

干细胞在心血管疾病的研究现状

王丹^{1,2} 杨萌甜^{1,2} 何端^{1,2} 王星玉^{1,2} 潘军强^{2*}

1. 延安大学 陕西延安 716000

2. 西安市中心医院 陕西西安 710000

摘要: 心血管疾病是当前全球死亡的主要原因,在当前治疗中,重点内容涉及介入治疗、基础药物治疗、外科治疗及心脏移植,然而药物治疗和介入治疗、外科治疗等治疗,对心脏纤维化、心室重构、心肌病无明显效果。心脏移植则是终末期心力衰竭的有效解决方案,但供体少,花费大,有能力开展心脏移植的医疗机构少。近年来,干细胞治疗已成为一个非常有发展前途科学研究课题。干细胞在诱导和分化作用下,能以定向分化的方式产生收缩功能心肌细胞、内皮细胞、平滑肌细胞等,使其能直接进入缺血坏死心肌区域,促进心肌和心脑血管再生反应,不断提升心功能,所以干细胞将成为生物医学研究的重点方向^[1]。本文就干细胞在心血管疾病的应用现状作一综述,同时开展心血管机制的研究、诊断工作,为治疗方案的规划提供方向。

关键词: 干细胞; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 心肌梗死; 心力衰竭

1996年,利用核移植培育出Dolly羊,这一策略得到了推广^[2]。尽管2004年的一份报告欺骗性地声称成功地产生了核移植hESCs^[3],但其他研究小组已经成功地产生了干细胞; 绵羊体细胞克隆的成功,以及体细胞与小鼠ESCs之间的细胞融合成功的重编程,都鼓舞了我们^[4]。人类多能干细胞(iPSC)于2007年产生^[5-6]。干细胞在细胞治疗和其他方面使用中有极大潜力。目前14种疾病和损伤细胞疗法已进入临床试验阶段:造血干细胞中分化治疗白血病中的造血干细胞,主要作用在肝衰竭的类肝器官、治疗肾衰竭类肾器官等方向^[7]; 目前,治疗心血管疾病的干细胞主要有诱导多能干细胞(iPSC)、间充质干细胞(MSC)、心脏干细胞(CSC)和胚胎干细胞(ESC)。

在老龄化社会中,心血管疾病的发病率正在上升。其中,在美国,心力衰竭的患病率估计在2012年至2030年间将增加46%^[8]。目前,心脏移植是治疗药物治疗和器械治疗难以治疗的严重心力衰竭的唯一方法。美国器官共享联合网络的一项研究报告称,2011年至2017年,美国心脏移植的平均等待期约为200天,死亡率为7.0%^[9]。捐助者短缺是日本的一个严重问题。每年心脏移植数量<100例,平均等待时间约为5年^[10]。利用人多能干细胞进行心脏再生治疗,如人胚胎干细胞^[11]和人诱导多能干细胞^[12],有望成为心脏移植的替代品。人多能干细胞向心肌细胞(CMs)的分化可以模拟

正常的心脏发育。在这篇综述中,我们概括了干细胞的功能,特别是干细胞在心血管疾病治疗的应用现状,尤其在冠状动脉粥样硬化性心脏病使用情况。

1 定义及分类

干细胞即具有自我更新复制能力和多向分化潜能的细胞。干细胞的生物学特征:自我更新、分化潜能、自动归巢、低免疫原性、高端粒酶活性。在分化潜能角度看,能将其细胞化全能干细胞、亚全能干细胞、多能干细胞、单能干细胞。在全能干细胞中,能通过分裂和分化作用,成为整个机体细胞。全能性的分化潜能最大,能满足细胞生成胚胎和胚胎外结构等方面的需求。胚胎干细胞就是一个例子。从其他例子看,植入胚胎外胚层诱导iPSCs。2006年,Takahashi则把Oct4、Sox、c-Myc、Klf4等转录因子与小鼠成纤维细胞进行结合,以此产生类ESC多能干细胞。多能干细胞的分化范围比iPSCs窄,但是能将其分化成固定细胞离散细胞。在造血干细胞分化作用下生成寡能细胞。其分化能力也直接限制在相关谱系细胞内。在寡能干细胞中,可将其进行多个细胞类型的分化,例如骨髓干细胞,可直接将其分裂成为白细胞,但是无法将其分裂为红细胞。单能干细胞保留最狭窄的分化能力,其特殊细胞特点也出现反复分裂。在其特殊细胞点反复分裂中,让其成为再生医学治疗用途最终的候选人。在上述细胞中,最后仅产生一种类型的细胞,即皮肤细胞^[13]。

2 缺点及克服情况

我们遇到限制其使用的实际问题,包括致瘤性、免疫原性和异质性^[14]。

2.1 致瘤性的克服情况

因 c-Myc 这一常见原癌基因的加入和病毒的参与,iPSC 在分化过程中有向肿瘤细胞分化的风险。研究者为了攻克致瘤性做了大量研究。重编程因子引起的致瘤性:c-Myc、p53、EBNA1。因此,人们应该小心地排除这些致癌转基因整合到 hiPSC 中用于临床细胞治疗的可能性。例如 2009 年,Yu^[14] 等通过新的编程方法,去除病毒载体和原癌基因 c-Myc 而获得 iPSC,解决了病毒载体和原癌基因 c-Myc 导致癌变的难题。Zhao 等人在 2011 年报道了来源于 C57/BL6(B6) 小鼠的 iPSCs 在皮下移植到 B6 小鼠体内后往往不能产生畸胎瘤^[15]。最近的一项研究报告描述了使用水杨酸二胺从 ipsc 衍生的心肌细胞中去除残留的未分化细胞。发现水杨酸二胺通过抑制氧耗率在多能干细胞中发挥其特异性细胞毒活性。与未经处理的细胞相比,畸胎瘤的形成也被消除了^[16]。

2.2 免疫原性的克服情况

近年来,低免疫原性的干细胞得到了发展。Araki 等人从 B6 小鼠中获得了多个 ESC 和 iPSC 系,并将其分化为皮肤或骨髓组织^[17]。将这些分化的细胞移植到 B6 小鼠体内后,他们没有观察到 ESC 和 iPSCs 在植入或 T 细胞浸润方面的差异。自体多能干细胞和衍生移植体可以为移植提供一个理想的选择,以规避免疫反应。在第一个与年龄相关的黄斑再生的临床研究中,通过成像分析在手术后年多的时间里检测到移植细胞的证据,没有明显的排斥迹象。例如,Lu 等人通过破坏 HLA I 类轻链 β 微球蛋白生成 HLA I 类缺陷 hESC。它们逃避 T 细胞的攻击,但由于缺乏 HLA I 类而受到 NK 细胞的攻击。Xu 等人生成了缺乏 HLA- a、HLA- b 和 HLA- II 类以及表达 HLA- c 的 hPSCs。由于 HLA-C 抑制 NK 细胞,hPSCs 可以逃避 T 细胞和 NK 细胞的攻击。此外,Deuse 等人报道了 MHC I 类和 MHC II 类的 hPSCs 失活,CD47 过表达,这可能使这类 hPSCs 逃避 T 细胞和 NK 细胞的攻击。目前正在研究另一种方法。在这种方法中,当治疗性供体 hPSC 衍生物移植时,产生调节宿主免疫系统的供体 hPSC 衍生细胞并将其移植到宿主中^[7]。研究者评估了移植从诱导 iPSCs 分化的视网膜色素上皮细胞 (RPE) 片作用在新生血管性年龄相关性黄斑变性患者可行性。结论如下:体

多能干细胞能在多能干细胞无排斥细胞方案中创造全新机会^[18]。然而,目前,因为综合分析货币价值、时间等方面的费用,同种异体移植方法与自体移植方法相比备受欢迎。反观心力衰竭和脊髓损伤为例的严重适应症,生产临床级自体细胞产品所需的时间延长将无法对急性疾病进行有效治疗。从传统角度看,同种异体移植排斥反应将结合免疫抑制剂方式配合解决问题。器官移植时患者则要求终生免疫抑制。在进行药物组合和方案设计中尽管已经取得较大的突破,但是患者依然面临较为明显的副作用风险,包括感染。然而,在免疫特权器官中,如中枢神经系统和眼睛^[19],免疫抑制剂持续时间可能会有所减少。事实上,有报道 24 年前,一名帕金森病患者接受胎儿神经干细胞,并进行了长期植入^[20]。在该患者中,免疫抑制治疗(强的松龙、硫唑嘌呤和环孢素)逐渐减少,并在移植后 64 个月停止。同样,在其他帕金森病患者的多项研究中也报道了长达 20 年的长期植入^[20]。同样,在与脊髓损伤、帕金森病和角膜上皮干细胞衰竭综合征(hESC 或 hiPSCs) 相关的临床试验中,免疫抑制剂也被短暂给予。但是免疫特权必将会被创伤、疾病、损伤等要素影响,在年龄的持续增长下,免疫特权也会同步减少。不仅如此,非免疫特权组织移植中,可能需要终身免疫抑制^[14]。

2.3 异质性的克服情况

正在开发敏感的体外系统,如器官芯片模型,以预测致癌性^[21],并且已经确定了可以减少异质性的因素^[22]。异质性也是诱导多能干细胞的一个重要问题。早期研究对比分析 hESC 和 hiPSC 系,观点认为:两种 hPSC 系对应的分化潜力、基因表达、表观遗传状态等存在差异性。但是在后续的研究样本中,直接对前期研究结论进行反驳。对比 hESC 和 hiPSC 后发现,ESC 和 ipsc 都有重叠变异。Hochedlinger 研究后发现,基因匹配的 hESC 和 hiPSCs 是无法区分的。他们发现遗传背景是决定基因表达异质性的最大因素。另一项研究通过测量 hipsc 在肝脏分化中的克隆差异,由此判断遗传背景重要意义。部分 iPSC 株系分化潜能较低,并伴有表观遗传状态异常。所以表观遗传变异将有效提升异质性。为妥善处理异质性的问题,研究人员则将 "启动" 状态下的人造血干细胞转化为 "初始" 状态。在纤维母细胞生长因子 (FGF) 常规培养中,人乳头状细胞从表观遗传、基因表达的角度看,较为贴合干细胞移植外胚层的特点。相比之下,小鼠 ESCs 和 iPSCs 类似于囊胚或者着床前外胚层的内细胞团。

从晚期外胚层干细胞和指定外胚层干细胞 (EpiSCs) 中也建立了引物小鼠干细胞,它们在形态、基因表达和培养条件上与人类 ESC 和 iPSC 相似^[23]。与小鼠胚胎干细胞和 iPSCs 相比,EpiSCs 的分化潜不足,并且在注射至小鼠囊胚后,不会形成嵌合体。抑制剂诱导基态下,将不断提升小鼠 PSCs 分化潜能。结合上述发现可判断:人造血干细胞调整成初始态和基态,能保持更强的分化能力。

另外一个问题:基因突变下是否会对多能性细胞治疗疾病有所影响,例如:脊髓损伤、帕金森病、心力衰竭,上述问题需要进行更深入的探索和分析。

3 干细胞的制备

一般来说,干细胞可以相对容易地培养,然而,最普及的干细胞培养方法中,重点选择二维技术。这些培养物并不能很好地代表体内的干细胞龛,这是一个微妙的微环境,不仅由干细胞组成,还包括支持基质细胞、细胞外基质和生长因子。所以研究人员、临床医生等在积极探索关于临床应用、基础研究下最理想的干细胞制剂,而这些可能通过干细胞的 3D 培养来实现。3D 培养能总结归纳体内细胞与细胞和细胞与基质的相互影响关系,基于 3D 培养细胞,能呈现更理想的特征。干细胞 3D 培养不仅需要选择细胞,同时还需要考虑不同基质或支架,以此满足复杂结构的需求。本期特刊主要工作是整合干细胞 3D 培养的最新研究成果,以增加对干细胞和培养技术的基本了解,并强调干细胞制备可能的新治疗应用^[1]。

4 在心血管疾病中干细胞的应用

干细胞是一种潜在的修复受损心脏组织的方法。除了骨骼肌母细胞、骨髓来源的细胞和间充质干细胞外,多能干细胞 (PSCs) 来源的心血管细胞,包括心血管祖细胞 (CPCs)、心肌细胞 (CMs)、内皮细胞 (ECs) 和平滑肌细胞 (SMCs),也得到了广泛的研究^[24]。

4.1 冠心病

有研究表明间充质干细胞是最早在成人骨髓中发现的多能细胞。脂肪源性干细胞 (ADSC) 移植目前被认为是理想的组织选择。它们的特点是新生血管和分化成多种细胞系的能力,包括脂肪细胞、成骨细胞和成软骨细胞。此外,已知它们可以分化为心肌细胞并导致新形成的心脏组织^[25]。而且间充质干细胞移植对缺血心肌有积极作用。SPECT-CT 的应用可以清晰地评估梗死后存活心肌的质量和数量,为心血

管疾病的研究开辟了新的评估方式。从临床角度来看,MSCT 可能是有益的,当伴有心肌血运重建术^[26]。间充质干细胞是多种心血管疾病组织修复和再生的前瞻性治疗选择。此外,越来越多的证据表明,干细胞治疗通过 ev 介导的信号转导途径是有效的^[27]。外泌体作为一种无细胞疗法用于动脉粥样硬化治疗可以减轻与免疫反应、肿瘤发生风险和远端微血管闭塞相关的风险;一些研究表明,msc 衍生的外泌体通过调节泡沫细胞中的胆固醇流入和流出来改善异常胆固醇积累。此外,msc 来源的外泌体还能减少炎症并发挥免疫调节作用,最终防止不稳定斑块的形成。因此,对 msc 衍生外泌体的深入理解将有助于开发动脉粥样硬化的创新治疗方法^[25]。

4.2 心肌梗死

据估计,每年有超过 500 万人死于心肌梗死 (MI)。尽管溶栓、冠状动脉介入治疗和冠状动脉旁路移植术显著改善了心肌梗死的预后,但与心肌梗死相关的高发病率和死亡率表明,目前的治疗策略远不能令人满意^[24]。

骨髓间充质干细胞是非造血干细胞的一个子集,在培养条件下具有多能性和可塑性粘附性^[28]。值得注意的是,最近一项包括 58 项临床前研究的荟萃分析表明,在急性心肌梗死 (AMI) 和慢性缺血性心肌病 (ICM) 动物模型中,骨髓间充质干细胞移植后,梗死面积总体减少了约 7%,心功能改善了约 11%。与此相一致的是,Karantalis 等人证明,在接受 CABG 的患者中,心肌内注射 MSCs 可以减少疤痕大小,并主要改善注射部位的组织灌注和区域功能^[29]。然而,MSCs 在临床环境中对整体心功能的有益作用仍不确定。几项随机对照临床试验显示 MSC 移植后 LVEF 显著改善^[30],而其他试验未观察到 SC 治疗组与对照组之间的差异^[31]。此外,最近的临床前研究荟萃分析^[32]和比较临床研究^[33]均未发现自体骨髓间充质干细胞与异体骨髓间充质干细胞在心功能上的显著差异。而且也有研究表明,移植 hPSC-CM 可提升心肌梗死动物模型的心功能。

4.3 心力衰竭

心脏病学中一个非常相关的问题是心脏纤维化。在 Blyszczuk 等人的研究中,通过转化生长因子 $\beta 1$ 或使用心力衰竭患者的心脏成纤维细胞,利用 ipsc 衍生的心肌细胞和心脏成纤维细胞生成纤维化心脏微组织模型。作者证明,活化的心脏成纤维细胞可以通过直接刺激 β -肾上腺素受体信号,促进心脏收缩速率^[34]。在心脏再生领域,骨骼肌母细胞

是第一个在临床前和临床试验中进行测试的细胞类型。几项小型非随机研究表明,骨骼肌成细胞移植后左心室射血分数和纽约心脏协会功能分级有所改善,局部壁运动增强[35-37]。基于不一致的治疗效果和心律失常的风险,对骨骼肌成细胞治疗心脏病的关注已经减少。

4.4 心律失常

我们展示了 hiPSC-CMs 如何概括在成人 CMs 中观察到的心律失常机制,例如异常冲动形成和传导异常,以及由于通道病变(如 LQT 综合征)或心肌病(如 HCM 和 DCM)引发心律失常行为的疾病表型。然而,可以认为,到目前为止,他们只提供了有限的心律失常机制的新见解。还有一些问题需要解决,例如我们如何克服 hiPSC-CMs 的流动性和可变性^[38]。

5 应用途径

一般情况下,干细胞输入心脏,可通过静脉输注、经冠脉输注、直接心外膜注射等方式实现。在干细胞的模型中还有在心外膜上植入 hPSC-CM 贴片。心肌梗死患者在治疗时,可选择多个移植途径,但是最终的治疗效果显著不同。其中,心内膜移植手术治疗效果最为明显,能有效改善患者的病情,所以在临床推广中能大面积推广^[39]。心肌梗死应用骨髓间充质干细胞治疗,通过多个移植途径将使治疗效果有所影响。经冠脉注射及经心外膜注射两种方法都需要开胸。相反,经导管冠状动脉内注射和经导管心内膜注射是侵入性较小的方法,在许多临床试验中,它们已被用于将骨髓来源的单个核细胞和间充质干细胞移植到心脏中[40-43]。他们也报道了冠状动脉内给药分散的 hPSC-CMs 或 hpsc 来源的心脏球(hPSC-CSs)进入食蟹猴的心脏。冠状动脉内注射分散的 hPSC-CMs 并不能提高移植物的存活率。虽然移植的 hPSC-CSs 是部分移植的,但由于心脏缺血损伤,它们也会诱导瘢痕形成。他们指出,hPSC-CSs 冠状动脉内移植是一种低效的治疗方法^[44]。

但移植后心律失常 hPSC-CM 移植临床应用必须解决移植后心律失常问题。尽管许多临床试验的详细论文尚未发表,但一些记录 hpsc - cm 移植安全性的病例报告已开始发表[45-46]。移植后心律失常是移植后的不良反应之一,尤其是心肌内注射。临床试验建立了一个方案,在该方案中,胺碘酮和伊伐布雷定被用于出现超过 100 bpm 的心室节律加速的患者^[47]。在动物实验中,这些药物已被证明对移植后心律失

常有效^[48]。

而且 Kawamura 等报道,在猪心肌梗死模型心外膜上植入 hPSC-CM 贴片可恢复心功能,但 8 周后很少有 hPSC-CM 存活^[49]。然后,他们发现与主要组织相容性复合体(MHC)匹配的 hPSC-CM 贴片可以在 8 周后植入猴子的心脏中^[50]。在另一项研究中,植入裸鼠心脏的 hPSC-CM 贴片存活了 220 天^[51]。斑块的 hPSC-CMs 肌节结构更发达,连接蛋白 43 表达更强,表明移植的 hPSC-CMs 成熟。

6 小结与展望

因此,在临床生物医学研究领域,干细胞在多个系统疾病中都卓见成效,尤其是在心血管疾病方面。值得强调的是 iPSC-CMs 是人类体内心脏细胞最接近的替代品,可以在培养中进行操作和研究,因此似乎是人类心脏毒性的更预测性模型,对遗传性心脏病基因分型有一定的指导作用^[52]。由于 hiPSC-CMs 的功能改善受到(a)其他细胞类型(如人间充质干细胞)的共同移植、(b)移植细胞数量(剂量)、(c)移植部位(梗死和梗死周围)和(d)递送途径(心肌内注射、贴片型心外膜递送和水凝胶介导递送)的影响^[53]。但基因的表型和严重程度的可变表达,甚至在同一家族的携带者中也是如此因此,即使在同一家族中有明确的变异,也会有 1 名家庭成员表现出严重的疾病,而其他成员则完全没有症状。这使得仅基于基因型的风险分层具有挑战性。在治疗各种疾病时,如何诱导基因的表达及信号的转导是未来的一大挑战。

参考文献:

- [1] 张海峰, 韦植. 干细胞在心血管疾病治疗中的应用研究[J]. 微创医学, 2022, 17 (03): 267-271.
- [2] Campbell K H S, McWhir J, Ritchie W A, et al. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line[J]. Nature, 1996, 380(6569): 64-66.
- [3] Hwang W S, Ryu Y J, Park J H, et al. Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst[J]. Science, 2004, 303(5664): 1669-1674.
- [4] Tada M, Takahama Y, Abe K, et al. Nuclear reprogramming of somatic cells by in vitro hybridization with ES cells[J]. Current Biology, 2001, 11(19): 1553-1558.
- [5] Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors[J]. cell, 2007, 131(5): 861-872.

- [6]Yu J, Vodyanik M A, Smuga–Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells[J]. *science*, 2007, 318(5858): 1917–1920.
- [7]Müller P, Lemcke H, David R. Stem cell therapy in heart diseases – cell types, mechanisms and improvement strategies[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018, 48(6): 2607–2655.
- [8]Tsao C W, Aday A W, Almarazooq Z I, et al. Heart disease and stroke statistics—2022 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2022, 145(8): e153–e639.
- [9]Bakhtiyar S S, Godfrey E L, Ahmed S, et al. Survival on the heart transplant waiting list[J]. *JAMA cardiology*, 2020, 5(11): 1227–1235.
- [10]Soma Y, Tani H, Morita–Umei Y, et al. Pluripotent stem cell–based cardiac regenerative therapy for heart failure[J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2024, 187: 90–100.
- [11]Thomson J A, Itskovitz–Eldor J, Shapiro S S, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts[J]. *science*, 1998, 282(5391): 1145–1147.
- [12]Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors[J]. *cell*, 2007, 131(5): 861–872.
- [13]Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, et al. Stem cells: past, present, and future[J]. *Stem cell research & therapy*, 2019, 10(1): 1–22.
- [14]Yamanaka S. Pluripotent stem cell–based cell therapy—promise and challenges[J]. *Cell stem cell*, 2020, 27(4): 523–531.
- [15]Zhao T, Zhang Z N, Rong Z, et al. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells[J]. *Nature*, 2011, 474(7350): 212–215.
- [16]Aboul–Soud M A M, Alzahrani A J, Mahmoud A. Induced pluripotent stem cells (iPSCs)—roles in regenerative therapies, disease modelling and drug screening[J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2319.
- [17]Araki R, Uda M, Hoki Y, et al. Negligible immunogenicity of terminally differentiated cells derived from induced pluripotent or embryonic stem cells[J]. *Nature*, 2013, 494(7435): 100–104.
- [18]Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, et al. Autologous induced stem–cell – derived retinal cells for macular degeneration[J]. *New England Journal of Medicine*, 2017, 376(11): 1038–1046.
- [19]Taylor A W. Ocular immune privilege and transplantation[J]. *Frontiers in immunology*, 2016, 7: 172518.
- [20]Li W, Englund E, Widner H, et al. Extensive graft–derived dopaminergic innervation is maintained 24 years after transplantation in the degenerating parkinsonian brain[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2016, 113(23): 6544–6549.
- [21]Sato Y, Bando H, Di Piazza M, et al. Tumorigenicity assessment of cell therapy products: The need for global consensus and points to consider[J]. *Cytotherapy*, 2019, 21(11): 1095–1111.
- [22]Kunitomi A, Yuasa S, Sugiyama F, et al. H1foo has a pivotal role in qualifying induced pluripotent stem cells[J]. *Stem Cell Reports*, 2016, 6(6): 825–833.
- [23]Tesar P J, Chenoweth J G, Brook F A, et al. New cell lines from mouse epiblast share defining features with human embryonic stem cells[J]. *Nature*, 2007, 448(7150): 196–199.
- [24]Gao Y, Pu J. Differentiation and application of human pluripotent stem cells derived cardiovascular cells for treatment of heart diseases: Promises and challenges[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 658088.
- [25]Jiang Y, Yu M, Song Z F, et al. Targeted Delivery of Mesenchymal Stem Cell–Derived Bioinspired Exosome–Mimetic Nanovesicles with Platelet Membrane Fusion for Atherosclerotic Treatment[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2024: 2553–2571.
- [26]Koutela A, Loudos G, Rouchota M, et al. Mesenchymal Stem Cell Transplantation Has a Regenerative Effect in Ischemic Myocardium: An Experimental Rat Model Evaluated by SPECT–CT Assessment[J]. *Diagnostics*, 2024, 14(4): 401.
- [27]Deng Y, Li Y, Chu Z, et al. Exosomes from umbilical cord–derived mesenchymal stem cells combined with gelatin methacryloyl inhibit vein graft restenosis by enhancing endothelial functions[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 380.
- [28]Pittenger M F, Mackay A M, Beck S C, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. *science*, 1999, 284(5411): 143–147.

- [29] Karantalis V, DiFede D L, Gerstenblith G, et al. Autologous mesenchymal stem cells produce concordant improvements in regional function, tissue perfusion, and fibrotic burden when administered to patients undergoing coronary artery bypass grafting: the Prospective Randomized Study of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Patients Undergoing Cardiac Surgery (PROMETHEUS) trial[J]. *Circulation research*, 2014, 114(8): 1302–1310.
- [30] Mathiasen A B, Qayyum A A, Jørgensen E, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with severe ischaemic heart failure: a randomized placebo-controlled trial (MSC-HF trial)[J]. *European heart journal*, 2015, 36(27): 1744–1753.
- [31] Chullikana A, Majumdar A S, Gottipamula S, et al. Randomized, double-blind, phase I/II study of intravenous allogeneic mesenchymal stromal cells in acute myocardial infarction[J]. *Cytotherapy*, 2015, 17(3): 250–261.
- [32] Jansen of Lorkeers S J, Eding J E C, Vesterinen H M, et al. Similar effect of autologous and allogeneic cell therapy for ischemic heart disease: systematic review and meta-analysis of large animal studies[J]. *Circulation research*, 2015, 116(1): 80–86.
- [33] Hare J M, DiFede D L, Rieger A C, et al. Randomized comparison of allogeneic versus autologous mesenchymal stem cells for nonischemic dilated cardiomyopathy: POSEIDON-DCM trial[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2017, 69(5): 526–537.
- [34] Błyszczuk P, Zup**er C, Costa A, et al. Activated cardiac fibroblasts control contraction of human fibrotic cardiac microtissues by a β -adrenoreceptor-dependent mechanism[J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1270.
- [35] Menasché P, Haggège A A, Vilquin J T, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003, 41(7): 1078–1083.
- [36] Smits P C, van Geuns R J M, Poldermans D, et al. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003, 42(12): 2063–2069.
- [37] Herreros J, Próspers F, Pérez A, et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction[J]. *European Heart Journal*, 2003, 24(22): 2012–2020.
- [38] Paci M, Penttinen K, Pekkanen-Mattila M, et al. Arrhythmia mechanisms in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes[J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2021, 77(3): 300–316.
- [39] 李莉. 心肌梗死应用骨髓间充质干细胞治疗时不同移植途径对疗效的影响分析 [J]. *中国医药指南*, 2012, 10 (35): 402–403. DOI:10.15912/j.cnki.gocm.2012.35.245.
- [40] Mathiasen A B, Qayyum A A, Jørgensen E, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with severe ischaemic heart failure: a randomized placebo-controlled trial (MSC-HF trial)[J]. *European heart journal*, 2015, 36(27): 1744–1753.
- [41] Traverse J H, Henry T D, Pepine C J, et al. Effect of the use and timing of bone marrow mononuclear cell delivery on left ventricular function after acute myocardial infarction: the TIME randomized trial[J]. *Jama*, 2012, 308(22): 2380–2389.
- [42] Perin E C, Willerson J T, Pepine C J, et al. Effect of transendocardial delivery of autologous bone marrow mononuclear cells on functional capacity, left ventricular function, and perfusion in chronic heart failure: the FOCUS-CCTRN trial[J]. *Jama*, 2012, 307(16): 1717–1726.
- [43] Bartunek J, Terzic A, Davison B A, et al. Cardiopoietic cell therapy for advanced ischaemic heart failure: results at 39 weeks of the prospective, randomized, double blind, sham-controlled CHART-1 clinical trial[J]. *European heart journal*, 2017, 38(9): 648–660.
- [44] Kobayashi H, Tohyama S, Kanazawa H, et al. Intracoronary transplantation of pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: Inefficient procedure for cardiac regeneration[J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2023, 174: 77–87.
- [45] Menasché P, Vanneaux V, Haggège A, et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitors for severe ischemic left ventricular

dysfunction[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018, 71(4): 429–438.

[46]Miyagawa S, Kainuma S, Kawamura T, et al. Case report: Transplantation of human induced pluripotent stem cell–derived cardiomyocyte patches for ischemic cardiomyopathy[J]. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 2022, 9: 950829.

[47]Zhang H, Xue Y, Pan T, et al. Epicardial injection of allogeneic human–induced–pluripotent stem cell–derived cardiomyocytes in patients with advanced heart failure: Protocol for a phase I/IIa dose–escalation clinical trial[J]. *BMJ open*, 2022, 12(5): e056264.

[48]Nakamura K, Neidig L E, Yang X, et al. Pharmacologic therapy for engraftment arrhythmia induced by transplantation of human cardiomyocytes[J]. *Stem Cell Reports*, 2021, 16(10): 2473–2487.

[49]Kawamura M, Miyagawa S, Miki K, et al. Feasibility, safety, and therapeutic efficacy of human induced pluripotent stem cell–derived cardiomyocyte sheets in a porcine ischemic cardiomyopathy model[J]. *Circulation*, 2012, 126(11_suppl_1):

S29–S37.

[50]Kawamura T, Miyagawa S, Fukushima S, et al. Cardiomyocytes derived from MHC–homozygous induced pluripotent stem cells exhibit reduced allogeneic immunogenicity in MHC–matched non–human primates[J]. *Stem cell reports*, 2016, 6(3): 312–320.

[51]Riegler J, Tiburcy M, Ebert A, et al. Human engineered heart muscles engraft and survive long term in a rodent myocardial infarction model[J]. *Circulation research*, 2015, 117(8): 720–730.

[52]Dababneh S, Hamledari H, Maaref Y, et al. Advances in Hypertrophic Cardiomyopathy Disease Modeling using Human iPSC–derived Cardiomyocytes[J]. *Canadian Journal of Cardiology*, 2023.

[53]Sarı E Ç K, Ovalı E. Factors Affecting the Population of Mesenchymal Stem Cells in Adipose–Derived Stromal Vascular Fraction[J]. *Balkan Medical Journal*, 2022, 39(6): 386.

作者简介:

王丹, 女, 主治医师, 延安大学研究生。