

基于间充质干细胞治疗心肌梗死的临床前研究进展

徐新茹 孙浩丹 王海萍*

(河北北方学院, 张家口 075000)

摘要 心肌梗死(myocardial infarction, MI)指由于冠状动脉粥样硬化斑块急性破裂或侵蚀, 诱使血小板激活, 引起心肌供血与需氧失衡, 继发冠状动脉血栓性阻塞, 导致心肌损伤、坏死等。目前, 临床常用治疗MI的手段已显著降低了患者死亡率, 但并发症和最佳血运重建策略尚未明确确定。当前, 诸多临床前和临床研究已证实间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)治疗MI的优势。然而, 干细胞植入受损心肌的应用仍然面临诸多限制。所以迫切需要一些手段与干细胞协同作用。该文系统综述了间充质干细胞的治疗潜力、改善策略及其目前在临床应用中的研究进展。

关键词 间充质干细胞; 心肌梗死; 干细胞移植; 临床研究

Progress of Preclinical Research on the Treatment of Myocardial Infarction based on Mesenchymal Stem Cells

XU Xinru, SUN Haodan, WANG Haiping*

(Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China)

Abstract MI (myocardial infarction) refers to the acute rupture or erosion of atherosclerotic plaques in the coronary arteries, which activates platelets and leads to an imbalance between myocardial oxygen supply and demand. This subsequently results in thrombotic occlusion of the coronary arteries, causing myocardial injury and necrosis. Currently, the clinical treatment methods commonly used for MI have significantly reduced the mortality rate of patients. However, the complications and the optimal revascularization strategy have not yet been clearly defined. At present, a large number of preclinical and clinical studies have confirmed the advantages of MSCs (mesenchymal stem cells) in the treatment of MI. However, the application of stem cell implantation into damaged myocardium still faces numerous limitations. Therefore, there is an urgent need for some means to act synergistically with stem cells. This article systematically reviews the therapeutic potential of mesenchymal stem cells, improvement strategies, and the current research progress of their clinical applications.

Keywords mesenchymal stem cells; myocardial infarction; stem cell transplantation; clinical research

心肌梗死(myocardial infarction, MI)指由于动脉粥样硬化斑块破裂, 引发冠状动脉循环内血栓性闭塞, 相应心肌遭受严重且持久的急性缺血, 损伤心肌组织的节律性收缩和舒张, 同时过度的细胞外基质替代坏死或应激心肌积累形成瘢痕, 导致心功

能下降^[1]。目前, 传统治疗方法经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)、溶栓等治疗虽可明显改善心肌梗死的死亡率, 但仍无法从根本上修复梗死心肌及恢复血运重建。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)

收稿日期: 2024-10-22

接受日期: 2025-01-06

河北省自然科学基金(批准号: C2019405091)和河北省高等学校科学技术研究项目(批准号: ZD2019066)资助的课题

*通信作者。Tel: 18931333758, E-mail: haipingmimi@126.com

Received: October 22, 2024

Accepted: January 6, 2025

This work was supported by the Natural Science Foundation of Hebei Province (Grant No.C2019405091) and the Science and Technology Research Project of Colleges and Universities of Hebei Province (Grant No.ZD2019066)

*Corresponding author. Tel: +86-18931333758, E-mail: haipingmimi@126.com

是临床应用最多的干细胞类型,具有所有干细胞的共性,即自我更新和多向分化。特定条件下,其能分化为多种组织细胞:脂肪细胞、骨细胞、神经细胞、心肌细胞等。同时,其易从多种组织(如骨髓、脂肪等)中提取和分离^[2]。MSCs具有易分离扩增、低免疫原性、高活性、趋炎性等性质。尤其是骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs),它们中大多数处于静止期(G_0/G_1),仅约10%处于增殖期,所以BMSCs有强大的分裂增殖潜能。此外,其具有低免疫原性和高分化潜能,可分化为各种类型细胞,而心肌细胞和血管内皮细胞对心脏功能和血管形成至关重要^[3]。然而,目前研究表明仅少数移植细胞能在心肌梗死后于失衡的微环境中驻留或存活,大大降低了MSCs疗效^[4]。这些发现表明了一个关键问题:若移植的MSCs能够被精确调控至受损部位并保持活性,在修复进程中改善受损心肌微环境,替代受损心肌,这将是临床治疗的理想预期效果。本文旨在综述间充质干细胞移植治疗心肌梗死的研究进展,为间充质干细胞移植治疗缺血性疾病的基础研究和临床研究提供参考。

1 MSCs治疗心肌梗死的机制

1.1 移植干细胞活性、迁移及定位

移植干细胞的存活是受损组织修复和再生的基础,移植细胞的存活受多种因素的调控,如移植细胞活性、迁移及定位(图1)。一些研究发现,当MSCs迁移至受损部位时,低氧或缺氧条件在一定程度上会激活缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α),进而使HIF-1 α 与其调节子冯·希佩尔-林道肿瘤抑制蛋白(von Hippel-Lindau tumor suppressor protein, pVHL)结合能力减弱, HIF-1 α 入核与HIF-1 β 结合,来调控细胞对低氧的适应性,从而在缺氧时能够促使细胞存活^[5]。此外干细胞的自发迁移和归巢特性,可使其栓留至损伤器官及组织,并分化为相应器官和组织的特异性细胞。研究表明, MSCs的定向迁移受到损伤部位释放的归巢因子的精确调控,受损组织产生的基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)与MSCs表面的CXC趋化因子受体-4(c-x-c chemokine receptor type 4, CXCR4)特异性结合后,形成SDF-1/CXCR4反应轴,启动细胞信号转导,介导细胞迁移和归巢^[6]。此外,研究显示

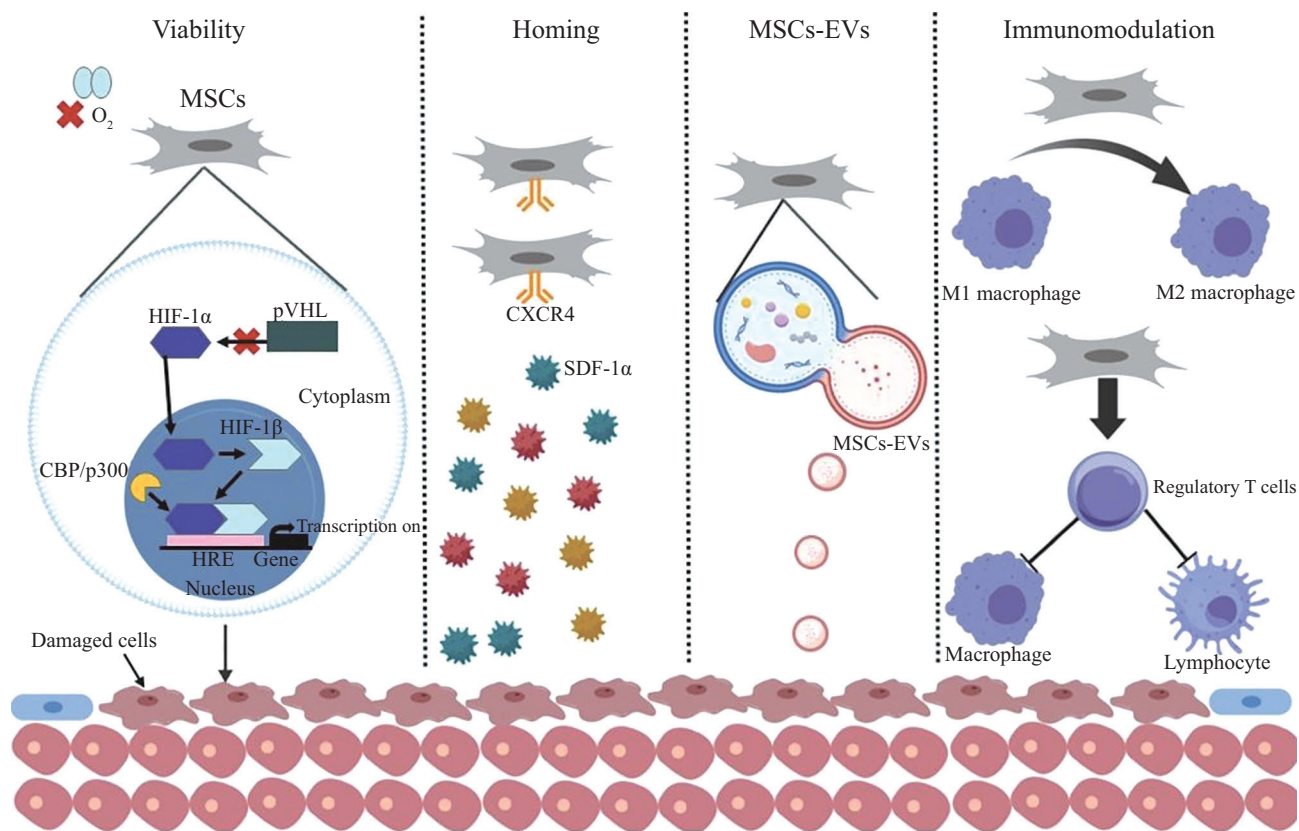


图1 MSCs治疗MI涉及的主要机制

Fig.1 Key mechanisms involved in MSCs therapy for myocardial infarction

MI后组织炎性介质的刺激会增加SDF-1的表达水平, MSCs自发沿SDF-1浓度梯度迁移并与其结合, 迁移到受损区域参与修复^[7]。

1.2 旁分泌效应

1.2.1 促进新生血管生成 MI后的心脏修复通过一系列复杂的程序精细执行, 这一过程从梗死周边区出现血管生成反应开始, 直至瘢痕形成结束。心肌梗死区域的新生血管的形成主要是MSCs通过分泌生物活性因子[例如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、SDF-1等旁分泌因子]进行。刺激血管生成的细胞因子包括直接和间接的促血管生成细胞因子。直接促血管生成细胞因子VEGF和FGF-2促进现有血管内皮细胞的迁移和增殖, 并同步促进新生血管的形成和结构稳定^[8]。MSCs主要是通过传递细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)和细胞外微囊泡(extracellular microvesicles, MVs)的方式释放生物活性物质作用于邻近细胞, 这些细胞外囊泡内含有比母本MSCs含量更高的VEGF、血管生成素、单核细胞趋化蛋白-1等, 参与调控血管形成^[9]。MSCs通过MV介导线粒体交换, MSCs来源的MV线粒体移植增加MI后缺血心肌ATP含量, 显著增加梗死区域毛细血管和小动脉密度^[10]。由此可见, MSCs来源的MV线粒体可能通过受体细胞内化作用更新受损线粒体, 试想MSCs和受伤细胞之间的线粒体转移或许会成为治疗MI的一种新的机制。

1.2.2 免疫调节 在MI过程中, 来源于脾脏的单核/巨噬细胞的响应及其表型对维持免疫稳态及心肌修复至关重要。MI后浸润到心肌的巨噬细胞呈现M1、M2两种表型, 发挥双向应答反应。M1型巨噬细胞, 又称经典激活巨噬细胞或炎性巨噬细胞, 参与吞噬并促进炎症。M2型巨噬细胞, 被称为交替活化或抗炎巨噬细胞, 参与抗炎和免疫平衡。M1、M2巨噬细胞表型之间的平衡极化控制MI后的炎症进程^[11-12]。据目前研究报道, 在体和体外研究均已发现MSCs可促进单核细胞/M1型巨噬细胞向M2型巨噬细胞极化, 反过来巨噬细胞对MSCs的主动寻找、识别、吞噬也参与了巨噬细胞表型的转化, 以此放大MSCs的抗炎和免疫调节效应^[13-15]。此外, 调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)作为可以调节免疫反应的淋巴细胞, 在MI过程中也发挥

重要作用。Tregs在MI后分泌抑制性炎症因子, 抑制巨噬细胞和淋巴细胞的炎症反应, 而MSCs的心肌植入能有效调节Tregs的活化, 直接或间接诱导Tregs的产生^[16-17]。由此设想, MI后MSCs的心肌植入是否会对B细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)进行调控, 若存在调控, 其具体机制值得进一步探讨。

1.2.3 抗纤维化 MI后心脏会出现以心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)为主的病理进程的连续性改变, 可以将MF分为修复性纤维化、间质性纤维化和血管周围纤维化三种不同形式。早期梗死部位修复性纤维化能够抑制梗死区域的扩大, 而后期过度的间质性纤维化会改变心室顺应性, 影响心脏功能^[18]。近年来研究表明, MSCs在MI中有足够的抗纤维化潜力。LIU等^[19]研究发现, 人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, HucMSCs)可以降低MI后心肌纤维化标志物胶原III和MMP-2的表达水平, 进而减轻心肌纤维化。最新研究表明, 从大鼠骨髓筛选出的c-kit⁺VEGFR-2⁺MSCs通过分化为内皮细胞和平滑肌细胞, 缩小瘢痕范围, 增强血管和心肌再生能力^[20]。此外, 在MSCs衍生的EVs中发现众多miRNA会改善心脏修复过程中的胶原蛋白沉积。因此挖掘更多MSCs的有效组分, 既是更新对MSCs的认识也是MSCs治疗的又一策略。

2 限制和挑战

基于上述MSCs的优势, 干细胞移植一直被认为是缺血性疾病(如MI)的理想治疗方法。然而实验表明, MSCs向梗死周边缺血性心肌的迁移率低, 移植后的组织保留率和存活率低, MSCs难以在心脏内大量分化为血管内皮细胞进行血管重塑^[21]。有研究表明, 移植的MSCs受到氧化应激和机械微环境影响导致大量细胞流失, 因此大多数移植细胞在移植后不久便失去活性甚至消失, 极大限制了其疗效^[22]。因此, 能否放大MSCs的治疗优势, 将直接影响其在临床应用中的广泛性和有效性。

3 MSCs移植治疗心肌梗死的优化方案

3.1 MSCs疗法

3.1.1 MSCs基因修饰 MSCs基因修饰的选择是由治疗MI的目的或机制所驱动的。引入特定基

因可以影响MSCs的旁分泌效应,通过共同过表达端粒酶逆转录酶和心肌素修饰的脂肪组织源性间充质干细胞(adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells, ATMSCs),能够显著提高ATMSCs移植后Ki67、CD177以及 β -肌球蛋白重链的表达水平,同时减少瘢痕组织内CD3和B220的浸润,从而有效提升ATMSCs移植后的长期存活率^[23]。整合素连接激酶(integrin-linked kinase, ILK)是一种多功能因子,可调控内皮细胞和内皮祖细胞存活,ILK过表达经由Akt与mTOR信号转导途径调控MSCs的存活及其VEGF的分泌,增强MSCs抗凋亡和血管生成潜能,维持心肌收缩性^[24]。此外,RNA去甲基化酶ALKB同源物5敲低后的衰老MSCs会在一定程度上恢复活力,这可增强MSCs在梗死心肌中的驻留能力并促进微血管生成,改善缺血性心脏病的炎症反应^[25]。有研究表明,移植后的BMSCs线粒体内会产生大量无促凋亡活性的凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)前体(67 kDa),AIF前体被切割水解形成水溶性且具促凋亡活性的AIF片段(57 kDa),而该片段可诱导BMSCs移植后的凋亡。因此,将AIF基因敲减的BMSCs移植入梗死心肌中,减少了核内促凋亡活性的AIF表达,使移植BMSCs存活率增加了两倍以上^[26]。除此之外,还有一些相关基因(例如NKx2.5^[27]、Fas凋亡抑制分子^[28]、肺癌相关转录本1^[29]等)的修饰可以促进MSCs移植后的生物活性。由此可见,于基因层面改造MSCs能够使其抵抗恶劣的微环境和细胞凋亡,增强旁分泌作用。

3.1.2 外泌体(MSCs-Exo) 外泌体作为细胞之间物质和信号通讯的载体,通过物质交换或释放内容物实现物质和信号的传递。近来研究已表明,使用MSCs-Exo治疗MI是一种创新疗法, MSCs-Exo可以通过靶向EZH2/HMGA2轴抑制zeste增强子同源物2的表达进而激活下游基因高迁移率族蛋白A2,再次启动PI3K/Akt通路,降低I型胶原蛋白、III型胶原蛋白、TGF- β 1和结缔组织生长因子的表达水平,抑制心肌组织中上皮-间充质转化达到缓解心肌梗死的目的^[30]。心肌梗死发生后Nod样受体蛋白3(Nod-like receptor protein 3, NLRP3)感应和识别DAMP分子,造成NLRP3炎症小体过度激活,心肌细胞(cardiomyocytes, CM)自噬能力降低,这或许是导致MI后心室不良重塑的重要机制之一。近期研究表明,ATMSCs-Exo能够使自噬相关16样蛋白1、自噬相关蛋白7

的mRNA及蛋白表达水平均显著增加,而NLRP3的mRNA和蛋白表达水平均显著降低,证明ATMSCs-Exo可以恢复MI后心脏成纤维细胞自噬能力及维持NLRP3炎症小体的平衡,此外I型胶原蛋白、III型胶原蛋白、IL-1 β 和IL-18的分泌水平都有显著降低,提示ATMSCs-Exo可以减缓MI后心肌纤维化进程,减轻炎症反应^[31]。近来研究发现,牙髓间充质干细胞(dental pulp mesenchymal stem cells, DPMSCs)来源的Exo呈剂量依赖性促进巨噬细胞向M2样表型极化,提示DPMSCs-Exo能够减少MI后促炎细胞因子分泌,促进炎症的消退^[32]。在包括心肌梗死在内的众多心血管疾病中,同样存在衰老的心肌细胞通过分泌衰老相关表型因子损害内皮细胞和成纤维细胞的功能,加重心肌损伤。缺血性心肌损伤通过触发线粒体裂变诱导新生小鼠心肌细胞衰老,损伤心功能。血红素作为广泛存在于生物体中的一种重要的生物分子,参与调控基因表达、miRNA加工等过程。ZHENG等^[33]研究表明,血红素预处理的MSCs-Exo通过靶向上调HMGB1/ERK通路把miR-183-5p递送至心肌细胞,一定程度阻止了血清剥夺/缺氧(SD/H)诱导的新生小鼠心肌细胞衰老,下调了HMGB1、p-ERK/ERK及其下游动力蛋白相关蛋白(p-Drp1/Drp1)、p16及p21的水平,使线粒体裂变破坏作用减弱,提示血红素预处理MSCs-Exo通过调节线粒体裂变来改善心肌细胞衰老,进而减缓心肌梗死进展。MSCs-Exo中既有起促进作用的miRNA,也有起破坏作用的miRNA。有研究表明,miR-153-3p低表达的MSCs-Exo通过激活VEGF/VEGFR2/PI3K/Akt/eNOS通路,下调了Bax和Caspase-3的表达,上调了Bcl-2水平,进一步增加了PI3K、Akt和eNOS磷酸化水平,共同逆转了CM和内皮细胞(endothelial cell, EC)的凋亡过程,恢复了细胞活力,并促进了EC血管生成及防止了缺氧下EC和CM的损伤,为外泌体疗法提供了新的应用价值^[34]。由此可见,经修饰、预处理的Exo与未经处理的Exo相比在保护心脏方面有更大优势,在修复心功能损伤中有更高的应用价值。

3.2 MSCs联合疗法

3.2.1 MSCs联合药物/生物分子 对MSCs进行预处理是一种有前途的方法,移植前对MSCs进行预先处理可以延长细胞生存。预处理指采用各种理化因素,如缺氧、生物分子、药物等来增强或减弱细胞表面蛋白或信号分子的表达能力^[35]。有研究表明,

Apelin-13预处理的MSCs能够减少SD/H诱导的线粒体ROS生成,通过激活ERK信号通路抑制线粒体裂变介导的MSCs凋亡,增加血管生成,改善心脏功能^[36]。白脂素(asprosin, ASP)为一种新型脂肪细胞因子,通过靶向激活ERK1/2-SOD2途径保护MSCs免受氧化应激所致的细胞凋亡,显著上调超氧化物歧化酶2的水平,抑制心肌纤维化,从而提高MSCs体内存活率^[37]。此外有研究报道,用生长因子预处理MSCs是改善缺血性疾病的有效方式。血管紧张素II可以触发MSCs中VEGF产生,上调缝隙连接蛋白(connexin43, Cx43)的表达,增强血管生成的同时减小梗死面积^[38]。一项研究发现,经IL-1 β 预处理的MSCs过表达 α -SMA和COX-2,通过COX-2-PGE2信号转导轴促进PGE2、SDF-1和VEGF的分泌,减少细胞凋亡和炎症发生^[39]。有研究表明,小分子抑制剂Wnt production-4预处理的MSCs,通过抑制Wnt通路促进细胞归巢、增加左心射血分数和缩小梗死面积来恢复MI大鼠心脏功能^[40]。MARIE等^[41]研究发现MSCs通过网格蛋白的内吞作用内化游离的心肌线粒体,进而提高MI后TATA结合蛋白、Ki67、VE-cadherin、CD31的水平,降低心脏整体纵向应变,同时提高左室壁中SO₂水平,表明经心肌线粒体预处理的MSCs具有更高的存活率和增殖率,可显著改善MI后的左室功能和心肌灌注效果。研究表明,胸苷磷酸化酶(thymidine phosphorylase, TYMP)表达缺失或抑制可以降低基质金属蛋白酶-2、促凋亡蛋白GRIM-19的水平以增强MSCs增殖和动员归巢能力, TYMP抑制剂替吡嘧啶(tipiracil)联合MSCs移植可减少急性期微血栓形成,促进更多MSCs存活或者保留至注射部位,使其对缺氧和炎症相关死亡因素的抵抗力增强^[42]。此外,有研究表明脂联素(adiponectin, APN)结合脂联素受体1诱导细胞外钙内流,进而激活钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶,随后AMPK- α 磷酸化,因此APN会激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶依赖性信号通路,促使巨噬细胞表型由M1转变为M2抗炎表型,降低IL-6和TNF- α 水平的同时提高IL-10水平,增加 α -SMA和CD31均为阳性的微血管数量,有利于MI后MSCs高效修复^[43]。基于中药材用药相对安全、治疗方式比较灵活等优势,中药复方、单体及有效成分越来越多地被研究证明可有效缓解心血管疾病。Latifolin是从中药降香中提取的单体化合物,可促进BMSCs改善梗死周边区炎症浸润和肌丝溶解,其可能通过调控HIF-1 α /NF- κ B/ β -catenin通路发挥作用^[44]。由此可

见, MSCs联合疗法为MSCs的利用提供了一定的优势,但是药物或生物分子的选择在临床应用前应进行严格评估,包括目标试剂、暴露剂量、暴露时间,确保MSCs以稳定和安全的状态应用于疾病治疗。

3.2.2 MSCs联合组织工程 生物工程材料已成为一种前沿的疾病治疗方式,将种子细胞与具有良好生物相容性和可吸收性的生物材料相结合,并将其整合至体内微环境中,为细胞提供了适宜的生存环境,使其能够获取营养并进行增殖代谢。球体培养系统为优于单层培养系统的3D培养系统,构建了细胞-细胞和细胞-细胞外基质相互作用,克服了单层培养系统的局限性。近来研究表明,于MSCs球体表面逐层装备纤维蛋白原/表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG), EGCG和纤维蛋白原结合可以保护MSCs免遭宿主免疫清除,通过HIF非依赖性信号通路靶向激活糖酵解,以此触发MSCs旁分泌,从而促进血管形成,介导巨噬细胞极化缓解局部炎症^[45]。导电水凝胶代表了一类创新性的水凝胶复合材料,该类材料通过将亲水性基质与导电介质有机结合而成,不仅具有高度柔韧性和机械弹性,可引发舒张和收缩运动,而且可在水凝胶和心肌间建立稳定且电耦合的高导电性路径,以恢复心肌收缩。MEI等^[46]研究发现,将具有优良的机械性和导电性的氧化石墨烯(graphene oxide, GO)与纤维蛋白原支架和MSCs结合制成3D打印导电水凝胶贴片,支持了梗死周边区的机械运动和再生,并且该导电水凝胶贴片与梗死心脏发生强电整合,修复了心脏进而改善了心功能。超声靶向微泡破坏(ultrasound-targeted microbubble destruction, UTMD)技术,通过产生微流及辐射力,有效破裂血脑屏障、致密结缔组织和细胞膜等坚固屏障,使靶向物质精准进入目的细胞和组织,从而提高纳米递送系统的效率。研究表明, UTMD能高效递送经血小板衍生生长因子BB预处理的MSCs至梗死周边区, UTMD提升了SDF-1的局部水平,促进了递送的MSCs向缺血区域的迁移,提高了MSCs的归巢能力,为精准定位治疗缺血性心脏病提供了新的见解^[47]。LI等^[48]用血小板膜装饰EVs,将血小板膜上脉管系统黏附蛋白的天然靶向能力与EVs的促血管生成能力相融合,构建了细胞膜杂化的P-EVs,使其更多地聚集于损伤心肌细胞中,显著提高了血管生成密度。此外,在聚乳酸-羟基乙酸共聚物纤维支架上培

养ATMSCs,可以形成厚实且具功能性的ATMSCs组织片。这些组织片被植入梗死区域,尤其是梗死边界区域后,表现出丰富的细胞因子分泌。此外,在后期未发现任何聚乳酸-羟基乙酸共聚物纤维残留物,其在临床应用中被认为是安全可行的^[49]。综上所述,大量基于生物材料的研究体现了其改善心脏功能的优势,并且其优势是目前所报道研究中最显著的,成为了一种安全、有效的治疗选择。

3.3 MSCs的生物力学刺激

以上对MSCs的调控主要集中在生物和化学方面,而针对MSCs物理因素的调控研究相对较少。MSCs生态位是MSCs周围一个特定的动态微环境,包括与MSCs直接接触的其他细胞,以及该区域的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和生物力学^[50]。MSCs外微环境的物理特性包括生物力学和固有ECM。MSCs受到的生物机械力包括剪切应力、静水压力和拉伸应力,这些生物机械力可以通过响应性微结构域转导成MSCs内部生化信号^[51]。暴露在剪切应力为 10^{-5} N/cm²至 10^{-4} N/cm²范围内均有利于MSCs向内皮表型转化,而VEGF与剪切应力的联合刺激进一步促进了MSCs向内皮细胞的分化^[52]。静水压力通过激活非经典Hippo-YAP/TAZ通路增强网格蛋白依赖性内吞作用,以调节细胞的分化、增殖和凋亡^[53]。有研究表明,以20%的圆周拉伸应力处理过的MSCs,其IL-6和TNF- α 水平均有所降低,这表明拉伸应力能够调节MSCs旁分泌信号^[54]。ECM是由各种多糖和结构蛋白(如胶原蛋白、纤连蛋白和层黏连蛋白)组成的动态3D大分子网络^[55]。上文所提及的3D培养系统实际上是对仿生ECM的应用,即在3D空间中影响细胞的机械感受和行为,可以更好地模拟体内组织的复杂性。这些发现表明,适当范围的生物机械力可以触发对MSCs的差异化调节。如果将生物力学手段与前文所提及的相关方法结合,或许会进一步推动MSCs在临床再生治疗中的应用。

4 临床研究

MSCs在预防和减轻MI方面已在临床上取得初步进展。ABOUZID等^[56]对平行、随机、对照实验进行荟萃分析($n=201$)发现,在移植12个月后,与安慰剂组相比,接受HucMSCs移植的患者的射血分数有所提高[平均差(mean deviation, MD)=3.21, 95% CI=2.91–3.51,

$P<0.000\ 01$],而再入院风险(风险比=0.5, 95% CI=0.22–1.15, $P=0.10$)和死亡率(风险比=0.44, 95% CI=0.14–1.44, $P=0.18$)无明显差异,且随移植时间的延长进行随访,更能评估移植效果的持久性和可持续性,并揭示左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)改善的临床实际意义。一项纳入6名患者的I期、开放标签、单中心实验,对冠状动脉内或静脉内接受HucMSCs移植治疗的患者进行观测,监测了从基线到随访12个月的N末端B型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)和LVEF等数据的变化,与基线相比,12个月随访期的NT-proBNP水平下降[(1 801 $\pm$ 1 362) vs (109 $\pm$ 115) pg/mL, $P=0.031\ 3$], LVEF升高[(52.67 $\pm$ 12.75)% vs (62.47 $\pm$ 17.35)%, $P=0.024\ 6$],室壁运动分数下降(26.33 $\pm$ 5.57 vs 22.33 $\pm$ 5.85, $P=0.018\ 0$),随随访时间延长, LVEF指数依次升高,且在移植及随访期间,未观察到与治疗相关的严重不良事件发生^[57]。杨燊^[58]系统评价了临床进行MSCs冠脉内移植对MI患者左室功能的影响,提示了与常规药物治疗相比,接受MSCs移植的患者,EF有显著改善(MD=6.12%, 95% CI=3.25–9.00, $P<0.000\ 1$),但在逆转左室重构方面差异无统计学意义,进一步分析发现MSCs获益可以至少持续12个月,基线左室射血分数较低(EF<50%)的MI患者获益高于基线EF较高的患者[(MD=7.97, 95% CI=1.77–14.17, $P=0.01$) vs (MD=2.71, 95% CI=–0.36–5.77, $P=0.08$)],且MSCs移植数量大于 10^7 时对移植所表现的EF改善更加显著。最新研究成果初步表明,经心内膜注射自体扩增的CD34⁺ MSCs,能够对梗死面积、左心室尺寸及NT-proBNP产生正向调节,改善反向重塑,这提示MSCs的应用可能不仅改善LVEF等指标,并且有望逆转对心脏最不利的重塑过程。综上所述, MSCs治疗MI是确认为安全有效的,尽管MSCs还未达到完全逆转MI损伤的预期效果,但其治疗潜力在临床上是值得期待的,需要更多的研究来改进条件并评估其临床前和临床中的长期安全性和有效性。

5 总结与展望

上述改善MSCs疗效的方法及临床研究,从多种机制阐述了MSCs移植的作用方式及应用潜力,推动了心肌梗死治疗的不断进展和疗效的持续改善。目前,大多数优化策略主要聚焦于生物或化学处理。然而,将物理力学手段与前者结合进一步扩大间充质干细胞的潜力,仍需更深入的挖掘。所有的研究

结果指明间充质干细胞对心肌梗死后的心脏再生和功能表现出积极的作用。然而, 药物选择、剂量优化、生物材料安全性、临床给药途径等都面临挑战, 所以仍需要在目前研究的基础上进行更深入的基础研究和临床试验, 为更好地服务于临床应用, 基础研究应更贴合临床试验条件和情况。此外, 在未来临床应用中, 需根据疾病的特征选择最优的移植细胞类型。临床应用应考虑到移植干细胞的个体化和安全性。总而言之, 随着医学和科学研究的进步, 干细胞移植治疗心肌梗死的优化策略将不断取得进展, 未来干细胞疗法有望以针对具体疾病的形式造福人类。

作者贡献

徐新茹负责文章撰写、修改; 孙浩丹参与返修后图片的制作和修改, 协助修改文章内容及格式; 王海萍负责文章审查、修改。

参考文献 (References)

- [1] GUAN H, CHEN Y, LIU X, et al. Research and application of hydrogel-encapsulated mesenchymal stem cells in the treatment of myocardial infarction [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2024, 239: 113942.
- [2] LAI S, GUO Z. Stem cell therapies for chronic obstructive pulmonary disease: mesenchymal stem cells as a promising treatment option [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 312.
- [3] WANG S, WU R, CHEN Q, et al. Exosomes derived from TNF- α -treated bone marrow mesenchymal stem cells ameliorate myocardial infarction injury in mice [J]. *Organogenesis*, 2024, 20(1): 2356341.
- [4] YAN W, XIA Y, ZHAO H, et al. Stem cell-based therapy in cardiac repair after myocardial infarction: promise, challenges, and future directions [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2024, 188: 1-14.
- [5] MAHJOOR M, FAKOURI A, FAROKHI S, et al. Regenerative potential of mesenchymal stromal cells in wound healing: unveiling the influence of normoxic and hypoxic environments [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1245872.
- [6] JIANG Q, HUANG K, LU F, et al. Modifying strategies for SDF-1/CXCR4 interaction during mesenchymal stem cell transplantation [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 70(1): 1-10.
- [7] CHEN L, LUO W, WANG Y, et al. Directional homing of glycosylation-modified bone marrow mesenchymal stem cells for bone defect repair [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 228.
- [8] LADDHA A P, KULKARNI Y A. VEGF and FGF-2: promising targets for the treatment of respiratory disorders [J]. *Respir Med*, 2019, 156: 33-46.
- [9] CHEN J, LIU Z, HONG M M, et al. Proangiogenic compositions of microvesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115316.
- [10] LIANG X, ZHANG Y, LIN F, et al. Direct administration of mesenchymal stem cell-derived mitochondria improves cardiac function after infarction via ameliorating endothelial senescence [J]. *Bioeng Transl Med*, 2023, 8(1): e10365.
- [11] KIM Y, NURAKHAYEV S, NURKESH A, et al. Macrophage polarization in cardiac tissue repair following myocardial infarction [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2715.
- [12] PARISI L, GINI E, BACI D, et al. Macrophage polarization in chronic inflammatory diseases: killers or builders [J]? *J Immunol Res*, 2018, 2018: 8917804.
- [13] TIAN H, CHEN A, GAO P, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes induce macrophage M2 polarization by antagonizing LPS-mediated stimulation of the NF- κ B and STAT3 pathways [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2024, doi: 10.2174/0113862073314685240514050119.
- [14] 薛婧, 程愈, 郝好杰, 等. 间充质干细胞对巨噬细胞免疫调节效应的研究进展[J]. 解放军医学院学报(XUE J, CHENG Y, HAO H J, et al. Research progress on the immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells on macrophages [J]. *Academic Journal of Chinese PLA Medical School*), 2018, 39(4): 353-559.
- [15] SUN J, ZHONG H, KANG B, et al. Roles of PD-L1 in human adipose-derived mesenchymal stem cells under inflammatory microenvironment [J]. *J Cell Biochem*, 2024, 125(4): e30544.
- [16] 李佳玉, 辛延国, 李卫萍, 等. 调节性T细胞在急性心肌梗死中的调控机制及研究进展[J]. 中国心血管杂志(LI J Y, XIN Y G, LI W P, et al. Regulatory mechanisms and research progress of regulatory T cells in acute myocardial infarction [J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Medicine*), 2023, 28(4): 403-6.
- [17] 苗育玮, 刘思宇, 周游, 等. MSCs调节炎症反应研究进展[J]. 中国美容整形外科杂志(MIAO Y W, LIU S Y, ZHOU Y, et al. Research progress on the regulation of inflammatory response by mesenchymal stem cells (MSCs) [J]. *Chinese Journal of Aesthetic and Plastic Surgery*), 2020, 31(3): 188-91.
- [18] 邱羽菲, 史嘉翊, 宋旭东, 等. 心肌纤维化的发生机制及治疗研究进展[J]. 心脏杂志(QIU Y F, SHI J Y, SONG X D, et al. Research progress on the pathogenesis and treatment of myocardial fibrosis [J]. *Journal of Heart*), 2021, 33(5): 553-7.
- [19] LIU J, LIANG X, LI M, et al. Intramyocardial injected human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (HucMSCs) contribute to the recovery of cardiac function and the migration of CD4⁺ T cells into the infarcted heart via CCL5/CCR5 signaling [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 247.
- [20] ZHOU P, YU S N, ZHANG H F, et al. c-kit⁺VEGFR-2⁺ mesenchymal stem cells differentiate into cardiovascular cells and repair infarcted myocardium after transplantation [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, 19(1): 230-47.
- [21] GUO Y, YU Y, HU S, et al. The therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cardiovascular diseases [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 349.
- [22] LI L, CHEN X, WANG W E, et al. How to improve the survival of transplanted mesenchymal stem cell in ischemic heart [J]? *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 9682757.
- [23] MADONNA R, PIERAGOSTINO D, ROSSI C, et al. Transplantation of telomerase/myocardin-co-expressing mesenchymal cells in the mouse promotes myocardial revascularization and tissue repair [J]. *Vascul Pharmacol*, 2020, 135: 106807.
- [24] ZENG B, LIU L, WANG S, et al. ILK regulates MSCs survival and angiogenesis partially through AKT and mTOR signaling

- pathways [J]. *Acta Histochemica*, 2017, 119(4): 400-6.
- [25] GAO X, LIANG X, LIU B, et al. Downregulation of ALKBH5 rejuvenates aged human mesenchymal stem cells and enhances their therapeutic efficacy in myocardial infarction [J]. *FASEB J*, 2023, 37(12): e23294.
- [26] 韩敦正. MetRS突变新生蛋白标记技术探索下调AIF减少骨髓间充质干细胞移植后凋亡改善急性心肌梗死后心功能的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2023.
- [27] 陈霞, 武馨馨, 刘星佑, 等. 过表达NKx2.5基因间充质干细胞增强SDF-1/CXCR4轴促归巢改善心肌梗心功能[J]. *实用医学杂志*(CHEN X, WU X X, LIU X Y, et al. Mesenchymal stem cells with overexpression of NKx2.5 gene enhance the SDF-1/CXCR4 axis to promote homing and improve cardiac function after myocardial infarction [J]. *The Journal of Practical Medicine*), 2023, 39(6): 660-6.
- [28] CHEN J, LIU F, HU W, et al. FAIM enhances the efficacy of mesenchymal stem cell transplantation by inhibiting JNK-induced c-FLIP ubiquitination and degradation [J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 3705637.
- [29] TAO Y, LIU Q, WU R, et al. Long noncoding RNA LUCAT1 enhances the survival and therapeutic effects of mesenchymal stromal cells post-myocardial infarction [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 27: 412-26.
- [30] JIAO W, HAO J, XIE Y, et al. EZH2 mitigates the cardioprotective effects of mesenchymal stem cell-secreted exosomes against infarction via HMGA2-mediated PI3K/AKT signaling [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 95.
- [31] 王建军, 李晶, 马旭明, 等. 脂肪间充质干细胞外泌体通过调控心脏成纤维细胞自噬和NLRP3炎症小体平衡抑制心肌梗死后不良心室重塑[J]. *中国动脉硬化杂志*(WANG J J, LI J, MA X M, et al. Exosomes derived from adipose mesenchymal stem cells inhibit adverse ventricular remodeling after myocardial infarction by regulating the balance of autophagy in cardiac fibroblasts and the NLRP3 inflammasome [J]. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*), 2024, 32(8): 654-62.
- [32] AMARO-PRELLEZO E, GÓMEZ-FERRER M, HAKOBYAN L, et al. Extracellular vesicles from dental pulp mesenchymal stem cells modulate macrophage phenotype during acute and chronic cardiac inflammation in athymic nude rats with myocardial infarction [J]. *Inflamm Regen*, 2024, 44(1): 25.
- [33] ZHENG H, LIANG X, HAN Q, et al. Hemin enhances the cardioprotective effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes against infarction via amelioration of cardiomyocyte senescence [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 332.
- [34] NING W, LI S, YANG W, et al. Blocking exosomal miRNA-153-3p derived from bone marrow mesenchymal stem cells ameliorates hypoxia-induced myocardial and microvascular damage by targeting the ANGPT1-mediated VEGF/PI3k/Akt/eNOS pathway [J]. *Cell Signal*, 2021, 77: 109812.
- [35] SHAFIQ M, JUNG Y, KIM S H. Insight on stem cell preconditioning and instructive biomaterials to enhance cell adhesion, retention, and engraftment for tissue repair [J]. *Biomaterials*, 2016, 90: 85-115.
- [36] CHEN G, LIANG X, HAN Q, et al. Apelin-13 pretreatment promotes the cardioprotective effect of mesenchymal stem cells against myocardial infarction by improving their survival [J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 3742678.
- [37] ZHANG Z, TAN Y, ZHU L, et al. Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway [J]. *Life Sci*, 2019, 231: 116554.
- [38] LIU C, FAN Y, ZHOU L, et al. Pretreatment of mesenchymal stem cells with angiotensin II enhances paracrine effects, angiogenesis, gap junction formation and therapeutic efficacy for myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 188: 22-32.
- [39] LIU L, HE Y R, LIU S J, et al. Enhanced effect of IL-1beta-activated adipose-derived MSCs (ADMSCs) on repair of intestinal ischemia-reperfusion injury via COX-2-PGE₂ signaling [J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 2803747.
- [40] MUNEEER R, QAZI R E, FATIMA A, et al. Wnt signaling pathway inhibitor promotes mesenchymal stem cells differentiation into cardiac progenitor cells *in vitro* and improves cardiomyopathy *in vivo* [J]. *World J Stem Cells*, 2023, 15(8): 821-41.
- [41] VIGNAIS M L, LEVOUX J, SICARD P, et al. Transfer of cardiac mitochondria improves the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells in a preclinical model of ischemic heart disease [J]. *Cells*, 2023, 12(4): 582.
- [42] DU L, YUE H, RORABAUGH B R, et al. Thymidine phosphorylase deficiency or inhibition preserves cardiac function in mice with acute myocardial infarction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(7): e028023.
- [43] TIAN X Q, QIAN X S, WANG H, et al. Adiponectin improves the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells by enhancing their engraftment and survival in the peri-infarct myocardium through the AMPK pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(1): 534-53.
- [44] 张妮. 降香新黄酮latifolin促进骨髓间充质干细胞对缺血性心脏病心肌修复作用及机制研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.
- [45] AN C, SHAO F, LONG C, et al. Local delivery of stem cell spheroids with protein/polyphenol self-assembling armor to improve myocardial infarction treatment via immunoprotection and immunoregulation [J]. *Biomaterials*, 2024, 307: 122526.
- [46] MEI T, CAO H, ZHANG L, et al. 3D printed conductive hydrogel patch incorporated with MSC@GO for efficient myocardial infarction repair [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2024, 10(4): 2451-62.
- [47] SUN Z, CAI Y, CHEN Y, et al. Ultrasound-targeted microbubble destruction promotes PDGF-primed bone mesenchymal stem cell transplantation for myocardial protection in acute myocardial infarction in rats [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 481.
- [48] LI Q, SONG Y, WANG Q, et al. Engineering extracellular vesicles with platelet membranes fusion enhanced targeted therapeutic angiogenesis in a mouse model of myocardial ischemia reperfusion [J]. *Theranostics*, 2021, 11(8): 3916-31.
- [49] ZHANG J, LI J, QU X, et al. Development of a thick and functional human adipose-derived stem cell tissue sheet for myocardial infarction repair in rat hearts [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 380.
- [50] SINGH A, YADAV C B, TABASSUM N, et al. Stem cell niche: dynamic neighbor of stem cells [J]. *Eur J Cell Biol*, 2019, 98(2/3/4): 65-73.
- [51] KIM T J, JOO C, SEONG J, et al. Distinct mechanisms regulating mechanical force-induced Ca²⁺ signals at the plasma mem-

- brane and the ER in human MSCs [J]. *eLife*, 2015, 4: e04876.
- [52] HUANG Y, QIAN J Y, CHENG H, et al. Effects of shear stress on differentiation of stem cells into endothelial cells [J]. *World J Stem Cells*, 2021, 13(7): 894-913.
- [53] PARK J, JIA S, SALTER D, et al. The Hippo pathway drives the cellular response to hydrostatic pressure [J]. *EMBO J*, 2022, 41(13): e108719.
- [54] FALCONES B, SÖDERLUND Z, IBÁÑEZ-FONSECA A, et al. hLMSC secretome affects macrophage activity differentially depending on lung-mimetic environments [J]. *Cells*, 2022, 11(12): 1866.
- [55] BORELLI A N, SCHULTZE C L, YOUNG M W, et al. Ligand presentation controls collective MSC response to matrix stress relaxation in hybrid PEG-HA hydrogels [J]. *Bioact Mater*, 2025, 44: 152-63.
- [56] ABOUZID M R, ALI K, KAMEL I, et al. The safety and efficacy of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in patients with heart failure and myocardial infarction: a meta-analysis of clinical trials [J]. *Cureus*, 2023, 15(11): e49645.
- [57] HSIAO L C, LIN Y N, SHYU W C, et al. First-in-human pilot trial of combined intracoronary and intravenous mesenchymal stem cell therapy in acute myocardial infarction [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 961920.
- [58] 杨燊. 冠脉内间充质干细胞移植对急性心肌梗死后左室功能影响的Meta分析[D]. 福州: 福建医科大学, 2022.