

自体干细胞移植治疗心力衰竭 中国专家共识(2022)

中华医学会组织修复与再生分会心脏再生学组

通信作者: 沈振亚, 苏州大学附属第一医院心脏大血管外科, 苏州 215000, Email: uuzyshen@aliyun.com

【摘要】 心血管病死亡已占城乡居民总死亡原因的首位, 其中各类心脏病发展到终末期的心力衰竭是死亡的主要原因。随着再生医学的发展, 干细胞移植有望成为治疗心力衰竭较具潜力和应用前景的治疗方法。近年来, 干细胞相关基础研究及临床应用研究在国内蓬勃开展, 获得了许多最新的成果与进展, 但干细胞移植在临床上规范化、规模化开展仍需要相关指导性文件。因此, 中华医学会组织修复与再生分会组织专家, 结合当前最新研究结果, 对自体干细胞移植治疗心力衰竭进行会议讨论并达成以下共识, 重点对自体干细胞移植过程中的相关关键技术问题进行阐述, 提出了科学建议, 以期规范和促进干细胞的临床研究及应用。

【关键词】 干细胞; 自体; 细胞移植; 心力衰竭

基金项目: 国家自然科学基金(92168203); 国家科技支撑计划(2011BAI11B21); 国家高技术研究发展计划(2011AA020101)

Chinese expert consensus on autologous stem cell transplantation for the treatment of heart failure (2022)

Heart Regeneration Group, Tissue Repair and Regeneration Branch of the Chinese Medical Association
Corresponding author: Shen Zhenya, Department of Cardiovascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, China, Email: uuzyshen@aliyun.com

【Abstract】 Cardiovascular diseases have been the leading cause of death in both urban and rural residents. Among them, heart failure, which develops from various heart diseases to the end stage, is the main cause of death. With the development of regenerative medicine, stem cell transplantation is expected to be a potential and promising treatment for heart failure. In recent years, basic research and clinical application research related to stem cells have been vigorously developed in China, and many latest achievements and progress have been obtained. However, relevant guidance documents are still needed to standardize and scale up clinical applications of stem cell transplantation. Therefore, experts from the Tissue Repair and Regeneration Branch of the Chinese Medical Association, by referring to the latest research results, discussed the treatment of heart failure by autologous stem cell transplantation and reached the following consensus. The key technical issues related to autologous stem cell transplantation were mainly expounded, and scientific suggestions were proposed to standardize and promote the clinical research and application of stem cells.

【Key words】 Stem cells; Autologous; Cell transplantation; Heart failure

Fund program: National Natural Science Foundation of China (92168203); National Science and Technology Support Plan (2011BAI11B21); National High Technology Research and Development Program (2011AA020101)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230217-00224

收稿日期 2023-02-17 本文编辑 梁明修

引用本文: 中华医学会组织修复与再生分会心脏再生学组. 自体干细胞移植治疗心力衰竭中国专家共识(2022)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(18): 1376-1385. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230217-00224.



随着人们生活水平的提高,心血管病发病率逐年上升,已经成为严重的公共卫生问题。《中国心血管健康与疾病报告 2020 概要》中指出,中国心血管患病率处于持续上升阶段,心血管病现患人数估算为 3.3 亿,冠心病约 1 139 万,心力衰竭约 890 万,风湿性心脏病约 250 万,心血管病给社会带来的经济负担日渐加重^[1]。心血管病死亡占城乡居民总死亡原因的首位,其中缺血性心脏病和心力衰竭仍然是死亡的主要原因。尽管近十年来,各种治疗心力衰竭的新药不断被研发,心力衰竭的内科介入和外科手术治疗手段也有重大进展,但这些方法大多只是缓解症状,不能从病理基础上纠正心力衰竭,心力衰竭的治疗亟待新的策略与方法。

随着再生医学的发展,干细胞移植有望成为治疗心力衰竭较具潜力和应用前景的治疗方法。研究发现,干细胞移植入心肌后,在一定条件下可向特定组织分化,加上其独特的旁分泌能力,能够改善心脏功能。2001 年,法国学者 Dr Philippe Menasché 从骨骼肌内提取自体成肌细胞后直接心肌注射,开辟了细胞治疗心力衰竭的先河^[2]。20 多年来,许多临床研究证明了干细胞移植治疗心力衰竭的安全性和可行性^[3-4]。截至 2022 年 12 月,在美国 clinicaltrials.gov 网站共有 209 个与干细胞治疗心力衰竭相关的项目登记,国内也有较多医疗单位开展了干细胞治疗心血管病的 I 期和(或) II 期临床研究,积累了一定经验^[5-8]。但诸多临床研究的结果并不一致,存在一定的差异,临床研究设计不同也在一定程度上影响了不同中心的结果的可比性。

2015 年后,针对细胞治疗,我国出台了一系列政策与规范^[9-11],细胞治疗的研究趋于规范。近年来,干细胞相关基础研究及临床应用研究在国内蓬勃开展,获得了许多最新的成果与进展。为了推动我国干细胞移植治疗心力衰竭研究的规范化、规模化开展,有效改善心力衰竭患者的长期预后和生活质量,中华医学会组织修复与再生分会组织专家,结合当前最新研究结果,对自体干细胞移植治疗心力衰竭进行会议讨论并达成以下共识,重点对干细胞移植过程中的相关关键技术问题进行阐述,以期进一步规范和促进干细胞的临床研究及应用。

一、干细胞的定义与种类

干细胞是存在于机体内的一类具有自我复制能力的多潜能细胞,保持了未定向分化状态,具有一定的增殖能力^[12]。在一定的条件下,干细胞可分

化成机体的多种功能细胞。

目前,国际上用于心血管病细胞移植治疗研究的干细胞类型主要有骨髓单个核细胞(BMMNCs)、骨髓间充质干细胞(BMSCs)和人多能干细胞(hPSCs)。

BMMNCs 是第一个用于冠状动脉(冠脉)内注射治疗缺血性心脏病的细胞种类^[13],随后的许多临床研究探索了 BMMNCs 治疗缺血性心脏病心力衰竭的价值,但其有效性结果并不一致^[14-16],这可能与 BMMNCs 是一个混合细胞种群有关。

BMSCs 也是最早受到关注的可心肌样再生的细胞之一^[17-18]。由于其取材方便,易于分离扩增,是目前业已开展的临床试验中使用最广泛的细胞种类。以前的观点认为,BMSCs 移植后心脏功能的改善是由于移植的 BMSCs 分化为功能性心肌细胞。然而后续大量研究证明 BMSCs 在体内并不能分化为功能性的心肌细胞,其对心脏的有益作用是依赖于它们的旁分泌机制^[3, 19-20]。最近有证据表明,BMSCs 还能通过调节免疫细胞表型发挥修复作用,BMSCs 可诱导巨噬细胞极化为修复型(M2)巨噬细胞,抑制促炎型(M1)巨噬细胞,从而抑制不良的心脏重塑^[21]。

hPSCs 包括人胚胎干细胞(hESCs)和人诱导多能干细胞(hiPSCs)。hESCs 和 hiPSCs 可被高效诱导分化为心血管前体细胞和心血管细胞,其治疗心力衰竭的临床研究正在进行中,部分研究显示效果良好,未发生心律失常、肿瘤形成或与免疫相关的不良事件^[22]。但由于其诱发不良事件的不确定性,hPSCs 衍生细胞的应用安全性和有效性有待更多的临床数据^[23]。

从成年心脏中分离出的 c-Kit 阳性细胞,曾被认为能分化为心肌细胞,称为“心脏干细胞(CSCs)”。随着研究深入,越来越多的证据表明 c-Kit 阳性细胞仅仅是存在于成体心脏内的一类细胞,虽然其能够分化成为内皮细胞或分泌细胞因子,移植到受损心脏后也可能改善心功能,但其无法分化为心肌细胞^[24]。因此,CSCs 的临床应用还有许多问题需要解决。

目前在实际临床研究中,BMSCs 使用最多,积累的临床证据最多,可以作为应用的代表。因此,建议首选自体 BMSCs 用于治疗心血管病,本共识亦主要围绕自体 BMSCs 的临床应用进行阐述。

推荐意见 1:现阶段建议首选自体 BMSCs 用于

临床治疗心力衰竭,其他种子细胞应用之前应对细胞移植的安全性和有效性进行充分的临床前评估。

二、干细胞移植临床应用必备条件

(一)医院资质

国家卫生和计划生育委员会、国家食品药品监督管理总局于 2015 年联合发布了我国首个《干细胞临床研究管理办法(试行)》^[9],明确了开展干细胞临床研究的医疗机构应当具备的条件:实施自体干细胞移植治疗心血管病的临床单位必须为三级甲等医院,通过干细胞临床研究机构备案,具有相关专业的药物临床试验机构资格,承担过干细胞领域的重大研究项目;有稳定充分的项目研究经费支持;具有完整全面的干细胞质控、临床研究质控的制度和监管部门;具有与所开展干细胞临床研究相适应的学术委员会和伦理委员会。

(二)人员资质

1. 项目负责人资质:实施干细胞治疗的项目负责人必须具有高级专业技术职称,具有良好的科研信誉;有 10 年以上相关工作经验;有实施经皮冠状动脉介入(PCI)或冠状动脉旁路移植(CABG)的操作资质和经验。

2. 其他人员资质:实施干细胞临床治疗的人员必须经过专业培训,熟练掌握细胞移植技术;必须经过药物临床试验质量管理规范(GCP)培训,并获得相应资质。

(三)细胞准备

干细胞的制备过程应严格遵循《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则》^[25]中规定的标准。制备过程应当符合《药品生产质量管理规范》(GMP)^[26]的基本原则和要求,配备具有资质的人员、适用的设施设备和完整的质量管理文件,原辅材料、制备过程和质量控制应符合现行《中华人民共和国药典》^[27]《中国生物制品主要原辅材料质控标准》^[28]和《一次性使用无菌医疗器械监督管理办法(暂行)》^[29]等的标准及要求,最大限度地降低制备过程中的污染,确保持续稳定地制备符合预定用途和质量要求的干细胞制剂。

推荐意见 2:实施干细胞治疗心力衰竭临床应用的单位和个人必须具备国家规定的相关资质,干细胞的制备过程应严格遵循国家有关标准,确保持续稳定地制备符合预定用途和质量要求的干细胞制剂。

三、干细胞移植患者准备

(一)适应证与禁忌证

根据国内外临床试验及相关探索性研究结

果^[30-37],对细胞移植治疗心力衰竭的患者的适应证和禁忌证列举如下:

1. 适应证:各类心血管疾病导致的射血分数降低的心力衰竭:纽约心脏病协会(NYHA)心功能Ⅲ级以上,超声心动图示左心室射血分数(LVEF)≤0.4,脑利钠肽(BNP)≥500 ng/L 或氨基末端脑利钠肽前体(NT-pro BNP)≥2 000 ng/L(不同年龄患者,NT-pro BNP 诊断急性心力衰竭的阈值不同,使用 NT-pro BNP 判断心力衰竭程度需考虑年龄分层)。

2. 禁忌证:(1)严重脏器功能不全、不能耐受干细胞移植的患者;(2)过敏体质,可能对细胞悬液或造影剂等药品过敏者;(3)患有血液系统疾病者;(4)合并恶性肿瘤者;(5)患有主动脉夹层者;(6)具有精神障碍,病情不稳定或尚未控制者;(7)滥用药物或酒精者。

推荐意见 3:干细胞治疗心力衰竭临床应用的适应证为各类心血管疾病导致的射血分数降低的心力衰竭:NYHA 心功能Ⅲ级以上,超声心动图示 LVEF≤0.4, BNP≥500 ng/L 或 NT-pro BNP≥2 000 ng/L。

(二)知情同意

目前干细胞应用于心力衰竭患者的治疗仍处在临床研究阶段,为了让患者和(或)近亲属或监护人对细胞移植治疗方法有充分的知情权,在细胞治疗前,经治医师应向患者和(或)近亲属或监护人作出详细告知。告知内容包括:干细胞治疗的目的、可能收到的获益、可能产生的风险、如果不选择干细胞移植可供选择的其他治疗方法、治疗过程中可能出现的并发症及相关应对解决措施、可能产生的治疗费用及其他注意事项等。在充分尊重患者和(或)近亲属或监护人意愿前提下,患者和(或)近亲属或监护人签署知情同意书,方能开展进一步治疗。

(三)干细胞移植术前准备

1. 骨髓采集前行血常规、血凝常规、生化全套、传染性疾病(乙肝、丙肝、梅毒、艾滋病)筛查等血液学检查。

2. 干细胞移植术前检查参考 PCI、CABG 的常规术前检查,检查心肌损伤标志物、肿瘤标志物等血液学指标,获取 24 h 动态心电图、心肌灌注显像等辅助检查资料。必要时行冠状动脉 CT 或冠状动脉造影、心脏磁共振等检查,了解冠脉供血情况及心脏形态结构。

推荐意见 4:干细胞移植受者应在移植前完善血常规、血凝常规、生化全套、心肌酶谱、BNP、肿瘤

标志物等血液学检查,获取心脏超声、心电图、冠状动脉 CT、心脏磁共振等影像及图形资料,作为细胞治疗前基准资料。

四、干细胞制备及移植

(一) BMSCs 制备

BMSCs 制备分骨髓采集和细胞扩增培养两部分。骨髓采集按照骨髓穿刺术的操作规范在无菌室内进行,骨髓采集点一般在髂后上棘,可分多点采集,总抽取骨髓液量为 30~40 ml,获得的骨髓细胞计数不低于 2×10^7 个/ml。骨髓采集完成后,骨髓液放置在 4℃ 保存箱中转运至细胞培养场所进行扩增培养,采集转送由专人负责,注意严格核对患者信息。

关于骨髓采集前骨髓动员:骨髓动员是使用药物(通常为细胞集落刺激因子)动员骨髓中的细胞入血,从而增加体内效应细胞的数量。鉴于该方法可能会引起相关并发症(血栓、栓塞),因此对心力衰竭患者进行骨髓动员宜慎重。建议临床获取干细胞的方法,为抽取适量骨髓对其中的干细胞进行扩增培养,以获得治疗量的细胞数。

BMSCs 扩增培养的常用方法主要有全骨髓贴壁培养法、密度梯度离心法和免疫磁珠分选法 3 种:

1. 全骨髓培养法^[38]:该方法利用 BMSCs 可贴壁于培养器皿表面的生长特性,通过在培养过程中的换液过程,保留贴壁生长的 BMSCs 细胞,去除未贴壁的细胞,再通过扩增培养得到纯化的 BMSCs。该培养方法细胞增殖速度较快,可能与保留了骨髓中与 BMSCs 生长相关的促黏附物质和细胞因子有关。

2. 密度梯度离心法^[39-40]:该方法是利用骨髓中不同类型的细胞密度不同原理,利用这一差异进行分选。将骨髓液加入到密度梯度的离心液体上面,通过离心力场作用使不同类型的细胞分离并分层至等密度点,再吸取特定分层位置的细胞。该方法获得的细胞纯度相对较高,但存在细胞成分丢失过多,细胞生长的骨髓环境缺失等缺点。

3. 免疫磁珠分选法^[41-42]:该方法利用 BMSCs 表面所表达的特定抗原或缺失的特定抗原,通过流式细胞仪,使用免疫磁珠进行正选或负选,从而获得 BMSCs。该方法获取的 BMSCs 纯度较高,但由于经过了流式细胞仪筛选,获取细胞的活性受到一定影响,且分离需要特定的仪器和试剂,操作费用较高。

建议将 BMSCs 扩增培养至第 3 代收集用于细

胞治疗,为了保证干细胞成品的生物安全性,细胞培养应避免使用添加动物源生物制品的培养基。细胞获取后用流式细胞仪鉴定 BMSCs 表面标记,根据国际细胞治疗协会(ISCT)对 BMSCs 的定义,细胞表达 CD105、CD73 和 CD90 阳性,CD45、CD34、CD14、CD11b、CD79a、CD19 或 HLA-II 类分子表达阴性^[43]。将收集的 BMSCs 用生理盐水稀释至所需密度,计数细胞总数,推荐用于治疗的细胞密度不低于 1×10^8 个/ml。细胞应进行输注前检测,检测指标参照《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则》^[25],包括细胞活力检测,外来因子检测如细菌、真菌、支原体、相关病毒等。制备完成的细胞悬液在 4℃ 下保存时间不应超过 6 h。

推荐意见 5: 自体骨髓干细胞需经骨髓采集、分离、扩增等步骤获取;骨髓采集时慎用骨髓动员剂;可使用全骨髓培养法、密度梯度离心法和免疫磁珠分选法扩增培养干细胞;不使用添加动物源生物制品的培养基;建议使用第 3 代扩增细胞用于治疗,用于治疗的细胞密度不低于 1×10^8 个/ml;输注前细胞需进行活性检测、微生物检测;制备完成的细胞悬液在 4℃ 下保存不超过 6 h。

(二) BMSCs 移植时机

1. 缺血性心脏病:(1)急性心肌梗死:由于自体 BMSCs 体外培养扩增时间约 2~3 周,急性心肌梗死后 2~3 周行自体 BMSCs 细胞移植,此时组织炎症反应已经开始消退,心肌微环境较心肌梗死早期对移植细胞的影响较小,有利于细胞发挥作用。(2)缺血性心脏病合并心力衰竭:慢性缺血性心脏病心力衰竭患者无明显治疗时间窗要求,在一般情况较为稳定,无急性心力衰竭发作或频繁心绞痛发作的状态下,可以抽取骨髓培养 BMSCs 后行细胞移植,该状态下患者内环境和细胞微环境相对稳定,有利于移植细胞的存活与发挥作用。

2. 扩张型心肌病合并心力衰竭:与慢性缺血性心脏病心力衰竭类似,扩张型心肌病心力衰竭患者行细胞移植亦无最佳治疗时间窗,在出现晚期终末期心力衰竭之前皆可进行,考虑到患者心肌微环境对移植干细胞的功能影响,可适当给予强化强心利尿等治疗措施,使患者在移植前的心功能状态尽量保持稳定。

3. 心脏瓣膜病合并心力衰竭:心脏瓣膜病合并心力衰竭患者,为了增加围手术期的安全性,增加心脏功能储备,为术后恢复创造一个相对良好的状态,可在拟手术前 2~3 周抽取骨髓培养 BMSCs,在

手术当天进行细胞移植。

推荐意见 6: 适合行干细胞移植的患者应按不同病种选择不同时机进行细胞移植。急性心肌梗死患者一般在发病后 2~3 周进行移植,慢性缺血性心脏病心力衰竭及扩张型心肌病心力衰竭患者一般在病情状况较为稳定时进行移植,心脏瓣膜病患者一般在手术当天进行移植。

(三) BMSCs 移植方法

当前,干细胞移植入体内的方法主要有静脉移植、心外膜心肌多点注射、心内膜心肌多点注射、数字减影血管造影(DSA)下经冠状动脉移植、CABG 同期经桥血管移植及心脏术中经冠脉口移植。各移植途径有其优缺点:

1. 静脉移植^[44-45]: 该移植方法简单且无创,缺点是由于细胞外逸,移植后仅有一小部分细胞最终能到达心脏,因此治疗效果不稳定。最新的研究表明,静脉移植途径下,移植的干细胞可能通过免疫调节作用改善心脏功能^[46]。

2. 心外膜心肌多点注射^[47-48]: 在心外膜上分多点注射 BMSCs, 常与 CABG 或胸腔镜手术同时实施。该移植方法细胞定位明确直接,移植效果较为可靠。但因需要外科手段,因此存在手术相关风险,需开胸时创伤较大。点状注射的方法使细胞在心肌内的分布比较局限,容易形成细胞孤岛。

3. 心内膜心肌多点注射^[49-50]: 采用特殊注射装置(NOGA 三维磁导航系统),用导管上的多点细针将移植细胞注入拟移植区域的心内膜下。与心外膜多点注射相类似,该方法对细胞移植的定位较为准确,但需要特殊设备,操作难度较大,对人员的技术要求高。有发生心脏穿孔、心律失常等严重并发症的可能性。

4. DSA 下经冠状动脉移植^[51]: 技术操作与冠脉造影相似,在 DSA 下经左右冠状动脉开口送入 over-wire 球囊,将细胞注入冠脉血管内。该方法操作难度相对简单,细胞移植后心肌给药分布均匀,但因心脏是搏动器官,因此仍然存在细胞流失等问题。

5. CABG 同期经桥血管移植^[31, 52-54]: 患者行 CABG 时,先将静脉桥血管与狭窄冠脉远端行端侧吻合,吻合完成后从静脉桥近端连接注射器,将细胞移植入心肌内,如在心脏停跳下实施可进一步提高心内细胞滞留量。但该方法需要开胸,创伤较大,常用于 CABG 同期的辅助治疗。

6. 心脏术中经冠脉口移植: 体外循环心脏停跳

下,在主动脉根部切开升主动脉,找到左右冠脉开口,将细胞经冠脉开口移植入心肌内。该方法一般不单独采用,多用于心脏术中同期进行。

推荐意见 7: 推荐根据患者病种、移植前状态及是否同期行其他手术或操作而选择合适的移植方法。非开胸手术患者推荐首选冠脉内注射,其次为静脉注射,有设备条件的可尝试行心内膜多点注射;开胸心脏手术患者根据手术方式可选择心外膜心肌多点注射、经冠脉口直接输注及冠脉搭桥术中经桥血管输注。

五、干细胞移植安全性和有效性评价

(一) 干细胞移植安全性评价

1. 干细胞制剂安全性: 由于 BMSCs 取自于自体,移植后无免疫排斥反应;制备 BMSCs 过程中不添加含动物血清的培养基,符合生物安全标准,但在细胞培养及收集、运输过程中仍应防止病原体污染事件发生;在动物实验研究中,曾出现有异体 BMSCs 移植诱发肿瘤形成的报道^[55-56],但自体 BMSCs 的临床研究迄今为止未见有新生肿瘤的相关不良事件。

2. 干细胞移植方法安全性: 如前所述,干细胞可采用多种方法移植入人体。除静脉输注外,其他移植方法均可能出现与手术操作相关的并发症,因此,在细胞移植前及移植操作中,应充分评估操作风险,尽可能避免相关并发症发生。当移植细胞密度过大时,可能会诱发血管内微栓塞,如经冠脉内移植可能导致冠脉远端闭塞,但实际操作中,该并发症的发生率极低。

在临床研究过程中,一旦观察到有不良事件发生,应积极对症处理,并按规定尽快报告给临床研究主管部门。

(二) 干细胞移植有效性评价

自体 BMSCs 移植后,评价有效改善患者心功能的指标分主观指标和客观指标两部分,具体如下:

1. 主观指标^[57-60]: 患者自觉心力衰竭症状明显改善,胸闷气急等症状减轻,食欲睡眠改善,活动耐量较术前提升。

2. 客观指标^[61-67]: (1) 6 min 步行试验结果或心肺运动试验结果提示活动耐量增加; (2) 无移植后各种不良反应出现,如新生物或新增心律失常等; (3) 下述项目检查结果出现一定程度改善: BNP 或 NT-pro BNP、超声心动图、心肌灌注显像、心脏磁共振、冠状动脉造影或冠状动脉 CTA。有条件的单位

推荐开展血液学检测炎症状态相关指标。

六、术后随访

在细胞移植术后的 1、4、8、12 h 进行生命体征监测,记录是否有与细胞移植相关的不良反应;术后 1 d、3 d、1 周、2 周、1 个月及第 2、3、6、9、12 个月时各随访 1 次,第 2 年每半年随访 1 次,此后每 1 年随访 1 次。

随访时检查血压、血常规、肝肾功能、心肌酶谱、BNP 或 NT-pro BNP、超声心动图,动态观察各指标的变化情况,必要时行胸片、24 h 动态心电图、心肌灌注显像、心脏磁共振、冠状动脉造影或冠状动脉 CT 检查,对不同时间点的结果进行对照比较。

推荐意见 8: 干细胞移植后应进行安全性和有效性评价及长期随访。包括各类与生物制剂相关的不良事件,患者的主观心力衰竭症状,以及与基准资料相比较的各类指标变化情况。通过上述指标综合评估干细胞的近期及远期疗效。

七、自体干细胞移植治疗心血管病未来研究方向

(一)临床研究设计

目前,国内已知的干细胞治疗缺血性心脏病及心力衰竭的临床试验大多为数据分散的单中心研究,样本量有限,观察指标主要专注于细胞的近期疗效。因此,需要设计规范而严格的多中心、前瞻性、随机、双盲、大样本临床研究,方能准确评价干细胞治疗心血管疾病的安全性和有效性。通过临床研究,解决包括量效关系、临床疗效评价方法建立等关键问题。

(二)干细胞修复机制研究

移植细胞异质性与疗效间的关联、细胞移植改善心力衰竭心脏功能等作用机制有待加强研究,注重解析细胞移植出现疗效差异的机制、影响远期疗效的因素以及心肌炎症状态的评价等。此外,干细胞移植后的体内示踪对于阐明干细胞修复机制也极为重要^[68-72],需加强追踪技术研发,特别是干细胞移植后的体内长期追踪问题,需要进一步研究。

(三)干细胞预处理与移植微环境干预

年龄偏大和(或)全身状态较差的患者,其自体干细胞质量往往偏差,直接影响移植后效果。对细胞进行移植前预处理,有可能会增强移植效果,但要注意预处理不能增加潜在的细胞或移植风险。国内外已有开展此方面研究的报道^[73-76];另外,已有若干研究发现改善梗死心肌微环境可提高干细胞的存活率和疗效^[77-79],其相关机制包括调节炎症

反应、激活细胞生长与存活的信号通路、改善微循环等^[80-82]。未来的研究要进一步寻找能有效改善微环境的细胞因子或药物,为细胞移植提供良好土壤。

八、总结

干细胞移植治疗心血管疾病目前处于临床研究阶段,分析现有的临床研究结果可以看出,自体干细胞移植治疗心血管疾病是安全的,干细胞的低免疫原性也使异体干细胞移植成为可能。然而干细胞疗效的进一步明确,亟需开展规模化、规范化的随机对照临床试验,加强对干细胞作用机制的研究以及对干细胞的质量控制研究。临床研究需要对患者适应证选择、种子细胞制备、移植细胞剂量、细胞移植方法和移植时机等细胞移植过程中的关键技术环节进行标准化并不断优化,以临床终点事件作为质控标准,评估干细胞移植的近期和远期疗效,最终使干细胞移植成为治疗心力衰竭的有效生物治疗手段,改善生活质量,降低死亡率,造福于广大心力衰竭患者。

本共识编写委员会专家名单

编写顾问:付小兵(中国人民解放军总医院医学创新研究部创伤修复与组织再生研究中心);顾晓松(南通大学教育江苏省神经再生重点实验室);蒋建新(中国人民解放军陆军特色医学中心野战外科研究部);韩忠朝(中国医学科学院血液学研究所实验血液学国家重点实验室)

执笔人:沈振亚(苏州大学附属第一医院心脏大血管外科);张浩(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心脏中心);杨黄恬(中国科学院上海营养与健康研究所);陈韵岱(中国人民解放军总医院心血管医学部);薛松(上海交通大学医学院附属仁济医院心血管外科);陈一欢(苏州大学附属第一医院心脏大血管外科)

共识专家组组长:沈振亚(苏州大学附属第一医院心脏大血管外科)

共识专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):陈一欢(苏州大学附属第一医院心脏大血管外科);陈宇(中国人民解放军总医院心血管医学部);陈韵岱(中国人民解放军总医院心血管医学部);高传玉(河南省人民医院心血管内科);谷涌泉(首都医科大学宣武医院血管外科);顾翔(江苏省苏北人民医院心血管内科);郭全义(中国人民解放军总医院骨科医学部);侯剑锋(中国医学科学院阜外医院成人心脏外科);胡士军(苏州大学心血管病研究所);胡舜英(中国人民解放军总医院心血管医学部);黄浩岳(苏州大学附属第一医院心脏大血管外科);黄榕翀(首都医科大学附属北京友谊医院心脏中心);惠杰(苏州大学附属第一医院心血管内科);蒋廷波(苏州大学附属第一医院心血管内科);李杨欣(苏州

大学心血管病研究所);连锋(上海交通大学医学院附属仁济医院心血管外科);彭江(中国人民解放军总医院骨科医学部);钱海燕(中国医学科学院阜外医院心血管内科);沈振亚(苏州大学附属第一医院心脏大血管外科);唐俊明(湖北医药学院基础医学院);田海(哈尔滨医科大学附属第二医院心血管外科);王达利(遵义医科大学);王珏(温州医科大学附属第一医院心血管外科);王琳(华中科技大学同济医学院附属协和医院检验科);薛松(上海交通大学医学院附属仁济医院心血管外科);杨黄恬(中国科学院上海营养与健康研究所);余云生(苏州大学附属第一医院心脏大血管外科);张浩(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心脏中心);朱庆磊(中国人民解放军总医院心血管医学部)

利益冲突 专家组所有成员均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组,胡盛寿.《中国心血管健康与疾病报告 2020 概要》[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-3614.2021. 06.001.
- [2] Hagège AA, Marolleau JP, Vilquin JT, et al. Skeletal myoblast transplantation in ischemic heart failure: long-term follow-up of the first phase I cohort of patients[J]. Circulation, 2006, 114(1 Suppl): I108-I113. DOI: 10.1161/circulationaha.105.000521.
- [3] Bagno L, Hatzistergos KE, Balkan W, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy for cardiovascular disease: progress and challenges[J]. Mol Ther, 2018, 26(7): 1610-1623. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.05.009.
- [4] Bolli R, Kahlon A. Time to end the war on cell therapy[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(5): 893-897. DOI: 10.1002/ejhf.1767.
- [5] 葛均波.干细胞治疗心肌梗死的最新研究成果[J]. 医学研究杂志, 2008, 37(12):3. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-548X. 2008.12.002.
- [6] 葛均波,黄浙勇.干细胞移植治疗心脏病的发展方向[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2012, 4:18-21. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2012.12.007.
- [7] Li X, Hu YD, Guo Y, et al. Safety and efficacy of intracoronary human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell treatment for very old patients with coronary chronic total occlusion[J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(11): 1426-1432. DOI: 10.2174/1381612821666141126100636.
- [8] Que WC, Qiu HQ, Chen HY, et al. Systematic evaluation of therapeutic effects of stem cell transplantation trials for heart diseases in China[J]. Clin Transplant, 2020, 34(11): e14051. DOI: 10.1111/ctr.14051.
- [9] 国家卫生计生委与食品药品监管总局.干细胞临床研究管理办法(试行)[EB/OL]. (2015-07-20)[2023-02-17]. https://www. nmpa. gov. cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20150720120001607.html.
- [10] 国家食品药品监督管理总局.细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2017-12-18)[2023-02-17]. https://www. nmpa. gov. cn/directory/web/nmpa/xxgk/
- [11] 国家卫生健康委.体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法(试行)(征求意见稿)[EB/OL]. (2019-03-29)[2023-02-17]. http://www.nhc.gov.cn/wjw/yjzj/201903/01134dee9c5a4661a0b5351bd8a04822.shtml.
- [12] Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, et al. Stem cells: past, present, and future[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1):68. DOI: 10.1186/s13287-019-1165-5.
- [13] Traverse JH, Henry TD, Vaughan DE, et al. Rationale and design for TIME: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial evaluating the safety and effect of timing of administration of bone marrow mononuclear cells after acute myocardial infarction[J]. Am Heart J, 2009, 158(3): 356-363. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.06.009.
- [14] Perin EC, Willerson JT, Pepine CJ, 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. DOI: 10.1001/jama.2012.418.
- [15] Gyongyosi M, Gurgea GA, Syeda B, et al. Long-term outcome of combined (percutaneous intramyocardial and intracoronary) application of autologous bone marrow mononuclear cells post myocardial infarction: the 5-year MYSTAR study[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0164908. DOI: 10.1371/journal.pone.0164908.
- [16] Wen Y, Chen B, Wang C, et al. Bone marrow-derived mononuclear cell therapy for patients with ischemic heart disease and ischemic heart failure[J]. Expert Opin Biol Ther, 2012, 12(12): 1563-1573. DOI: 10.1517/14712598.2012.721764.
- [17] Ohnishi S, Ohgushi H, Kitamura S, et al. Mesenchymal stem cells for the treatment of heart failure[J]. Int J Hematol, 2007, 86(1):17-21. DOI: 10.1532/IJH97.07041.
- [18] Zimmet JM, Hare JM. Emerging role for bone marrow derived mesenchymal stem cells in myocardial regenerative therapy[J]. Basic Res Cardiol, 2005, 100(6): 471-481. DOI: 10.1007/s00395-005-0553-4.
- [19] Shafei AE, Ali MA, Ghanem HG, et al. Mesenchymal stem cell therapy: a promising cell-based therapy for treatment of myocardial infarction[J]. J Gene Med, 2017, 19(12)DOI: 10.1002/jgm.2995.
- [20] Kang IS, Suh J, Lee MN, et al. Characterization of human cardiac mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles comparing with human bone marrow derived mesenchymal stem cells[J]. BMB Rep, 2020, 53(2): 118-123. DOI: 10.5483/BMBRep.2020.53.2.235.
- [21] Ning H, Chen H, Deng J, et al. Exosomes secreted by FNDC5-BMMSCs protect myocardial infarction by anti-inflammation and macrophage polarization via NF-κB signaling pathway and Nrf2/HO-1 axis[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 519. DOI: 10.1186/s13287-021-02591-4.
- [22] Miyagawa S, Kainuma S, Kawamura T, et al. Case report: transplantation of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte patches for ischemic cardiomyopathy[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 950829. DOI: 10.3389/fcvm.2022.950829.
- [23] Li Q, Wang J, Wu Q, et al. Perspective on human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes in heart disease modeling and repair[J]. Stem Cells Transl Med,

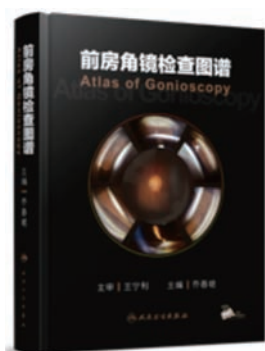
- 2020, 9(10):1121-1128. DOI: 10.1002/sctm.19-0340.
- [24] He L, Han M, Zhang Z, et al. Reassessment of c-Kit(+) Cells for Cardiomyocyte Contribution in Adult Heart[J]. *Circulation*, 2019, 140(2): 164-166. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039909.
- [25] 国家卫生计生委办公厅与食品药品监管总局办公厅. 干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则. [EB/OL]. (2015-07-31) [2023-02-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20150731120001226.html>.
- [26] 中华人民共和国卫生部令第79号. 药品生产质量管理规范(2010年修订) [EB/OL]. (2011-01-17) [2023-02-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/bmgzh/20110117120001434.html>.
- [27] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 2010年版第二增补本. 北京: 中国科技出版社, 2013.
- [28] 中国生物制品标准化委员会. 中国生物制品主要原辅材料质控标准[M]. 北京: 化学工业出版社, 2000.
- [29] 国家药品监督管理局. 一次性使用无菌医疗器械监督管理办法(暂行) [EB/OL]. (2000-10-13) [2023-02-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxfgwj/ylqxbmgzh/20001013010101298.html>.
- [30] 游庆军. 骨髓干细胞移植辅助风湿性二尖瓣疾病合并心衰患者外科治疗中的应用[J]. *中华实验外科杂志*, 2004, 21(12):1560. DOI: 10.3760/j.issn:1001-9030.2004.12.065.
- [31] da Rocha Loures DR, de Souza JM, Sermann OA, et al. Bone marrow stem cell transplantation and coronary artery bypass grafting surgery for chronic ischemic cardiomyopathy[J]. *Heart Surg Forum*, 2010, 13(3): E161-E164. DOI: 10.1532/HSF98.20091143.
- [32] Heldman AW, DiFede DL, Fishman JE, et al. Transendocardial mesenchymal stem cells and mononuclear bone marrow cells for ischemic cardiomyopathy: the TAC-HFT randomized trial[J]. *JAMA*, 2014, 311(1):62-73. DOI: 10.1001/jama.2013.282909.
- [33] Poglajen G, Sever M, Cukjati M, et al. Effects of transendocardial CD34+cell transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7(4): 552-559. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001436.
- [34] Clemente I, Goncalo A, Faria C, et al. Relevance of chimerism analysis after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(4):890-892. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.01.065.
- [35] Miyagawa S, Domae K, Yoshikawa Y, et al. Phase I Clinical trial of autologous stem cell-sheet transplantation therapy for treating cardiomyopathy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4). DOI: 10.1161/JAHA.116.003918.
- [36] Menasche P, Vanneau V, Hagege A, et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitors for severe ischemic left ventricular dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(4): 429-438. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.047.
- [37] Wolfien M, Klatt D, Salybekov AA, et al. Hematopoietic stem-cell senescence and myocardial repair-Coronary artery disease genotype/phenotype analysis of post-MI myocardial regeneration response induced by CABG/CD133+bone marrow hematopoietic stem cell treatment in RCT PERFECT Phase 3[J]. *EBioMedicine*, 2020, 57:102862. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102862.
- [38] Chu DT, Phuong TNT, Tien NLB, et al. An update on the application of human bone marrow mesenchymal stem/stromal cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):708. DOI: 10.3390/ijms21030708.
- [39] Xu F, Zhang Q, Wang H. Establishing a density-based method to separate proliferating and senescent cells from bone marrow stromal cells[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(14):15050-15057. DOI: 10.18632/aging.103569.
- [40] Pösel C, Möller K, Fröhlich W, et al. Density gradient centrifugation compromises bone marrow mononuclear cell yield[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e50293. DOI: 10.1371/journal.pone.0050293.
- [41] Boxall S, Jones E. The use of multiparameter flow cytometry and cell sorting to characterize native human bone marrow mesenchymal stem cells (MSC) [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1235: 121-130. DOI: 10.1007/978-1-4939-1785-3_11.
- [42] Najar M, Dollé L, Crompton E, et al. Isolation and characterization of bone marrow mesenchymal stromal cell subsets in culture based on aldehyde dehydrogenase activity[J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2018, 24(2):89-98. DOI: 10.1089/ten.TEC.2017.0312.
- [43] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement[J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(4): 315-317. DOI: 10.1080/14653240600855905.
- [44] Jeevanantham V, Butler M, Saad A, et al. Adult bone marrow cell therapy improves survival and induces long-term improvement in cardiac parameters: a systematic review and meta-analysis[J]. *Circulation*, 2012, 126(5): 551-568. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.086074.
- [45] Leon-Rico D, Fernández-García M, Aldea M, et al. Comparison of haematopoietic stem cell engraftment through the retro-orbital venous sinus and the lateral vein: alternative routes for bone marrow transplantation in mice[J]. *Lab Anim*, 2015, 49(2):132-141. DOI: 10.1177/0023677214567915.
- [46] Butler J, Epstein SE, Greene SJ, et al. Intravenous allogeneic mesenchymal stem cells for nonischemic cardiomyopathy: safety and efficacy results of a phase II-A randomized trial[J]. *Circ Res*, 2017, 120(2):332-340. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309717.
- [47] Ji LL, Long XF, Tian H, et al. Effect of transplantation of bone marrow stem cells on myocardial infarction size in a rabbit model[J]. *World J Emerg Med*, 2013, 4(4):304-310. DOI: 10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2013.04.012.
- [48] Joung B, Kim IK, Lee MH, et al. Bone marrow mononuclear stem cells transplanted in rat infarct myocardium improved the electrical conduction without evidence of proarrhythmic effects[J]. *Yonsei Med J*, 2007, 48(5):754-764. DOI: 10.3349/ymj.2007.48.5.754.
- [49] Pleva L, Kukla P, Vitková K, et al. Rationale and design of a prospective, randomised study of retrograde application of bone marrow aspirate concentrate (BMAC) through coronary sinus in patients with congestive heart failure of ischemic etiology (the RETRO study) [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1):32. DOI: 10.1186/s12872-019-1011-9.
- [50] Mathiasen AB, Qayyum AA, Jørgensen E, et al. In vivo mri tracking of mesenchymal stromal cells labeled with ultrasmall paramagnetic iron oxide particles after

- intramyocardial transplantation in patients with chronic ischemic heart disease[J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 2754927. DOI: 10.1155/2019/2754927.
- [51] Baran Ç, Durdu S, Özçınar E, et al. Long-term follow-up of patients with Buerger's disease after autologous stem cell therapy[J]. *Anatol J Cardiol*, 2019, 21(3): 155-162. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.12354.
- [52] Ayyat KS, Argawi A, Mende M, et al. Combined coronary artery bypass surgery with bone marrow stem cell transplantation: are we there yet? [J] *Ann Thorac Surg*, 2019, 108(6): 1913-1921. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2019.05.094.
- [53] Lu M, Liu S, Zheng Z, et al. A pilot trial of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation through grafting artery: a sub-study focused on segmental left ventricular function recovery and scar reduction[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 2221-2227. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.217.
- [54] Hu S, Liu S, Zheng Z, et al. Isolated coronary artery bypass graft combined with bone marrow mononuclear cells delivered through a graft vessel for patients with previous myocardial infarction and chronic heart failure: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(24): 2409-2415. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.037.
- [55] Liu W, Wang Y, Gong F, et al. Exosomes derived from bone mesenchymal stem cells repair traumatic spinal cord injury by suppressing the activation of $\alpha 1$ neurotoxic reactive astrocytes[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(3): 469-484. DOI: 10.1089/neu.2018.5835.
- [56] Jeong JO, Han JW, Kim JM, et al. Malignant tumor formation after transplantation of short-term cultured bone marrow mesenchymal stem cells in experimental myocardial infarction and diabetic neuropathy[J]. *Circ Res*, 2011, 108(11): 1340-1347. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.239848.
- [57] Fisher SA, Doree C, Mathur A, et al. Cochrane Corner: stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure[J]. *Heart*, 2018, 104(1): 8-10. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311684.
- [58] Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G, et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial[J]. *JAMA*, 2012, 308(22): 2369-2379. DOI: 10.1001/jama.2012.25321.
- [59] Tompkins BA, Rieger AC, Florea V, et al. Comparison of mesenchymal stem cell efficacy in ischemic versus nonischemic dilated cardiomyopathy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(14). DOI: 10.1161/JAHA.117.008460.
- [60] Ory J, Saltzman RG, Blachman-Braun R, et al. The effect of transendocardial stem cell injection on erectile function in men with cardiomyopathy: results from the TRIDENT, POSEIDON, and TAC-HFT trials[J]. *J Sex Med*, 2020, 17(4): 695-701. DOI: 10.1016/j.jsxm.2020.01.003.
- [61] Chin SP, Maskon O, Tan CS, et al. Synergistic effects of intracoronary infusion of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells and revascularization procedure on improvement of cardiac function in patients with severe ischemic cardiomyopathy sci-2020-026.
- [62] Haddad K, Potter BJ, Matteau A, et al. Analysis of the COMPARE-AMI trial: first report of long-term safety of CD133+cells[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 319: 32-35. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.06.004.
- [63] Kim SH, Cho JH, Lee YH, et al. Improvement in left ventricular function with intracoronary mesenchymal stem cell therapy in a patient with anterior wall st-segment elevation myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018, 32(4): 329-338. DOI: 10.1007/s10557-018-6804-z.
- [64] Zhang R, Yu J, Zhang N, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: single-blind, multicenter, randomized controlled trial[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 33. DOI: 10.1186/s13287-020-02096-6.
- [65] Attar A, Bahmanzadegan Jahromi F, Kavousi S, et al. Mesenchymal stem cell transplantation after acute myocardial infarction: a meta-analysis of clinical trials[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 600. DOI: 10.1186/s13287-021-02667-1.
- [66] Yang D, O'Brien CG, Ikeda G, et al. Meta-analysis of short-and long-term efficacy of mononuclear cell transplantation in patients with myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 2020, 220: 155-175. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.09.005.
- [67] Campos de Carvalho AC, Kasai-Brunswick TH, Bastos Carvalho A. Cell-based therapies for heart failure[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 641116. DOI: 10.3389/fphar.2021.641116.
- [68] Collantes M, Pelacho B, García-Velloso MJ, et al. Non-invasive in vivo imaging of cardiac stem/progenitor cell biodistribution and retention after intracoronary and intramyocardial delivery in a swine model of chronic ischemia reperfusion injury[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 56. DOI: 10.1186/s12967-017-1157-0.
- [69] Conway M, Xu T, Kirkpatrick A, et al. Real-time tracking of stem cell viability, proliferation, and differentiation with autonomous bioluminescence imaging[J]. *BMC Biol*, 2020, 18(1): 79. DOI: 10.1186/s12915-020-00815-2.
- [70] Glover JC, Aswendt M, Boulland JL, et al. In vivo cell tracking using non-invasive imaging of iron oxide-based particles with particular relevance for stem cell-based treatments of neurological and cardiac disease[J]. *Mol Imaging Biol*, 2020, 22(6): 1469-1488. DOI: 10.1007/s11307-019-01440-4.
- [71] Zhang X, Lei T, Du H. Prospect of cell penetrating peptides in stem cell tracking[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 457. DOI: 10.1186/s13287-021-02522-3.
- [72] Malliaras K, Smith RR, Kanazawa H, et al. Validation of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to monitor regenerative efficacy after cell therapy in a porcine model of convalescent myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2013, 128(25): 2764-2775. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002863.
- [73] 张长江, 梁贵友. 骨髓间充质干细胞治疗心肌缺血再灌注损伤: 外泌体及因子的作用机制[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(9): 1455-1460. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.1599.
- [74] Li H, Hu D, Chen G, et al. Adropin-based dual treatment enhances the therapeutic potential of mesenchymal stem

- cells in rat myocardial infarction[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6):505. DOI: 10.1038/s41419-021-03610-1.
- [75] Tang Y, Li J, Wang W, et al. Platelet extracellular vesicles enhance the proangiogenic potential of adipose-derived stem cells in vivo and in vitro[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):497. DOI: 10.1186/s13287-021-02561-w.
- [76] 李晔, 杨育坤, 朱向情, 等. 间充质干细胞活体示踪: 如何实现分布和存活的同时示踪[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(31):5025-5033.
- [77] Khodayari S, Khodayari H, Amiri AZ, et al. Inflammatory microenvironment of acute myocardial infarction prevents regeneration of heart with stem cells therapy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 53(5): 887-909. DOI: 10.33594/000000180.
- [78] Tiburcy M, Hudson JE, Balfanz P, et al. Defined engineered human myocardium with advanced maturation for applications in heart failure modeling and repair[J]. *Circulation*, 2017, 135(19): 1832-1847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024145.
- [79] Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 70-99. DOI: 10.1016/j.mam.2018.07.001.
- [80] Jung M, Ma Y, Iyer RP, et al. IL-10 improves cardiac remodeling after myocardial infarction by stimulating M2 macrophage polarization and fibroblast activation[J]. *Basic Res Cardiol*, 2017, 112(3): 33. DOI: 10.1007/s00395-017-0622-5.
- [81] Liu S, Chen J, Shi J, et al. M1-like macrophage-derived exosomes suppress angiogenesis and exacerbate cardiac dysfunction in a myocardial infarction microenvironment[J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(2): 22. DOI: 10.1007/s00395-020-0781-7.
- [82] Cheng Y, Rong J. Macrophage polarization as a therapeutic target in myocardial infarction[J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(6): 651-662. DOI: 10.2174/1389450118666171031115025.

· 书讯 ·

《前房角镜检查图谱》一书出版



由首都医科大学附属北京同仁医院眼科王宁利教授主审, 乔春艳主任医师主编的《前房角镜检查图谱》已于2023年4月由人民卫生出版社正式出版。

本书是聚焦前房角镜检查的专著, 填补了国内同类图书的空白。前房角镜检查是眼科医师必须掌握的基本功, 是超声生物显微镜(UBM)、前

节光学相干断层成像(OCT)等影像检查无法替代的基本检查。

本书共四章, 从前房角镜基础知识、常见异常表现、不同疾病前房角特征, 到前房角镜在青光眼激光和手术治疗中的应用, 由浅入深、图文并茂, 全面系统地介绍了前房角镜检查的各个方面。主编团队克服了前房角摄影困难的问题, 从积累的几万张图片中精挑细选出千余张放至书中, 还原了临床裂隙灯检查下和手术显微镜下的真实所见, 用第

一手资料引领读者更深入地理解青光眼的发病机制、诊断和鉴别诊断、分类分型、治疗方式选择及随访变化。

本书内容丰富全面, 图片精美清晰, 视频动态直观, 有以下特点: (1)是精品图谱。本书是主编团队多年来前房角镜检查临床积累和授课带教的沉淀和升华, 比讲课更加系统、全面, 是一本详细指导前房角镜临床操作和应用的教材。(2)是创新之书。书中渗透了主编教学的创新理念, 例如帮助大家记忆前房角分级的“乔式口诀”: “宽带嵴网线”; 通过扫描二维码进行交互式指导; 书中附带增值资源, 帮助读者不仅能看到静态检查的图片, 还能通过视频看到动态检查的结果, 以及前房角镜辅助下青光眼激光治疗和微创手术。通过多种形式提高教学效果。(3)是着眼基层之书。前房角镜是基础的检查工具, 适用于各级医院, 尤其是缺乏大型检查设备的基层医院。图谱讲解清晰详尽, 是非常好的自学教程。读者可对着图谱一步一步照着学, 即可掌握这项重要的基本的临床技术。另外, 书中还有作者绘制的用于记录前房角镜检查结果的圈圈图, 可直接撕下复印后用于临床。相信本书会成为眼科医师的必备参考书!

预购本书请与人民卫生出版社发行部联系。