳米酶的研究发现, 通过模拟天然酶的核心功能, 同时提高其稳定性和增加活性位点, 金属氧化物在心肌再生领域有重要的应用价值^[51]。金属氧化物在治疗心血管疾病中的作用主要体现在三个方面: (1)保护细胞免受氧化应激; (2)诱导血管生成; (3)调控离子通道开关。不同金属氧化物种类及其作用机制如表 3 所示^[52-57]。

2.1.1 氧化铁

氧化铁(包括 Fe₂O₃、Fe₃O₄)在治疗心肌梗死方面有潜在的应用。一方面它可以通过功能化制备具有治疗作用的复合材料; 另一方面, 氧化铁纳米颗粒本身还可以作为药物递送系统, 结合特异性蛋白(如抗体)或通过外部磁场引导实现定向药物递送^[58]。

心肌损伤通常是由血液流通受阻引起, 同时还会伴随心肌缺氧, 进而引发心血管疾病甚至心肌梗死。Xiong 等^[52]研究表明, 氧化铁纳米颗粒能够保护心脏免受缺血性损伤。该团队制备了具有二巯基丁二酸(DMSA)涂层的氧化铁纳米颗粒, 发现这种纳米颗粒可有效抑制钙内流, 并通过减少产生的活性氧(ROS)来减轻膜脂质的过氧化损伤。此外, 这些纳米颗粒能够提高 S-亚硝基硫醇的水平, 参与 NO 介导的对心脏缺血和再灌注损伤的保护作用。

另外, 一些研究者还利用氧化铁纳米颗粒特有的磁性, 通过涂层修饰或负载细胞, 以保护和改善心脏功能^[53, 59-60]。Naseroleslami 等^[53]首先采用 PEG 作为超顺磁性氧化铁纳米颗粒(SPION)的涂层, 以避免 SPION 积累并提高其稳定性。其次利用 SPION 标记间充质干细胞(MSCs), 在外加磁场的作用下, 促进 MSCs 的归巢, 从而保留左心室收缩功能和减少心肌纤维化, 显著改善心脏功能。Chaudergee 等^[59]

使用类似方法, 利用带有柠檬酸盐涂层的 SPION 标记内皮祖细胞(EPC)来增强心肌梗细胞治疗时植入细胞的保留率。在外加磁场的作用下, SPION 标记的 EPC 注射到主动脉中可以高效保护心脏中的细胞, 进而改善心脏功能。

氧化铁纳米颗粒除具有药物递送功能外, 还具有优异的导电性。在健康心脏中, CMs 表现出基于兴奋-收缩耦合机制的动态电信号和机械行为, 而电信号快速传播可以触发 CMs 的同步机械收缩。心梗时由于受损心肌电信号传导受阻, 机械收缩异常, 心脏正常功能受到影响, 因而重建受损心肌的机械和电信号传导对于修复梗塞区域心肌至关重要。Han 等^[54]采用聚己内酯(PCL)/Fe₃O₄ 复合微纤维和压电材料聚偏二氟乙烯(PVDF)制备了受外部磁场控制变形的压电心肌补片(图 5)。该补片能够通过改变磁场来模拟健康心肌的变形特性, 同时是非接触式磁体闭合下原位产生压电电荷进而传导电信号。实验结果表明, 植入压电心肌补片处的大鼠 CMs 受到动态机械刺激后表现出高度成熟。与未治疗的心梗 CMs 相比, 前者具有典型的肌节结构、改进的钙瞬变和上调的成熟基因。该压电心肌补片治疗对梗死心肌表现出显著的结构和功能修复作用。

2.1.2 氧化铈

心肌梗死通常伴随 ROS 的积累, 从而导致不可逆的组织氧化损伤和纤维化^[61]。同时, 受损心肌通过单核细胞/巨噬细胞和中性粒细胞募集等方式触发强烈的免疫反应, 并通过产生和释放各种炎症细胞因子和趋化因子来增强免疫反应, 最终导致炎症风暴并加重损伤程度^[62]。因此, 设计和开发一种基于 ROS 清除剂的药物或材料, 以调节免疫反应、改善炎症微环境、抑制 CMs 凋亡、触发成血管机制, 进而调控心肌再生和治疗心肌梗死, 是摆在科学家面前的重要课题。

表 3 几种常见金属氧化物在调控心肌再生中的作用机理^[52-57]

Table 3 Mechanisms of several common metal oxides in regulating myocardial regeneration^[52-57]

Metal oxide	Composition/modification	Biological mechanism	Ref.
Fe ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃ @DMSA NPs	Protecting myocardium from ischemia injury <i>in vivo</i> and inhibiting calcium influx	[52]
SPION	MSCs/coated with polyethylene glycol	Improving heart function and myocardial hypertrophy and reducing fibrosis	[53]
Fe ₃ O ₄	Polycaprolactone, polyvinylidene fluoride	Stimulating maturation, featuring superior sarcomeric structures, improving calcium transients, and upregulating maturation genes	[54]
CeO ₂	Macrophage-derived extracellular vesicles, Pd	Dissipating interstitial edema, triggering prominent angiogenesis, and finally improving cardiac function and ventricular remodeling	[55]
MgO	MgO NPs	Modulating apoptosis-related markers (caspase-3 and p53), upregulating antiapoptotic (Bcl-2) and antioxidant (SOD) markers	[56]
ZnO	—	Formation of reactive oxygen species, especially hydrogen peroxid	[57]

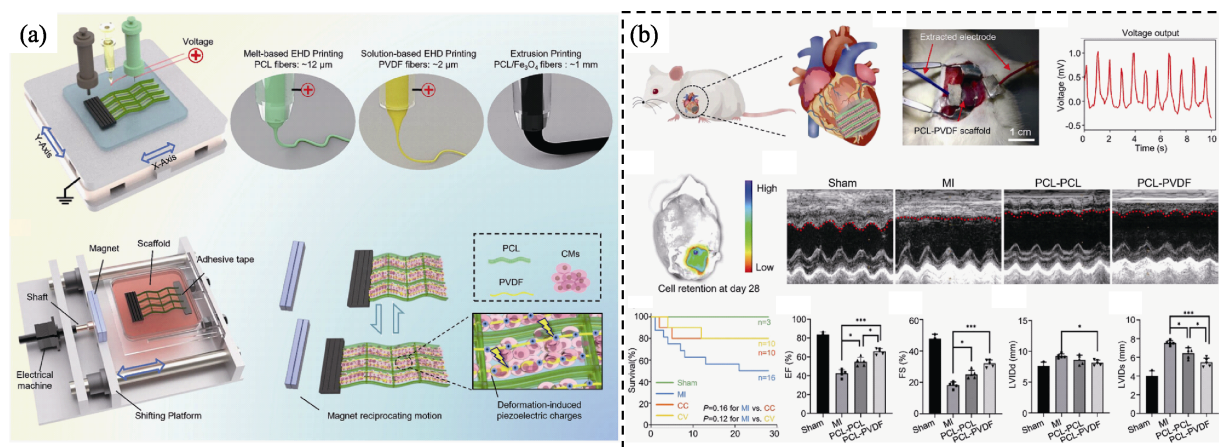


图 5 PCL/Fe₃O₄/PVDF 复合压电心肌补片通过重建受损心肌处的电信号传导促进心肌再生^[54]

Fig. 5 PCL/Fe₃O₄/PVDF composite piezoelectric myocardial patch promoting myocardial regeneration by rebuilding electrical signaling at the damaged myocardium^[54]

(a) Strategy of engineering cardiac constructs with synergistic mechanical/piezoelectric stimulation; (b) Engineered cardiac constructs with synergistic mechanical/piezoelectric stimulation preserving left ventricular function after acute MI *in vivo*

氧化铈(CeO₂)是一种优异的无机生物活性材料,也是一种 ROS 清除剂,其突出的抗氧化特性是源于 Ce(III)和 Ce(IV)氧化态共存,可产生具有催化活性的氧化还原对^[60]。CeO₂通过 Ce(III)和 Ce(IV)之间的氧化还原循环反应,能够与超氧化物和过氧化氢发生催化反应,通过模拟两种抗氧化酶(超氧化物歧化酶和过氧化氢酶)的行为,降低细胞内的有害 ROS 含量,进而达到清除目的^[63]。

Niu 等^[64]首次报道了 CeO₂ 纳米颗粒在心肌再生治疗中的潜在应用,他们发现,通过静脉注射 CeO₂ 纳米颗粒能够抑制缺血性心脏病小鼠左心室功能障碍和重塑,并降低心肌炎症和促炎因子的表达。该研究成功证明了 CeO₂ 纳米颗粒能够通过其自身的抗氧化特性而减轻心肌氧化应激,从而抑制心肌处炎症反应。Zhao 等^[65]通过直接向心肌缺血再灌注(I/R)损伤大鼠注射 CeO₂ 纳米颗粒,证实了 CeO₂ 纳米颗粒可有效减轻心肌 I/R 损伤程度,显著降低 CMs 凋亡指数,有效保护大鼠 CMs。

Li 等^[66]研发了基于巨噬细胞衍生的细胞外囊泡(MEVs)和封装钯涂层的氧化铈(Pd@CeO₂)仿生纳米递送系统(Pd@CeO₂-M),其具有良好的生物相容性、出色的靶向能力和高效的多层次心脏微环境干预能力,能有效清除 ROS,从而防止 I/R 损伤。其中 Pd@CeO₂ 核壳结构间发生电子转移,诱导 Ce(III)/Ce(IV)比例升高、抗氧化特性提升,进而提高清除 ROS 能力。他们还发现 Pd@CeO₂-M 可通过激活 PI3K(磷酸肌醇 3-激酶)/Akt(蛋白激酶 B 磷酸化)信号通路来抑制炎症信号通路,并调控巨噬细胞向能分泌大量抗炎因子的 M2 型极化,发挥其抗细胞凋亡和抗炎功能。实验结果显示,经 Pd@CeO₂-M 治

疗后, I/R 损伤小鼠消除了间质水肿并显著诱导了成血管,最终改善了心脏功能和心室重塑。

2.1.3 其他氧化物

相关研究表明^[66],心肌梗死后内源性成血管可最大程度地减少瘢痕形成,改善左心室重塑,增加梗死区域新生血管形成。铜是一种对人体至关重要的微量元素,具有抗菌活性和低细胞毒性。因此,近年来含铜生物材料越来越受到关注。Cu²⁺可与各种成血管生长因子相互作用,提高血管内皮生长因子表达、调节血管生成素转录和促进基质金属蛋白酶活性^[67-69]。Shabankhah 等^[70]使用含 CuO 纳米颗粒的明胶对聚合物支架进行修饰,一方面提高了支架的杨氏模量和压缩强度,另一方面提高了 CMs 的附着率,促进了细胞增殖。该研究显示出 Cu²⁺在治疗心肌梗死、调控心肌再生方面具有潜在应用价值。虽然目前关于 CuO 无机生物活性材料直接应用于调控心肌再生的研究报道较少,但铜离子优异的成血管和抗菌活性对于治疗心肌梗死造成的心肌缺血性损伤、调控心肌再生具有重要意义,值得进一步深入研究。

氧化镁纳米颗粒(MgO NPs)因其稳定性好、无毒和抗病原(抗菌、抗真菌和抗病毒)活性而受到广泛关注^[71]。除此之外, MgO NPs 还具有抗氧化和抗癌功能,因而在医疗领域显示出巨大应用潜力。Nisa 等^[56]使用罗望子的水性果肉提取物合成了 MgO NPs。该纳米颗粒表现出卓越的抗氧化能力、显著的抗红细胞溶血和抗脂质过氧化能力。该研究发现 MgO NPs 预处理可有效对抗阿霉素引起的心脏生物标志物、脂质谱、心肌酶和脂质过氧化的变化。此外, MgO NPs 还可以调节细胞凋亡相关标志

物(caspase-3 和 p53)、上调抗细胞凋亡(Bcl-2)和抗氧化剂(SOD)标志物, 表明它们在治疗阿霉素诱导的心脏疾病方面具有潜在的应用价值。

氧化锌纳米颗粒(ZnO NPs)在药物、基因和抗原递送, 以及抗菌和组织工程等方面展示出应用潜力。Barui 等^[57]利用微波合成 ZnO 纳米花, 发现该纳米花生成的 H₂O₂ 活性氧可促进血管生成, 从而治疗血管疾病、外周血管疾病、缺血性心脏和肢体疾病等需要促进新血管生成的疾病。Mohamed 等^[72]研究了 ZnO NPs 对阿霉素诱导的大鼠心肌梗死的保护作用, 发现其可使心电图 ST 段恢复至接近正常水平, 通过增强心肌梗死大鼠的抗氧化系统和刺激 NO 的产生, 显著改善心肌和肝脏功能, 表明 ZnO NPs 可作为一种治疗阿霉素引起的心肌疾病的有效药物。综上所述, 金属氧化物在治疗心肌损伤方面具有应用前景, 其中较多的是以金属氧化物本身负载相关药物或生物因子后再与其他材料复合, 通过保护 CMs 免受应激、促进心肌梗死区血管生成及调节相关离子通道等途径改善心脏功能, 最终实现心肌再生。

2.2 碳基生物材料

心肌梗死通常会中断心脏的血液供应, 引起 CMs 死亡并且伴随瘢痕形成, 瘢痕组织不导电, 因此相邻 CMs 间的电信号传播受阻, 导致脉冲传播延迟或阻断^[73]。而产生的电紊乱导致健康和疤痕心肌区之间的电耦合丧失, 最终表现为心脏功能失去代偿。因此, 恢复梗死 CMs 间的电信号传导、改善心肌组织和细胞间的电耦合是治疗心肌梗死、调控心肌再生和恢复心室功能的重要方法之一。碳基生物材料因其优异的机械强度、导电性、热稳定性及光学特性, 在心肌再生领域具有应用前景。其中常见材料有石墨烯(Graphene, GPE)、氧化石墨烯(Graphene oxide, GO)、还原氧化石墨烯(Reduced

graphene oxide, rGO)、碳纳米管(Carbon nanotubes, CNTs)和碳纳米纤维(Carbon nanofibers, CNFs)等。碳基生物材料可改善心肌组织处的力学、电学微环境, 恢复梗死区域 CMs 间的电信号传导, 从而促进心肌组织成熟及再生修复。表 4 是几种常见碳基无机生物材料在调控心肌再生中的应用及其作用机理^[74-79]。

2.2.1 碳纳米管

CNTs 是生物医学应用中最有前途的无机纳米材料之一, 其独特的管状结构、大的比表面积和优异的导电性能使 CNTs 成为一种传感、药物释放和基因递送等生物医学应用的理想材料。2005 年, Garibaldi 等^[79]首次证明了超声纯化的单壁碳纳米管没有明显的短期毒性, 并具有 CMs 细胞相容性。此后科研人员利用 CNTs 的导电性等在心肌修复领域进行了大量研究。Sun 等^[74]研究了掺入 CNTs 的胶原蛋白支架对心肌再生的作用机制。研究人员将不同浓度的单壁 CNTs 嵌入胶原基质中, 并接种大鼠 CMs, 观察到 CNTs 能够显著促进 CMs 成熟, 增加闰盘相关蛋白表达, 并增强闰盘组装和功能, 同时促进钙离子瞬变和振幅。

McCauley 等^[80]利用碳纳米管纤维(CNTf)制备手术缝合线, 并将其应用于绵羊心外膜瘢痕处。通过对 CNTf-心肌界面进行电分析, 观察到 CNTf 可以显著增强梗死瘢痕区的电导率, 恢复患病心肌的电传导。Ahadian 等^[75]在甲基丙烯酰化明胶(GelMA)水凝胶中通过电泳法排列 CNTs, 最终得到对齐的 CNTs 凝胶, 与纯 GelMA 水凝胶和随机分布的 CNTs 凝胶相比, 前者显著增强了小鼠胚状体的心脏分化, 并且在外加电刺激下诱导干细胞向 CMs 分化, 促进心肌再生。此外, Ren 等^[81]还研究了超对齐的碳纳米管(SA-CNTs)在心肌修复方面的潜在应用, 通过在 SA-CNTs 上培养大鼠 CMs, 成功模拟出天然心肌的

表 4 几种常见碳基生物活性材料在调控心肌再生中的作用机理^[74-79]

Table 4 Mechanisms of several common carbon-based biomaterials in regulating myocardial regeneration^[74-79]

Carbon-based biomaterial	Composition	Biological mechanism	Ref.
CNTs	Single walled CNTs incorporated into collagen substrates	Growth supports for neonatal cardiomyocytes, enhancing cardiomyocyte adhesion and maturation	[74]
CNTs	GelMA-dielectrophoretically aligned CNT hydrogels	Enhancing the cardiac differentiation of embryoid bodies	[75]
CNFs	Incorporating CNFs into chitosan	Increasing expression of cardiac-specific genes involved in muscle contraction and electrical coupling	[76]
GPE	Incorporating GPE into poly(glycerol sebacate)	Graphen, with cytocompatibility and proliferation-promoting property, endowing it conductive for conduction of electrical signals between cardiomyocytes and cardiac tissue	[77]
GO	Incorporating GO into thiol-modified hyaluronic acid	Promoting transmission of mechanical and electrical signals	[78]
rGO	Incorporating rGO into alginate	Boosting angiogenic capability of alginate against HUVECs	[79]

定向结构和电脉冲传输行为。结果显示 SA-CNTs 不仅可以诱导培养 CMs 形成拉长且排列整齐的细胞形态, 还可以提供细胞外信号传递的有效途径, 确保规则和同步的细胞收缩。另外, SA-CNTs 可以减少培养细胞复极化时的搏动和细胞间分散, 避免发生心律不齐。这些综合性能使 SA-CNTs 具有治疗心肌梗死的应用前景。

2.2.2 碳纳米纤维

CNFs 是由弯曲的石墨烯片组成的直径为 50~500 nm 的同心纳米椎体^[82]。Stout 等^[83]制备了聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)复合材料(PLGA-CNFs), 研究了该复合材料的导电性和细胞相容性, 并评估了该材料修复心肌组织损伤的能力, 证明复合材料的导电性和生物相容性在一定范围内随 CNFs 质量分数增加而增加。在上述研究基础上, Asiri 等^[84]研究发现添加适量的 CNFs 可以提高 PLGA 复合材料的拉伸强度, 以匹配天然心肌组织的拉伸强度。进一步研究发现, 通过施加电压使复合材料中的 CNFs 对齐, 可以更好地模拟心肌各向异性。与 PLGA 中 CNFs 随机取向的复合材料相比, PLGA 中 CNFs 对齐取向的复合材料具有更高的各向异性机械性能和电性能, 能显著提高 CMs 密度, 以及更有效地改善 CMs 间通讯。

Martins 等^[76]利用 CS 和 CNFs 开发了一种高孔隙率和完全互连孔隙的导电复合物支架。该复合支架具有与大鼠心肌相似的弹性模量和优良的导电性能。实验发现, 复合支架增强了 CMs 的代谢活性, 且掺入的 CNFs 促进了参与心肌收缩和电耦合的心脏特异性基因表达, 通过增强细胞间的电信号传输改善了心脏组织结构特征。Mehrabi 等^[85]利用 CNFs 的高机械强度和导电特性通过静电纺丝制备了 CNFs/明胶(Gel)复合心肌补片。实验证实, 掺入 CNFs 成功改善了 CNFs/Gel 心肌补片上的细胞黏附和增殖能力。此外, CNFs 还增强了心脏基因(如 TrpT-2、Actn4 和 Cx-43)表达以及血管生成。在另一项研究中, 研究者利用 CNFs 和胶原蛋白制备了复合心脏支架^[86]。添加 CNFs 赋予胶原蛋白支架更好的机械性能及导电性能, 并能诱导心脏血管生成, 促进心肌组织再生。

2.2.3 石墨烯及其衍生物

GPE 是碳的同素异形体, 碳原子以 sp^2 杂化键合形成单层六边形蜂窝晶格石墨烯^[87]。Kim 等^[88]首次研究了 GPE 对原代 CMs 的相容性, 发现 GPE 对 CMs 表现出稳定的细胞附着和优异的细胞相容性。Park 等^[89]证明了 GPE 具有作为 MSCs 培养底物和促其向心肌分化的潜力, 能提高心肌生成转录

因子、心肌收缩蛋白和 Cx-43 蛋白的基因表达水平。

CMs 的收缩行为依赖于心肌内导电网络定向传播的电信号。基于此, Hitscherich 等^[90]通过静电纺丝技术将 GPE 分散在 PCL 溶液中, 成功制备了三维电活性纳米复合支架。GPE 颗粒分散在 PCL 基质中为复合支架提供了局部导电电位, 外部施加电刺激可以增强 CMs 的功能和分化能力。将小鼠胚胎干细胞来源的 CMs 接种于复合支架上, 细胞表现出良好的黏附性、自发性收缩以及典型的 CMs 表型, 证实了该电活性复合支架的生物相容性。进一步的功能表征显示, 复合支架中的 GPE 可以促进干细胞来源的 CMs 分化。以上关于 GPE 的前期体外研究为其在后续动物体内实验探明了道路。

制备具有可模拟天然心肌组织的力学性能、各向异性和电活性特性的心肌补片, 是治疗心肌梗死生物材料研究的重要策略之一。基于此, Shi 等^[77]利用聚癸二酸甘油酯(PGS)和 GPE 制备了一种弹性导电心肌补片(图 6(a~g))。贴片中含有的 GPE 成功促进了大鼠 CMs 增殖, 其固有的导电特性还促进了 CMs 与心脏组织之间的电信号交流; 心肌补片的高柔韧性可满足天然心肌的各向异性, 从而更好地起到保护和支撑的作用。经该补片治疗后, 心肌梗死的面积和心肌纤维化程度明显减小。

GO 是 GPE 的氧化产物, GO 中丰富的含氧官能团使其具有更好的亲水性和溶解性, 同时赋予其 pH 依赖性的负表面电荷, 这些特性使 GO 成为细胞黏附、增殖和分化的理想选择, 有利于组织工程应用^[91-92]。

Shin 等^[93]合成了 GO-GelMA 杂化水凝胶, 并首次证明了该水凝胶支持三维微环境中的细胞扩散和取向, 同时提高了细胞的活力和增殖能力。掺入 GO 增加了 GelMA 水凝胶机械强度的可调性和导电率, 使其可作为治疗心肌梗死的心肌补片。该团队^[94]利用 GO 作为可调的细胞黏附片, 创建了多层心脏组织, 实验结果显示在细胞表面形成的 GO 薄膜, 会刺激其自发搏动, 改善 CMs 的组织 and 细胞间的电耦合。

心肌本质上是一种通过电脉冲交替收缩和松弛的组织。Bao 等^[78]据此推测, 柔软而导电的水凝胶可能有利于传递力学和电信号, 从而增强心肌梗死后的心脏功能修复(图 6(h))。因此, 该团队首次采用 π - π 偶联法制备了软导电可注射水凝胶, 通过加入 GO, 使水凝胶具有柔软、抗疲劳力学性能和导电性能。将封装了脂肪组织来源基质细胞的水凝胶注射到大鼠心肌梗死区, 明显增加了 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和 Cx-43 的表达, 证实了该复合水凝胶有效促进了力学信号和电信号的传递。同时, 心脏

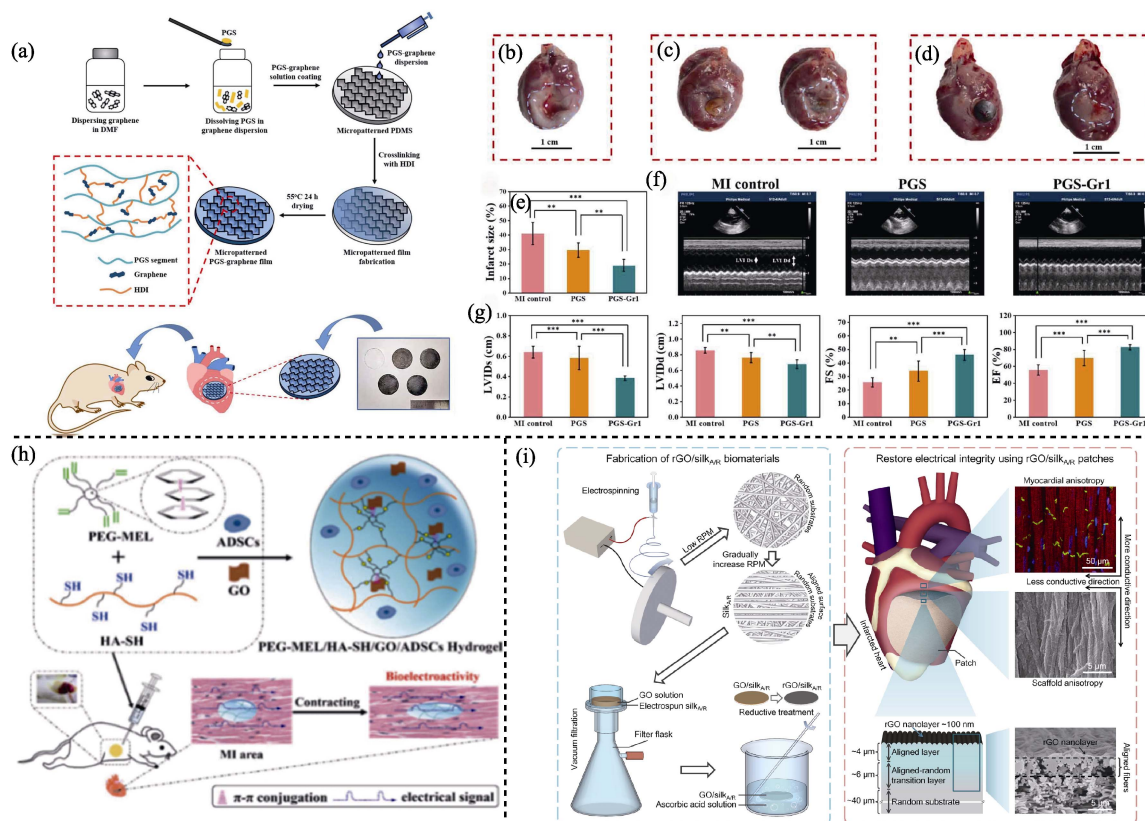


图 6 碳基材料通过重建力-电微环境实现心肌修复^[77-78, 103]

Fig. 6 Carbon-based materials promoting myocardial repair by reconstructing mechanical-electrical microenvironment^[77-78, 103]

(a) Schematic diagram of preparation of elastic conductive myocardial patch with GPE and its application^[77]; (b-d) MI, MI + PGS and MI + PGS-Gr1 group heart tissue images^[77]; (e) Statistical results of infarct area^[77]; (f) Ultrasound imaging being performed at 4 weeks post-MI to assess cardiac functionality^[77]; (g) Assessment of left ventricular internal dimension in systole (LVIDs), LVID in diastole (LVIDd), fractional shortening (FS) and ejection fraction (EF) at 4 weeks post-MI^[77]; (h) Scheme of application of soft and conductive PEG-MEL/HA-SH/GO hydrogel system^[78]; (i) Schematics illustrating fabrication of rGO/silk_{A/R} scaffolds and their application in restoring electrical integrity in infarcted myocardium^[103]

功能得到了显著改善, 如 EF 明显增加, 梗死面积减小, 纤维化面积减小及血管密度增加。另外, Zhou 等^[95]也研究了掺 GO 的导电水凝胶, 在水凝胶中简单地引入 GO 纳米颗粒来赋予水凝胶导电特性, 发现 GO 复合水凝胶除了导电特性外还可以改善体外细胞黏附、增强梗死区域 CMs 的 Ca^{2+} 信号传导和细胞骨架结构的生成, 从而在心肌梗死后保持更好的心脏功能。这些研究展示了 GO 治疗心肌梗死中的应用前景。

使用各种还原剂部分还原 GO, 去除功能性氧基团后获得还原形式 rGO, 其同时具有 GPE 的特性和 GO 的亲水性^[96]。rGO 因其独有的特性吸引了心肌再生领域研究人员的巨大兴趣。一些研究尝试将 rGO 与聚合物生物材料复合用于心脏组织工程^[97-98]。此外, Park 等^[99]将 rGO 薄片掺入 MSCs 球体中, 然后将其注射到梗死的小鼠心脏中用于心肌修复。归因于 rGO 薄片较高的导电性, rGO 显著促进了 Cx-43 和促血管生长因子表达。Shin 等^[100]制备了含有 rGO 的 GelMA 水凝胶, 引入 rGO 显著提高了材料的导电性和力学性能, 与纯 GelMA 水凝胶上培养的细

胞相比, 复合 rGO-GelMA 水凝胶上培养出的细胞表现出更高的细胞活力、增殖能力和成熟度。另外, rGO 还促使 CMs 表现出更强的收缩性和更快的自发跳动速率。Baheiraei 等^[101]将不同浓度的 rGO 涂覆在海藻酸盐支架上, 以创建用于心肌修复的导电心肌补片。rGO 涂层的含氧基团和共轭碳结构有利于蛋白质通过氢键、疏水相互作用和静电力吸附在心肌补片上, 有助于细胞和组织黏附。此外, rGO 不仅提高了心肌补片的力学性能和抗氧化性, 还赋予了补片必要的抗菌和促成血管特性。Feng 等^[102]设计并制备了 rGO/丝素蛋白修饰的纳米纤维生物材料, 用作急性心肌梗死后修复大鼠心脏组织的心肌补片, 并研究了该心肌补片对减少心肌纤维化和改善心脏功能的潜在作用。结果显示, rGO 通过调控成纤维细胞中基因表达, 抑制了心肌成纤维细胞增殖、改善心脏收缩功能和心室重塑, 促进了大鼠心肌再生。在另一项研究中, Zhao 等^[103]在模拟天然心肌中观察到各向异性电信号传导特性, 利用有序和随机排列的、经 rGO 功能化的电纺丝素纤维 (rGO/silk_{A/R}) 构建心肌补片 (图 6(i))。研究发现,

rGO/silk_{A/R} 补片在沿纳米纤维排列方向的导电性显著高于垂直方向, 且更接近心肌的各向异性导电特征。植入 4 周后, 该补片可有效修复梗死心肌, 减轻不良重塑, 表现为瘢痕缩小、心律失常减少、心室壁增厚、CMs 存活改善及新生血管增加。这些结果表明, 该各向异性导电材料有望用于重建心肌梗死后的心肌电学微环境, 促进心脏功能恢复。以上研究也显示 rGO 复合材料在心肌损伤修复方面具有独特的应用前景。

2.3 硅基生物材料

硅基生物活性材料目前广泛应用于组织工程领域。大量研究表明, 硅基生物活性材料能够释放活性离子进而影响细胞行为, 例如促进细胞增殖和分化。硅酸盐离子还可以参与机体代谢, 并在成血管中发挥重要作用^[104]。此外, 有报道发现硅还与心血管疾病相关, 人体缺少硅元素可引起动脉硬化和冠

心病等心血管疾病。硅对心血管具有保护作用, 有助于减少心肌相关疾病的发生。

2.3.1 硅酸盐陶瓷

硅酸盐陶瓷通过释放活性离子可以促进血管生成, 使得心肌梗死区缺氧受损部位的 CMs 重新获得氧气和营养物质, 进而抑制 CMs 凋亡, 促进心肌再生^[21, 105-108]。例如, Zhang 等^[105]通过尾静脉向心肌梗死小鼠注射 Zn_2SiO_4 陶瓷提取物进行全身给药, 或通过心肌内注射 Zn_2SiO_4 陶瓷复合水凝胶进行局部治疗, 均成功证明了该硅酸盐生物活性材料能够持续释放生物活性 SiO_3^{2-} 和 Zn^{2+} , 协同促进内皮细胞成血管, 抑制 CMs 凋亡和心肌线粒体损伤, 减少心脏纤维化, 促进心脏功能恢复, 从而达到心肌损伤修复的目的(图 7)。Wang 等^[21]研究表明, 复合硅酸钙的电纺纤维膜心肌补片能够通过缓释硅酸盐离子来提高 CMs 活性并显著促进心肌梗死后心脏功

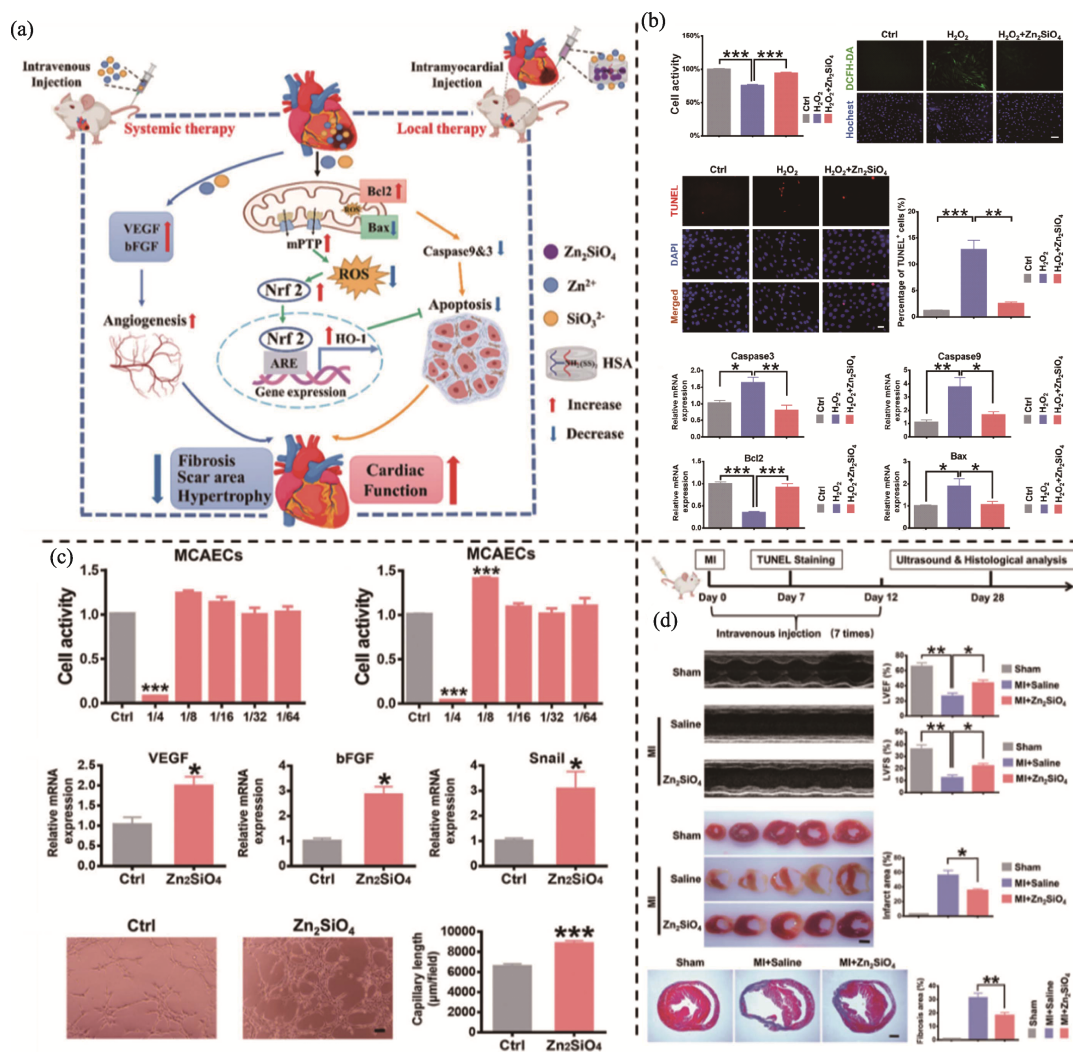


图 7 Zn_2SiO_4 生物材料通过调控细胞行为修复心肌损伤^[105]

Fig. 7 Zn_2SiO_4 bioceramic repairing myocardial injury by manipulating cell behaviors^[105]

(a) Schematic diagram of the Zn_2SiO_4 for treatment of MI; (b) Zn_2SiO_4 bioceramic extract preventing H_2O_2 -induced oxidative stress and apoptosis in H9C2 cells; (c) Zn_2SiO_4 bioceramic extract promoting angiogenesis of MCAECs; (d) Intravenous injection of Zn_2SiO_4 bioceramic extract reversing ventricular remodeling after MI in mice, including improving the cardiac function and decreasing the infarct size and the fibrosis area

能恢复, 同时抑制心肌梗死后心肌纤维化, 并增加心室壁厚度和促进成血管, 从而实现心肌梗死发生后心肌组织的修复与功能康复。

病理性心脏肥大是心脏对高血压、压力超负荷和心肌损伤等外部刺激的适应性不良反应^[106]。其特征为单个心肌细胞增大, 心室壁增厚并伴有多种病理变化。Li 等^[107]利用硅酸盐生物活性材料针对病理性心脏肥大提出了相关治疗措施, 通过硅酸盐活性离子调节和维持 CMs 的细胞内钙稳态来抑制心脏肥大, 促进心脏肥大区域的毛细血管形成, 增加血液供应, 从而解决了心肌梗死区域出现的毛细血管稀疏问题。该研究证明硅酸盐活性离子是治疗病理性心脏肥大的一种有效方法。

除了调控内皮细胞成血管、抑制 CMs 凋亡, 研究还发现硅酸钙生物活性离子具有免疫调控功能, 可以通过调控免疫细胞对受损心脏的免疫微环境进行调控。一项最新研究利用硅酸钙陶瓷设计了复合微针和离子溶液, 通过直接局部或者间接全身循环向心脏递送硅酸盐离子, 治疗心肌炎和炎症扩张型心肌病(Inflammatory dilated cardiomyopathy, iDCM)^[108]。硅酸盐离子通过调控多细胞相互作用而产生治疗效果, 包括 CD4⁺ T 细胞、Th17 细胞、中性粒细胞及成纤维细胞。而这种多细胞调控是通过调控 FOXO 信号通路来实现的(图 8)^[109]。

2.3.2 生物活性玻璃

含有硅酸盐网络结构的生物活性玻璃(BGs)因其卓越的生物相容性和生物活性而备受关注。近年来, 研究发现 BGs 具有很强的调控内皮细胞的生物活性, 是一种有效的促进成血管材料^[109]。所以, 研究人员尝试制备基于 BGs 的治疗心肌梗死的复合生物材料。一些研究将 BGs 添加到生物高分子材料中, 其在改善复合支架物理和化学性能的同时, 能更好地匹配心肌组织的特征^[110]。例如, Qi 等^[111]利用 BGs 和海藻酸钠制备了可注射水凝胶, 并局部注射到梗死周围的心肌组织中, 发现注射 4 周后, 该水凝胶明显抑制 CMs 凋亡, 上调成血管因子表达, 显著促进了心肌梗死区毛细血管生成, 保留了心室厚度并最终改善了心脏功能。Shi 等^[112]研究发现从 BGs 释放的生物活性离子, 特别是硅离子可显著促进血管内皮生长因子表达、增强 CMs 的增殖能力。该研究表明, BGs 可通过心脏宿主细胞旁分泌信号, 调节细胞间信号通路促进心肌梗死区的血管生成。另一项研究表明, 富含硅离子的 BGs 提取物可通过抑制氧化应激和线粒体通透性转换, 以浓度依赖性方式保护 CMs 免受缺氧/复氧诱导的细胞损伤, 并证

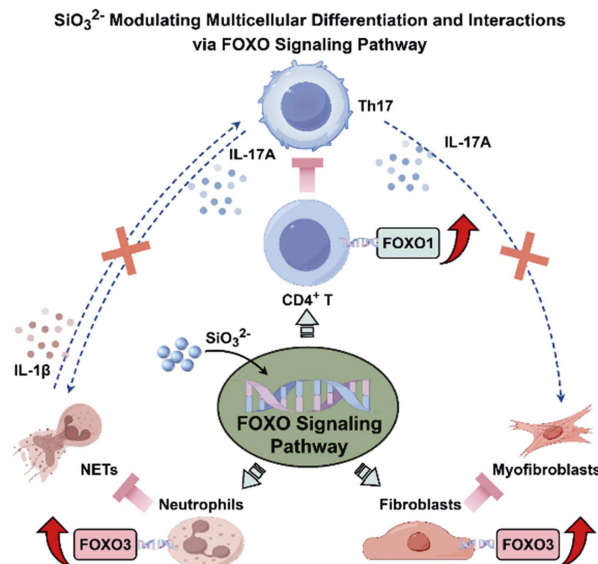


图 8 SiO₃²⁻治疗 iDCM 的生物机制^[109]

Fig. 8 Biological mechanism of SiO₃²⁻ treating iDCM^[109]

SiO₃²⁻ modulated multicellular differentiation and interactions via FOXO signaling pathway. SiO₃²⁻ activated the FOXO1 signaling pathway in CD4⁺ T cells, leading to a significant reduction in their differentiation into Th17 cells. Concurrently, CS promoted FOXO3 expression in neutrophils and fibroblasts, thereby inhibiting their differentiation into NETs and myofibroblasts, respectively. This comprehensive and multi-cellular regulatory mechanism disrupted the harmful interactions between CD4⁺ T/Th17 cells and neutrophils/fibroblasts, breaking the vicious cycle of myocardial inflammation and blocking the progression of fibrotic lesions post iDCM

明 BGs 可通过调控凋亡信号通路来抑制受损的 CMs 凋亡^[113]。此外, 有研究表明 BGs 释放的硅离子还可促进间充质干细胞增殖、迁移和分化^[114], 因而可结合干细胞疗法修复心肌梗死后的受损心肌。例如 Gao 等^[115]利用 BGs、γ-聚谷氨酸(γ-PGA)和 CS 设计了一种具有可注射性和自愈性的复合水凝胶, 该水凝胶可原位激活 MSCs 与梗死区 CMs 之间的相互作用, 从而抑制心肌梗死状态下因血供受阻引起的 CMs 凋亡。另一方面, BGs/γ-PGA/CS 水凝胶通过旁分泌效应释放硅离子, 激活 MSCs 和 CMs, 促使其表达血管内皮生长因子, 加速心肌组织中新血管的形成。该研究成功证明, 载有干细胞的 BGs 复合水凝胶在抑制细胞凋亡和加速血管生成方面具有显著效果, 这种双重作用最终改善了心肌梗死后的心脏功能。

2.3.3 二氧化硅

SiO₂ 是一种重要的硅基材料, 并具有广泛的用途。Popara 等^[116]证明 SiO₂ 纳米颗粒可调控人间充质干细胞(Human mesenchymal stem cells, hMSCs)黏着斑的面积与成熟度, 从而增强 hMSCs 的体外黏附能力。当这些细胞被注射至心肌梗死离体大鼠心脏后, 显著提升了其在心肌组织中的定植效率。此

外,经 SiO_2 纳米颗粒处理的 hMSCs 在模拟缺血环境中,其 Cx-43 蛋白表达水平升高,进而促进了 hMSCs 与共培养心肌成肌细胞的功能性相互作用。但目前关于 SiO_2 纳米颗粒直接用于治疗心肌梗死、调控心肌再生的研究报道很少,这可能和 SiO_2 纳米颗粒在心肌组织中的降解性、代谢途径、长期毒性、持续的细胞内积累所产生的副作用等方面的研究还不充分有关^[117]。Poussard 等^[118]通过多重比较发现,密度为 6 和 9 mg/cm^3 的 SiO_2 纳米颗粒可促进成肌细胞融合,而密度为 18 mg/cm^3 的 SiO_2 纳米颗粒则具有细胞毒性。因此,彻底评估 SiO_2 纳米颗粒的使用安全性极为重要。

有研究表明^[119],MSN 可降解并释放硅酸根离子,与 BGs 的降解产物相比,MSN 仅释放硅酸根离子,这在一定程度上减小了与机体产生免疫反应的可能性。Yi 等^[39]提出的“离子疗法”表明富含硅酸根离子的硅酸钙陶瓷提取物通过静脉注射可显著改善 CMs 活力、促进心血管生成和改善心脏功能。此外,MSN 自身具有高比表面积、有序的介孔结构和大孔隙体积,通常被认为是一种有效且可控的药物递送载体^[120]。有研究利用 MSN 靶向传递 miRNA,来促进心肌梗死后的心肌修复和重构^[121-122]。Li 等^[26]利用 MSN 开发了一种 miRNA 递送系统,由 MSN 形成的复合纳米载体被封装在可注射的明胶水凝胶基质中,可在局部酸性微环境的触发下按需递送 microRNA-21,并在猪心肌梗死模型中成功释放 MSN 复合物。通过控制梗死心肌内 M1 型巨噬细胞的极化来抑制炎症反应,同时向内皮细胞递送的 miRNA 可显著促进梗死部位的血管新生并挽救高危 CMs。抗炎和促进成血管的协同作用有效减少了心肌梗死面积,改善了心脏功能。Wang 等^[123]通过装载多种 miRNA 的 MSN 外包封以四螺旋束肽(FH 肽)修饰的中性粒细胞模拟膜,开发了一种基于 MSN 靶向递送的非病毒仿生系统,该系统可直接重编程心肌成纤维细胞,并用于心肌损伤后的心脏再生。Ouyang 等^[124]以 MSN 为载体,设计了一种可靶向心脏递送并原位释放 NO 的复合纳米颗粒。这种有针对性地原位释放 NO 可减少炎症细胞募集、抑制氧化应激和维持线粒体完整性,对改善脂多糖诱导的心脏功能障碍具有良好的效果。

3 总结与展望

无机生物活性材料因其卓越的生物学效应、易调控的化学组成及结构、优异的理化性能,在心肌再生及心血管疾病治疗方面具有广阔的应用前景。无

机生物活性材料以三种方式治疗心肌损伤。(1)与高分子生物材料复合用于治疗心肌损伤。通过将无机生物活性材料与有机生物材料复合,赋予材料新的生物学功能,以提高材料的力学性能及与心肌的适配性。(2)利用无机生物活性材料可释放活性离子的特性,制备活性离子溶液。采用静脉注射的方式,将其通过循环系统递送至心脏,从而产生治疗心肌损伤的效果。(3)无机生物活性纳米颗粒可靶向递送促心肌再生因子或调控免疫反应,从而改善心肌微环境。无机生物活性材料对心肌再生的调控机制主要包括:(1)改善受损心肌处的微环境,如降低炎症反应、减少氧化应激等免疫微环境,以及提供力学支撑和恢复细胞间电导率的电学微环境;(2)通过调节内皮细胞行为,促进血管新生;(3)通过抑制 CMs 凋亡、促进 CMs 增殖与成熟、诱导干细胞分化等,减轻心肌损伤,从而促进心肌组织再生。

尽管无机生物活性材料在心肌损伤修复中展现出广阔的应用潜力,但仍面临诸多挑战。首先,通过材料学、生物学、医学以及组织工程学等多个学科的交叉合作,如何构建出与天然心肌组织相似的生物力学、电学、生物化学微环境的新型促心肌再生复合材料是未来研究面临的挑战。其次,深入研究无机生物活性材料释放的活性离子对心肌损伤调控的生物学机制、安全性及其在体内的分布与代谢。尽管前期研究显示无机生物活性材料具有良好的生物相容性,但临床应用需要更严格的评估。此外,阐明活性离子对心肌损伤治疗作用的分子机制,对于确认其生物安全性至关重要。这些都是无机生物活性材料在心肌损伤临床应用中必须解决的关键问题,也是产品开发面临的挑战。

综上所述,虽然无机生物活性材料在促进心肌再生领域面临一系列挑战,但随着跨学科协同创新,开发更多功能化、智能化的无机生物活性材料及其复合材料,有望为心脏疾病治疗提供新的策略、方法和产品。

参考文献:

- [1] ROTH G A, MENSAH G A, FUSTER V. The global burden of cardiovascular diseases and risks: a compass for global action. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020, **76**(25): 2980.
- [2] DE GASPARI M, TOSCANO G, BAGOZZI L, et al. Endomyocardial fibrosis and myocardial infarction leading to diastolic and systolic dysfunction requiring transplantation. *Cardiovascular Pathology*, 2019, **38**: 21.
- [3] 梁婷婷. 多功能水凝胶包裹 Chrysin-7-O-glucuronide 促进心肌梗死修复的研究. 重庆: 重庆理工大学硕士学位论文, 2024.
- [4] PAULINO E T. Development of the cardioprotective drugs class based on pathophysiology of myocardial infarction: a comprehensive review. *Current Problems in Cardiology*, 2024, **49**(5): 102480.

- [5] SABATINE M S, BERGMARK B A, MURPHY S A, *et al.* Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2021, **398**(10318): 2247.
- [6] WANG Y B, LI G C, YANG L, *et al.* Development of innovative biomaterials and devices for the treatment of cardiovascular diseases. *Advanced Materials*, 2022, **34**(46): 2201971.
- [7] XIN M, OLSON E N, BASSEL-DUBY R. Mending broken hearts: cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2013, **14**(8): 529.
- [8] ITOU J, OISHI I, KAWAKAMI H, *et al.* Migration of cardiomyocytes is essential for heart regeneration in zebrafish. *Development*, 2012, **139**(22): 4133.
- [9] BASSAT E, MUTLAK Y E, GENZELINAKH A, *et al.* The extracellular matrix protein agrin promotes heart regeneration in mice. *Nature*, 2017, **547**(7662): 179.
- [10] LIU T L, HAO Y, ZHANG Z X, *et al.* Advanced cardiac patches for the treatment of myocardial infarction. *Circulation*, 2024, **149**(25): 2002.
- [11] LIANG J H, LV R H, LI M R, *et al.* Hydrogels for the treatment of myocardial infarction: design and therapeutic strategies. *Macromolecular Bioscience*, 2024, **24**(2): e2300302.
- [12] YAN W J, XIA Y L, ZHAO H S, *et al.* Stem cell-based therapy in cardiac repair after myocardial infarction: promise, challenges, and future directions. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2024, **188**: 1.
- [13] FENG Y J, WANG Y, LI L, *et al.* Exosomes induce crosstalk between multiple types of cells and cardiac fibroblasts: therapeutic potential for remodeling after myocardial infarction. *International Journal of Nanomedicine*, 2024, **19**: 10605.
- [14] 高龙. 生物玻璃-高分子复合微球/水凝胶的制备及组织再生应用研究. 上海: 中国科学院上海硅酸盐研究所博士学位论文, 2020.
- [15] FERRAGE L, BERTRAND G, LENORMAND P, *et al.* A review of the additive manufacturing (3DP) of bioceramics: alumina, zirconia (PSZ) and hydroxyapatite. *Journal of the Australian Ceramic Society*, 2017, **53**: 11.
- [16] STEFANIC M, KOSMAČ T. β -TCP coatings on zirconia bioceramics: the importance of heating temperature on the bond strength and the substrate/coating interface. *Journal of the European Ceramic Society*, 2018, **38**(15): 5264.
- [17] EGE D, LU H H, BOCCACCINI A R. Bioactive glass and silica particles for skeletal and cardiac muscle tissue regeneration. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 2024, **30**(4): 448.
- [18] XU W F. Biocompatibility and medical application of carbon material. *Key Engineering Materials*, 2010, **452/453**: 477.
- [19] ROUADES O, DUCLOS M E, GUTKNECHT D, *et al.* *In vitro* and *in vivo* evaluation of an alumina-zirconia composite for arthroplasty applications. *Biomaterials*, 2010, **31**(8): 2043.
- [20] ZHAO C, WANG X, GAO L, *et al.* The role of the micro-pattern and nano-topography of hydroxyapatite bioceramics on stimulating osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Acta Biomaterialia*, 2018, **73**: 509.
- [21] WANG X T, WANG L Y, WU Q, *et al.* Chitosan/calcium silicate cardiac patch stimulates cardiomyocyte activity and myocardial performance after infarction by synergistic effect of bioactive ions and aligned nanostructure. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, **11**(1): 1449.
- [22] MEIRA R M, RIBEIRO S, IRASTORZA I, *et al.* Electroactive poly(vinylidene fluoride-trifluoroethylene)/graphene composites for cardiac tissue engineering applications. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2024, **663**: 73.
- [23] OTTERSBAACH A, MYKHAYLYK O, HEIDSIECK A, *et al.* Improved heart repair upon myocardial infarction: combination of magnetic nanoparticles and tailored magnets strongly increases engraftment of myocytes. *Biomaterials*, 2018, **155**: 176.
- [24] ZULKIFLEE I, MASRI S, ZAWANI M, *et al.* Silicon-based scaffold for wound healing skin regeneration applications: a concise review. *Polymers*, 2022, **14**(19): 4219.
- [25] BAI R, LIU J F, ZHANG J, *et al.* Conductive single-wall carbon nanotubes/extracellular matrix hybrid hydrogels promote the lineage-specific development of seeding cells for tissue repair through reconstructing an integrin-dependent niche. *Journal of Nanobiotechnology*, 2021, **19**: 252.
- [26] 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. *Science Advances*, 2021, **7**(9): eabd6740.
- [27] SUN C Y, XIE Y Y, ZHU H F, *et al.* Highly electroactive tissue engineering scaffolds based on nanocellulose/sulfonated carbon nanotube composite hydrogels for myocardial tissue repair. *Biomacromolecules*, 2023, **24**(12): 5989.
- [28] SARAVANAN S, SAREEN N, ABU-EL-RUB E, *et al.* Graphene oxide-gold nanosheets containing chitosan scaffold improves ventricular contractility and function after implantation into infarcted heart. *Scientific Reports*, 2018, **8**: 15069.
- [29] MALDA J, FRONDOZA C G. Microcarriers in the engineering of cartilage and bone. *Trends in Biotechnology*, 2006, **24**(7): 299.
- [30] FENG J, XING M, QIAN W, *et al.* An injectable hydrogel combining medicine and matrix with anti-inflammatory and pro-angiogenic properties for potential treatment of myocardial infarction. *Regenerative Biomaterials*, 2023, **10**: rbad036.
- [31] SUN L, ZHU X, ZHANG X, *et al.* Induced cardiomyocytes-integrated conductive microneedle patch for treating myocardial infarction. *Chemical Engineering Journal*, 2021, **414**: 128723.
- [32] MENG J, XIAO B, WU F, *et al.* Co-axial fibrous scaffolds integrating with carbon fiber promote cardiac tissue regeneration post myocardial infarction. *Materials Today Bio*, 2022, **16**: 100415.
- [33] CHEN F, ZHAO E R, HABLEEL G, *et al.* Increasing the efficacy of stem cell therapy via triple-function inorganic nanoparticles. *ACS Nano*, 2019, **13**(6): 6605.
- [34] LI H, ZHU J, XU Y, *et al.* Notoginsenoside R1-loaded mesoporous silica nanoparticles targeting the site of injury through inflammatory cells improves heart repair after myocardial infarction. *Redox Biology*, 2022, **54**: 102384.
- [35] HASAN A, KHATTAB A, ISLAM M A, *et al.* Injectable hydrogels for cardiac tissue repair after myocardial infarction. *Advanced Science*, 2015, **2**(11): 1500122.
- [36] LIN K, XIA L, LI H, *et al.* Enhanced osteoporotic bone regeneration by strontium-substituted calcium silicate bioactive ceramics. *Biomaterials*, 2013, **34**(38): 10028.
- [37] MAO L, XIA L, CHANG J, *et al.* The synergistic effects of Sr and Si bioactive ions on osteogenesis, osteoclastogenesis and angiogenesis for osteoporotic bone regeneration. *Acta Biomaterialia*, 2017, **61**: 217.
- [38] XING M, JIANG Y, BI W, *et al.* Strontium ions protect hearts against myocardial ischemia/reperfusion injury. *Science Advances*, 2021, **7**(3): eabe0726.
- [39] YI M, LI H K, WANG X Y, *et al.* Ion therapy: a novel strategy for acute myocardial infarction. *Advanced Science*, 2019, **6**(1): 1801260.
- [40] HONG X Q, TIAN G E, DAI B Y, *et al.* Copper-loaded milk-protein derived microgel preserves cardiac metabolic homeostasis after myocardial infarction. *Advanced Science*, 2024, **11**(35): 2401527.
- [41] LV Q B, MA B X, LI W J, *et al.* Nanomaterials-mediated therapeutics and diagnosis strategies for myocardial infarction. *Frontiers in Chemistry*, 2022, **10**: 943009.
- [42] SONG L, JIA K W, YANG F Q, *et al.* Advanced nanomedicine approaches for myocardial infarction treatment. *International Journal of Nanomedicine*, 2024, **19**: 6399.
- [43] LIU C J, YAO L, HU Y M, *et al.* Effect of quercetin-loaded mesoporous silica nanoparticles on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats and its mechanism. *International Journal of Nanomedicine*, 2021, **16**: 741.
- [44] FERREIRA M P A, RANJAN S, KINNUNEN S, *et al.* Drug-loaded multifunctional nanoparticles targeted to the endocardial layer of the injured heart modulate hypertrophic signaling. *Small*, 2017, **13**(33): 1701276.
- [45] QI S C, ZHANG P F, MA M, *et al.* Cellular internalization-induced

- aggregation of porous silicon nanoparticles for ultrasound imaging and protein-mediated protection of stem cells. *Small*, 2019, **15**(1): 1804332.
- [46] GALAGUDZA M, KOROLEV D, POSTNOV V, *et al.* Passive targeting of ischemic-reperfused myocardium with adenosine-loaded silica nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, 2012, **7**: 1671.
- [47] LIU S Y, CHEN X, BAO L L, *et al.* Treatment of infarcted heart tissue via the capture and local delivery of circulating exosomes through antibody-conjugated magnetic nanoparticles. *Nature Biomedical Engineering*, 2020, **4**(11): 1063.
- [48] KIM M, SAHU A, HWANG Y, *et al.* Targeted delivery of anti-inflammatory cytokine by nanocarrier reduces atherosclerosis in Apo E^{-/-} mice. *Biomaterials*, 2020, **226**: 119550.
- [49] HONG X Q, TIAN G E, ZHU Y, *et al.* Exogenous metal ions as therapeutic agents in cardiovascular disease and their delivery strategies. *Regenerative Biomaterials*, 2023, **11**: rbad103.
- [50] NORDIN A H, AHMAD Z, HUSNA S M N, *et al.* The state of the art of natural polymer functionalized Fe₃O₄ magnetic nanoparticle composites for drug delivery applications: a review. *Gels*, 2023, **9**(2): 121.
- [51] WANG F, HAN D, QIAO Z, *et al.* Neutrophil-targeted Mn₃O₄ nanozyme treats myocardial ischemia reperfusion injury by scavenging reactive oxygen species. *Research Square*, DOI: 10.21203/rs.3.rs-2288620/v1.
- [52] XIONG F, WANG H, FENG Y D, *et al.* Cardioprotective activity of iron oxide nanoparticles. *Scientific Reports*, 2015, **5**: 8579.
- [53] NASEROLESLAMI M, ABOUTALEB N, PARIVAR K. The effects of superparamagnetic iron oxide nanoparticles-labeled mesenchymal stem cells in the presence of a magnetic field on attenuation of injury after heart failure. *Drug Delivery and Translational Research*, 2018, **8**(5): 1214.
- [54] HAN K, MAO M, FU L Y, *et al.* Multimatierial printing of serpentine microarchitectures with synergistic mechanical/piezoelectric stimulation for enhanced cardiac-specific functional regeneration. *Small*, 2024, **20**(42): 2401561.
- [55] LI B, ZHANG Q, DU W X, *et al.* Reshaping cardiac microenvironments by macrophage-derived extracellular vesicles-coated Pd@CeO₂ heterostructures for myocardial ischemia/reperfusion injury therapy. *Materials Today*, 2023, **65**: 47.
- [56] NISA F Y, RAHMAN M A, SAHA S, *et al.* Unraveling *Tamarindus indica* pulp-derived green magnesium oxide nanoparticles for cardioprotective potential against doxorubicin-induced cardiomyopathy: a comprehensive biochemical and gene expression study. *ACS Omega*, 2023, **8**(48): 45626.
- [57] BARUI A K, VEERIAH V, MUKHERJEE S, *et al.* Zinc oxide nanoflowers make new blood vessels. *Nanoscale*, 2012, **4**(24): 7861.
- [58] KUMAR A, JENA P, BEHERA S, *et al.* Multifunctional magnetic nanoparticles for targeted delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2010, **6**(1): 64.
- [59] CHAUDEURGE A, WILHELM C, CHEN-TOURNOUX A, *et al.* Can magnetic targeting of magnetically labeled circulating cells optimize intramyocardial cell retention? *Cell Transplantation*, 2012, **21**(4): 679.
- [60] JANSMAN M M T, HOSTA-RIGAU L. Cerium- and iron-oxide-based nanozymes in tissue engineering and regenerative medicine. *Catalysts*, 2019, **9**(8): 691.
- [61] KORNFELD O S, HWANG S, DISATNIK M H, *et al.* Mitochondrial reactive oxygen species at the heart of the matter: new therapeutic approaches for cardiovascular diseases. *Circulation Research*, 2015, **116**(11): 1783.
- [62] FAN Q, TAO R, ZHANG H, *et al.* Dectin-1 contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating macrophage polarization and neutrophil infiltration. *Circulation*, 2019, **139**(5): 663.
- [63] CELARDO I, PEDERSEN J Z, TRAVERSA E, *et al.* Pharmacological potential of cerium oxide nanoparticles. *Nanoscale*, 2011, **3**(4): 1411.
- [64] NIU J L, AZFER A, ROGERS L M, *et al.* Cardioprotective effects of cerium oxide nanoparticles in a transgenic murine model of cardiomyopathy. *Cardiovascular Research*, 2007, **73**(3): 549.
- [65] ZHAO Y D, YANG Y H, WEN Y S, *et al.* Effect of cerium oxide nanoparticles on myocardial cell apoptosis induced by myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cellular and Molecular Biology*, 2022, **68**(3): 43.
- [66] WU X, REBOLL M R, KORF-KLINGEBIEL M, *et al.* Angiogenesis after acute myocardial infarction. *Cardiovascular Research*, 2021, **117**(5): 1257.
- [67] JACOBS A, RENAUDIN G, FORESTIER C, *et al.* Biological properties of copper-doped biomaterials for orthopedic applications: a review of antibacterial, angiogenic and osteogenic aspects. *Acta Biomaterialia*, 2020, **117**: 21.
- [68] GAO P, FAN B, YU X, *et al.* Biofunctional magnesium coated Ti₆Al₄V scaffold enhances osteogenesis and angiogenesis *in vitro* and *in vivo* for orthopedic application. *Bioactive Materials*, 2020, **5**(3): 680.
- [69] BEJARANO J, DETSCH R, BOCCACCINI A R, *et al.* PDLLA scaffolds with Cu- and Zn-doped bioactive glasses having multifunctional properties for bone regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2017, **105**(3): 746.
- [70] SHABANKHAH M, MOGHADDASZADEH A, NAJMODDIN N. 3D printed conductive PCL/GO scaffold immobilized with gelatin/CuO accelerates H9C2 cells attachment and proliferation. *Progress in Organic Coatings*, 2024, **186**: 108013.
- [71] FARANI M R, FARSADROOH M, ZARE I, *et al.* Green synthesis of magnesium oxide nanoparticles and nanocomposites for photocatalytic antimicrobial, antibiofilm and antifungal applications. *Catalysts*, 2023, **13**(4): 642.
- [72] MOHAMED A T A E, RAGHEB M A, SHEHATA M R, *et al.* *In vivo* cardioprotective effect of zinc oxide nanoparticles against doxorubicin-induced myocardial infarction by enhancing the antioxidant system and nitric oxide production. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2024, **86**: 127516.
- [73] NGUYEN T P, QU Z L, WEISS J N. Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis: the road to repair is paved with perils. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2014, **70**: 83.
- [74] SUN H, LÜ S, JIANG X, *et al.* Carbon nanotubes enhance intercalated disc assembly in cardiac myocytes via the β 1-integrin-mediated signaling pathway. *Biomaterials*, 2015, **55**: 84.
- [75] AHADIAN S, YAMADA S, RAMÓN-AZCÓN J, *et al.* Hybrid hydrogel-aligned carbon nanotube scaffolds to enhance cardiac differentiation of embryoid bodies. *Acta Biomaterialia*, 2016, **31**: 134.
- [76] MARTINS A M, ENG G, CARIDADE S G, *et al.* Electrically conductive chitosan/carbon scaffolds for cardiac tissue engineering. *Biomacromolecules*, 2014, **15**(2): 635.
- [77] SHI M, BAI L, XU M, *et al.* Micropatterned conductive elastomer patch based on poly(glycerol sebacate)-graphene for cardiac tissue repair. *Biofabrication*, 2022, **14**: 035001.
- [78] BAO R, TAN B, LIANG S, *et al.* A π - π conjugation-containing soft and conductive injectable polymer hydrogel highly efficiently rebuilds cardiac function after myocardial infarction. *Biomaterials*, 2017, **122**: 63.
- [79] GARIBALDI S, BRUNELLI C, BAVASTRELLO V, *et al.* Carbon nanotube biocompatibility with cardiac muscle cells. *Nanotechnology*, 2006, **17**(2): 391.
- [80] MCCAULEY M D, VITALE F, YAN J S, *et al.* *In vivo* restoration of myocardial conduction with carbon nanotube fibers. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2019, **12**(8): e007256.
- [81] REN J, XU Q, CHEN X, *et al.* Superaligned carbon nanotubes guide oriented cell growth and promote electrophysiological homogeneity for synthetic cardiac tissues. *Advanced Materials*, 2017, **29**(44): 1702713.
- [82] WANG L, WU Y, HU T, *et al.* Electrospun conductive nanofibrous scaffolds for engineering cardiac tissue and 3D bioactuators. *Acta Biomaterialia*, 2017, **59**: 68.
- [83] STOUT D A, BASU B, WEBSTER T J. Poly(lactic-co-glycolic acid): carbon nanofiber composites for myocardial tissue engineering applications. *Acta Biomaterialia*, 2011, **7**(8): 3101.
- [84] ASIRI A M, MARWANI H M, KHAN S B, *et al.* Greater cardiomyocyte density on aligned compared with random carbon nanofibers in polymer composites. *International Journal of Nanomedicine*, 2014, **9**: 5533.
- [85] MEHRABI A, BAHEIRAEI N, ADABI M, *et al.* Development of a novel electroactive cardiac patch based on carbon nanofibers and

- gelatin encouraging vascularization. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 2020, **190**: 931.
- [86] TASHAKORI-MIYANROUDI M, RAKHSHAN K, RAMEZ M, *et al.* Conductive carbon nanofibers incorporated into collagen bio-scaffold assists myocardial injury repair. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, **163**: 1136.
- [87] CHEN X, ZOU M, LIU S, *et al.* Applications of graphene family nanomaterials in regenerative medicine: recent advances, challenges, and future perspectives. *International Journal of Nanomedicine*, 2024, **19**: 5459.
- [88] KIM T, KAHNG Y H, LEE T, *et al.* Graphene films show stable cell attachment and biocompatibility with electrogenic primary cardiac cells. *Molecules and Cells*, 2013, **36**: 577.
- [89] PARK J, PARK S, RYU S, *et al.* Graphene-regulated cardiomyogenic differentiation process of mesenchymal stem cells by enhancing the expression of extracellular matrix proteins and cell signaling molecules. *Advanced Healthcare Materials*, 2014, **3**(2): 176.
- [90] HITSCHERICH P, APHALE A, GORDAN R, *et al.* Electroactive graphene composite scaffolds for cardiac tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2018, **106**(11): 2923.
- [91] PARK S, AN J, JUNG I, *et al.* Colloidal suspensions of highly reduced graphene oxide in a wide variety of organic solvents. *Nano Letters*, 2009, **9**(4): 1593.
- [92] ZHANG K, ZHENG H, LIANG S, *et al.* Aligned PLLA nanofibrous scaffolds coated with graphene oxide for promoting neural cell growth. *Acta Biomaterialia*, 2016, **37**: 131.
- [93] SHIN S R, AGHAEI-GHAREH-BOLAGH B, DANG T T, *et al.* Cell-laden microengineered and mechanically tunable hybrid hydrogels of gelatin and graphene oxide. *Advanced Materials*, 2013, **25**(44): 6385.
- [94] SHIN S R, AGHAEI-GHAREH-BOLAGH B, GAO X G, *et al.* Layer-by-layer assembly of 3D tissue constructs with functionalized graphene. *Advanced Functional Materials*, 2014, **24**(39): 6136.
- [95] ZHOU J, YANG X N, LIU W, *et al.* Injectable OPF/graphene oxide hydrogels provide mechanical support and enhance cell electrical signaling after implantation into myocardial infarct. *Theranostics*, 2018, **8**(12): 3317.
- [96] ALAGARSAMY K N, MATHAN S, YAN W A, *et al.* Carbon nanomaterials for cardiovascular theranostics: promises and challenges. *Bioactive Materials*, 2021, **6**(8): 2261.
- [97] ZARGAR S M, MEHDIKHANI M, RAFIENIA M. Reduced graphene oxide-reinforced gellan gum thermoresponsive hydrogels as a myocardial tissue engineering scaffold. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 2019, **34**(4/5): 331.
- [98] ZHAO G, QING H, HUANG G, *et al.* Reduced graphene oxide functionalized nanofibrous silk fibroin matrices for engineering excitable tissues. *NPG Asia Materials*, 2018, **10**: 982.
- [99] PARK J, KIM Y S, RYU S, *et al.* Graphene potentiates the myocardial repair efficacy of mesenchymal stem cells by stimulating the expression of angiogenic growth factors and gap junction protein. *Advanced Functional Materials*, 2015, **25**(17): 2590.
- [100] SHIN S R, ZIHLMANN C, AKBARI M, *et al.* Reduced graphene oxide-GelMA hybrid hydrogels as scaffolds for cardiac tissue engineering. *Small*, 2016, **12**(27): 3677.
- [101] BAHEIRAEI N, RAZAVI M, GHahremanzadeh R. Reduced graphene oxide coated alginate scaffolds: potential for cardiac patch application. *Biomaterials Research*, 2023, **27**(1): 109.
- [102] FENG Y, ZHAO G, XU M, *et al.* rGO/silk fibroin-modified nanofibrous patches prevent ventricular remodeling via Yap/taz-TGFβ1/smads signaling after myocardial infarction in rats. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2021, **8**: 718055.
- [103] ZHAO G, FENG Y, XUE L, *et al.* Anisotropic conductive reduced graphene oxide/silk matrices promote post-infarction myocardial function by restoring electrical integrity. *Acta Biomaterialia*, 2022, **139**: 190.
- [104] ZOU S, IRELAND D, BROOKS R A, *et al.* The effects of silicate ions on human osteoblast adhesion, proliferation, and differentiation. *Journal of Biomedical Materials Research Part B*, 2009, **90B**(1): 123.
- [105] ZHANG Y, LI X, ZHANG Z, *et al.* Zn₂SiO₄ bioceramic attenuates cardiac remodeling after myocardial infarction. *Advanced Healthcare Materials*, 2023, **12**(21): 2203365.
- [106] SHIMIZU I, MINAMINO T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2016, **97**: 245.
- [107] LI X, ZHANG Y, JIN Q, *et al.* Silicate ions derived from calcium silicate extract decelerate ang II-induced cardiac remodeling. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 2023, **20**(5): 671.
- [108] WANG C, WANG Q, GAO W, *et al.* Highly efficient local delivery of endothelial progenitor cells significantly potentiates angiogenesis and full-thickness wound healing. *Acta Biomaterialia*, 2018, **69**: 156.
- [109] SUN P, ZHANG Z, GAO F, *et al.* Silicate-based therapy for inflammatory dilated cardiomyopathy by inhibiting the vicious cycle of immune inflammation via FOXO signaling. *Science Advances*, 2025, **11**(15): eadr7208.
- [110] BARABADI Z, AZAMI M, SHARIFI E, *et al.* Fabrication of hydrogel based nanocomposite scaffold containing bioactive glass nanoparticles for myocardial tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C*, 2016, **69**: 1137.
- [111] QI Q, ZHU Y, LIU G, *et al.* Local intramyocardial delivery of bioglass with alginate hydrogels for post-infarct myocardial regeneration. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, **129**: 110382.
- [112] SHI M, ZHAO F, SUN L, *et al.* Bioactive glass activates VEGF paracrine signaling of cardiomyocytes to promote cardiac angiogenesis. *Materials Science and Engineering: C*, 2021, **124**: 112077.
- [113] SHI M, CAO X, ZHUANG J, *et al.* The cardioprotective effect and mechanism of bioactive glass on myocardial reperfusion injury. *Biomedical Materials*, 2021, **16**(4): 045044.
- [114] ZHOU Y, GAO L, PENG J, *et al.* Bioglass activated albumin hydrogels for wound healing. *Advanced Healthcare Materials*, 2018, **7**(16): 1800144.
- [115] GAO L, YI M, XING M, *et al.* In situ activated mesenchymal stem cells (MSCs) by bioactive hydrogels for myocardial infarction treatment. *Journal of Materials Chemistry B*, 2020, **8**(34): 7713.
- [116] POPARA J, ACCOMASSO L, VITALE E, *et al.* Silica nanoparticles actively engage with mesenchymal stem cells in improving acute functional cardiac integration. *Nanomedicine*, 2018, **13**(10): 1121.
- [117] CROISSANT J G, FATIEIEV Y, KHASHAB N M. Degradability and clearance of silicon, organosilica, silsesquioxane, silica mixed oxide, and mesoporous silica nanoparticles. *Advanced Materials*, 2017, **29**(9): 1604634.
- [118] POUSSARD S, DECOSSAS M, LE BIHAN O, *et al.* Internalization and fate of silica nanoparticles in C2C12 skeletal muscle cells: evidence of a beneficial effect on myoblast fusion. *International Journal of Nanomedicine*, 2015, **10**: 1479.
- [119] HE Q, SHI J, ZHU M, *et al.* The three-stage *in vitro* degradation behavior of mesoporous silica in simulated body fluid. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2010, **131**(1/2/3): 314.
- [120] VALLET-REGÍ M, BALAS F, ARCOS D. Mesoporous materials for drug delivery. *Angewandte Chemie International Edition*, 2007, **46**(40): 7548.
- [121] CHEN Y, LIU S, LIANG Y, *et al.* Single dose of intravenous miR199a-5p delivery targeting ischemic heart for long-term repair of myocardial infarction. *Nature Communications*, 2024, **15**: 5565.
- [122] TAN H, SONG Y, CHEN J, *et al.* Platelet-like fusogenic liposome-mediated targeting delivery of miR-21 improves myocardial remodeling by reprogramming macrophages post myocardial ischemia-reperfusion injury. *Advanced Science*, 2021, **8**(15): 2100787.
- [123] WANG Q, SONG Y, CHEN J, *et al.* Direct *in vivo* reprogramming with non-viral sequential targeting nanoparticles promotes cardiac regeneration. *Biomaterials*, 2021, **276**: 121028.
- [124] OUYANG M Z, OUYANG X N, PENG Z F, *et al.* Heart-targeted amelioration of sepsis-induced myocardial dysfunction by microenvironment responsive nitric oxide nanogenerators *in situ*. *Journal of Nanobiotechnology*, 2022, **20**(1): 263.