

·综述·

静脉输注间充质干细胞治疗缺血性心脏病的研究进展

齐婷婷 许晓明 夏云龙 郭永珍 樊苗苗 贺媛 陈迈 陶凌 闫文俊 范延红

【摘要】 缺血性心脏病(IHD)是一种高危凶险的疾病。近年来,间充质干细胞(MSCs)因具有心肌保护作用和低免疫原性,在IHD治疗中的潜力越来越受到人们关注。MSCs治疗IHD的移植途径包括心肌内注射、冠状血管注射和静脉注射,其中静脉注射侵入性最低,可多次注射,但存在心肌靶向归巢率低的问题,导致心肌保护作用不佳。如何提高静脉注射MSCs的心肌靶向归巢率是提高MSCs心肌保护的关键问题,也是目前研究的热点。本文总结了MSCs在IHD治疗中的现状,静脉注射MSCs心肌靶向归巢的研究进展,并探讨静脉注射MSCs在临床应用中的前景。

【关键词】 缺血性心脏病; 间充质干细胞; 靶向归巢; 趋化因子; 趋化因子受体

Research progress of intravenous infusion of mesenchymal stromal cells in the treatment of ischemic heart disease Qi Tingting, Xu Xiaoming, Xia Yunlong, Guo Yongzhen, Fan Miaomiao, He Yuan, Chen Mai, Tao Ling, Yan Wenjun, Fan Yanhong. Department of Cardiology, Xijing Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China
Corresponding author: Fan Yanhong, Email: 399719116@qq.com

【Abstract】 Ischemic heart disease (IHD) is one of the dangerous and severe disease. Recently, mesenchymal stromal cells (MSCs) have been more popular in the treatment of IHD due to their cardioprotective effect and low immunogenicity. The routes of MSCs transplantation for IHD therapy include intramyocardial injection, coronary artery/vein injection, and intravenous injection. Intravenous delivery is the least invasive and can be done multiple times. However, the problem of low homing rate of targeted myocardium may lead to poor myocardial protection. How to improve the targeted cardiac homing of intravenously injected MSCs is the key problem to improve the cardioprotection of MSCs, and it becomes more popular at present. The paper summarizes the status quo of MSCs in IHD treatment, research progress of the myocardial homing of intravenous MSCs, and the clinical application of intravenously injected MSCs for IHD.

【Key words】 Ischemic heart disease; Mesenchymal stromal cells; Homing; Chemokine; Chemokine receptor

缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD)是世界范围内常见的死亡原因之一,从1990年到2017年,由于生活方式的改变,年龄标准化后的IHD死亡率增加了20.6%^[1],院内及出院后1年患者并发症的发生率居高不下。心力衰竭是IHD患者最常见的并发症,缺血性心力衰竭患者平均住院总费用为2.8万,40.5%的患者住院次数≥3次,给患者家庭及社会带来极大的负担^[2]。近年来,干细胞治疗策略的出现为IHD治疗带来了新希望。在多种干细胞中,间充质干细胞(mesenchymal stromal cells, MSCs)因具有心肌保护和低免疫原性,在IHD治疗中的潜力越来越受到关注。

MSCs最早发现于骨髓,可以分化为脂肪细胞、软骨细胞或骨细胞^[3]。尽管MSCs不能直接分化为成熟心肌细胞和血管内皮细胞,但可以通过旁分泌效应和免疫调控作用减轻心肌缺血损伤与抑制心脏重构。本综述总结了MSCs治疗IHD的现状,静脉注射MSCs治疗IHD的研究进展,并探讨静脉注射MSCs在临床应用中的前景。

1 MSCs在IHD治疗中的现状

1.1 内源性MSCs动员和募集发挥心肌保护作用

当心肌发生缺血时,缺血区和周边区迅速出现炎症反应,释放大量的趋化因子和细胞因子,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor 1, SDF-1)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和单核细胞趋化蛋白(monocyte chemotactic proteins, MCPs)等,启动内源性干/祖细胞向缺血心肌募集^[4]。在VEGF作用下,内皮祖

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2022.02.007

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFA0107400); 国家自然科学基金优秀青年科学基金(82022004); 国家自然科学基金面上项目(81970212); 国家自然科学基金青年项目(81900241, 82100362)

作者单位: 710032 西安,空军军医大学西京医院心血管内科

通信作者: 范延红, Email: 399719116@qq.com

细胞脱离骨髓进入循环,并快速向心肌缺血区募集,在心肌梗死 7 d 后达到高峰^[5]。心肌缺血时,骨髓中的 MSCs 也可以被动员入血,并被募集至心肌缺血区域,发挥心肌保护作用^[6-7]。然而,由于骨髓中 MSCs 数量较少,其动员和心肌靶向募集在缺血心肌保护过程中发挥的作用较为有限。

1.2 外源性 MSCs 移植治疗具有心肌保护作用

由于心肌缺血后,内源性干细胞动员的数量极为有限,目前主要依靠外源性干细胞移植发挥心肌保护作用。目前,已有多项临床试验评估了外源性 MSCs 治疗 IHD 的疗效,发现 MSCs 可在一定程度上提高心脏功能,降低心肌梗死面积,但对患者的死亡率、心力衰竭发生率和住院率尚无明显改善^[8]。如最新公布的 MSCs-HF 临床试验结果显示,针对纽约心功能 II - III 级、左心室射血分数 < 45 % 的缺血性心力衰竭患者,进行心肌内注射自体骨髓 MSCs 4 年后,左心室射血分数提高 6.2 %,每搏输出量提高 16.1 mL,左心室收缩末容积和心肌梗死面积均降低,生活质量提高^[9]。

大量研究报道,外源性 MSCs 移植的心肌保护作用主要基于以下 2 种机制:(1)旁分泌效应, MSCs 通过分泌大量生物活性因子(蛋白和微小 RNA 等),减少缺血区心肌细胞凋亡,增加心肌细胞分裂增殖^[10-12],募集内源性内皮细胞^[13],促进血管生长;(2)免疫调控作用, MSCs 可以影响调节性 T 细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞和中性粒细胞数量到达心肌缺血区域的数量,并促进巨噬细胞由 M1 型向 M2 型转化,减轻炎症反应^[14-19]。

1.3 外源性 MSCs 移植的 3 种注射方式

针对 IHD,外源性 MSCs 移植的方式包括心肌内注射(经心外膜和经心内膜 2 种注射途径)、冠状血管注射(冠状动脉顺行注射和冠状静脉逆行注射)和静脉注射。

经心外膜心肌内注射是在开胸情况下,经心外膜穿刺进针,将 MSCs 注射至心肌梗死周边区;而经心内膜心肌内注射是经导管进针,穿刺心内膜将 MSCs 注射至心肌梗死周边区。心肌内注射是目前研究最多的 MSCs 移植方式,具有细胞数量可控、位置可控和心脏定植率高的优点,但存在操作复杂和心肌穿刺损伤的缺点。冠状动脉顺行注射是将细胞经导管注入梗死相关动脉的远端,常配合梗死相关动脉再通术^[20];冠状静脉逆行注射是将细胞经导管注射至冠状静脉或静脉窦中^[21],常用于冠状动脉开通前。冠状血管注射操作相对简单,但具有 MSCs 心脏归巢率低和微血管栓塞的缺点^[22]。与心肌内和冠状血管注射相比,静脉注射操作最简单,可反复多次注射,但同样存在 MSCs 心脏归巢率低和微血管栓塞的缺点^[23-24]。

2 静脉注射 MSCs 心肌靶向归巢的研究进展

2.1 静脉注射 MSCs 治疗 IHD 疗效不佳

静脉注射是一种非侵入性、可多次重复的细胞移植方式,由于 MSCs 具有向缺血损伤心肌的靶向趋化能力,具备用于静脉注射治疗 IHD 的前景。在过去十余年中,陆续有临床研究证实静脉注射异体 MSCs 是安全的,并可提高急性心肌梗死患者左心室射血分数,逆转心脏重构^[25-27]。然而,动物实验发现心肌内注射优于静脉注射,其主要原因在于

MSCs 静脉注射后多数停留在肺脏和肝脏中,难以到达缺血心肌组织^[23]。冠状血管注射同样存在干细胞向缺血心肌归巢少的问题。因此,深入理解 MSCs 心肌靶向归巢的过程和机制,对于优化 MSCs 的移植途径,提高 MSCs 治疗 IHD 的安全性和有效性具有重要意义。

2.2 静脉注射 MSCs 心肌靶向归巢的研究进展

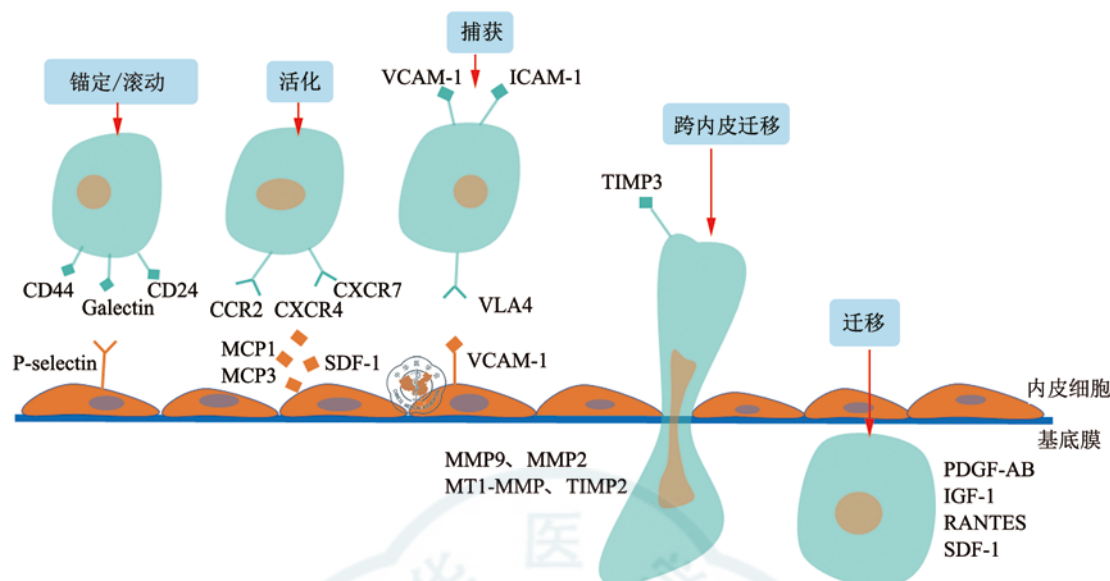
2.2.1 干细胞心脏归巢机制

心肌靶向归巢是干细胞在趋化因子作用下,从血液跨毛细血管壁向受损心肌定向迁移的过程。MSCs 的心肌靶向归巢是由一系列分子协同完成的,主要包括以下 5 个步骤(图 1)^[28]:(1)锚定/滚动: MSCs 表面的 CD44 通过与内皮细胞上的选择素结合,锚定到血管上,开始沿着血管壁滚动^[29];(2)活化:这一步骤是由 MSCs 表面的 G 蛋白偶联趋化因子受体,响应炎症细胞因子完成的;内皮细胞 SDF-1 和 MSCs 表面 C-X-C 型趋化因子受体 4 (C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4) 这一配体/受体结合是该步骤的关键分子机制^[30];研究报道,过表达 MSCs 中的 CXCR4,可以增加静脉注射 MSCs 向缺血心肌归巢^[31];(3)捕获:这一过程主要由整合素家族分子介导;血管内皮细胞上的血管细胞黏附分子-1,结合 MSCs 上的整合素 $\alpha 4 \beta 1$,使 MSCs 被固定在血管上;有研究报道,通过使 MSCs 过表达整合素 $\alpha 4$,可以提高 MSCs 跨内皮迁移作用^[32];而采用整合素 $\beta 1$ 的中和抗体,则阻断了 MSCs 向缺血心肌归巢^[33];(4)跨内皮迁移: MSCs 必须穿过内皮细胞间隙和血管基底膜,才能穿过血管到达心肌损伤区域; MSCs 可分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),如 MMP-2 和 MMP-9,破坏血管基底膜,完成这一步骤^[34];(5)迁移:当 MSCs 穿过血管壁后,即可沿趋化因子浓度逆行迁移至心肌损伤区域。研究报道, MSCs 可响应多种趋化因子,如血小板衍生生长因子-AB、胰岛素样生长因子-1、趋化因子 C-C 基元配体 5 (C-C Motif Chemokine Ligand 5, CCL5) 和 SDF-1 等^[35-36]。

2.2.2 影响 MSCs 归巢的趋化因子和趋化因子受体

趋化因子是指具有趋化功能、可调控细胞迁移和定位的一类小分子细胞因子,分子量在 8 ~ 12 kDa。哺乳动物体内存在超过 50 种趋化因子,根据初始半胱氨酸残基的位置将趋化因子分为 4 大类: XC、CC、CXC 和 CX3C^[37]。根据功能,可以将趋化因子分为炎症性趋化因子和自稳性趋化因子。炎症性趋化因子在组织损伤局部快速增高,调控白细胞募集和活化。而自稳性趋化因子在组织中组成性表达。对应的, MSCs 表达多种趋化因子受体,如趋化因子 C-C 基元受体(C-C Motif Chemokine receptor, CCR) 1-11、CXCR1-7 和 CX3CR1 等,响应多种炎症因子的趋化作用^[38]。这些趋化因子/趋化因子受体对于 MSCs 向组织迁移具有决定性作用。

(1) SDF-1/CXCR4 轴:在多种影响 MSCs 归巢的趋化因子和趋化因子受体中, SDF-1/CXCR4 是最为关键的一对,对于多种干/祖细胞的靶向归巢均具有重要作用^[4]。SDF-1 又称 CXCL12,属于 CXC 趋化因子,在心脏、皮肤、肾脏、眼睛、大脑、肺、肝脏、淋巴结和垂体等多种组织中表达。心肌



注: Galectin 为半乳糖凝集素; P-selectin 为 P-选择素; CCR2 为趋化因子 C-C- 基元受体 2; CXCR4、7 为 C-X-C 趋化因子受体 4、7; MCP1、3 为单核细胞趋化蛋白 1、3; SDF-1 为基质细胞衍生因子 -1; VCAM-1 为血管细胞黏附分子 -1; ICAM-1 为细胞间黏附分子 1; VLA4 为迟现抗原 4; TIMP2、3 为组织金属蛋白酶抑制因子 2、3; MMP2、9 为基质金属蛋白酶 2、9; MT1-MMP 为膜型基质金属蛋白酶; PDGF-AB 为血小板衍生生长因子 -AB; IGF-1 为胰岛素样生长因子 1; RANTES 又称 CCL5, 趋化因子 C-C 基元配体 5

图 1 MSCs 向缺血心肌靶向归巢的 5 个步骤

梗死后,缺血区心肌中 SDF-1 水平增高,形成以缺血区心肌为中心的 SDF-1 趋化因子浓度梯度。目前发现 SDF-1 具有 2 个受体,即 CXCR4 和 CXCR7,其中 CXCR4 主要参与逆 SDF-1 浓度梯度的 MSCs 趋化作用。此外,缺氧预处理也可增加 MSCs 表达 CXCR4,从而促进 MSCs 静脉移植后向 SDF-1 的趋化作用^[39];(2)单核细胞趋化蛋白 3 (monocyte chemotactic protein 3, MCP-3)/CCR1-3 轴: MCP3, 也称 CCL7, 曾被认为特异影响单核细胞和巨噬细胞。研究发现, MCP3 在心肌梗死区域上调,在调控静脉输注骨髓 MSCs 向缺血心肌定向归巢、迁移和存活过程中发挥重要作用^[40]。MCP3 可结合 CCR1、CCR2 和 CCR3 三种受体。在 MSCs 中过表达 CCR1,而非 CCR2,可提高 MSCs 心肌内注射移植后向缺血心肌的迁移,并降低其凋亡率^[41]。采用 CCR3 中和抗体可阻断人骨髓 CD34⁺ 内皮祖细胞静脉移植后向缺血心肌的迁移和归巢^[42]。

2.3 静脉注射 MSCs 远距离发挥心肌保护作用

与心肌内注射不同,静脉注射 MSCs 后仅有少数归巢到缺血心肌组织,通过旁分泌生物活性分子(如细胞因子和生长因子等)发挥心肌保护作用,而大部分则分布于肺和肝等脏器,通过释放细胞外囊泡和免疫调控作用远距离间接发挥心肌保护作用。Nakamura 等^[43]报道,静脉注射 MSCs 后,持续向血液中释放细胞外囊泡,这些细胞外囊泡可以在循环中持续存在 7 d,发挥心肌保护作用。由 MSCs 释放的细胞外囊泡中含有丰富的蛋白质和 miRNAs,可以随血液循环到达心肌组织,有望成为替代 MSCs 的新治疗方法^[44]。

免疫调节作用是静脉注射 MSCs 发挥心肌保护作用的另一可能机制。2009 年, Lee 等^[45]报道了静脉注射的 MSCs 大部分滞留于小鼠肺组织,大量释放抗炎因子 TSG-6,

发挥心肌保护作用。2017 年, Luger 等^[46]报道,静脉注射 MSCs 可以进入脾脏和心脏,减少 2 个脏器中的自然杀伤细胞和中性粒细胞数量,据此提出系统性抗炎反应是静脉注射 MSCs 心肌保护的机制之一。Sun 等^[15]研究发现静脉注射 MSCs 后,增加心肌和脾脏中调节性 T 细胞数量,减少巨噬细胞数量。

3 静脉注射 MSCs 在临床应用中的前景

与心肌内注射和冠状血管内注射相比,静脉注射因具有操作简单和可多次注射等优点,适用于 MSCs 移植治疗 IHD 的理想注射途径。然而,静脉注射后,仅有极少数 MSCs 可成功归巢至缺血心肌组织,成为临床应用的瓶颈。为此,科研人员通过多种途径对心肌组织或 MSCs 进行干预,旨在提高静脉注射 MSCs 的心脏靶向归巢率。

3.1 细胞预处理

多个研究发现,缺氧预处理可以提高静脉注射干/祖细胞向心肌缺血区域靶向归巢^[39,47]。他达拉非是一种长效磷酸二酯酶抑制剂,可提高静脉注射 MSCs 向心肌缺血区域的归巢和存活^[48]。He 等^[49]研究报道,抵抗素预处理促进 MSCs 表达高水平的 MMP-9,提高 MSCs 迁移能力和心肌靶向归巢能力。

3.2 超声微泡

2009 年, Ghanem 等^[50]报道了一种采用高聚焦超声微泡刺激局部心肌组织的方法,该方法可以提高静脉输注 MSCs 向心肌组织归巢。这一方法的作用机制尚不清楚,一种解释是超声微泡破裂后,心肌组织中毛细血管内皮细胞间隙增加,有利于 MSCs 跨内皮迁移;另一种可能机制是超声微泡破裂导致心肌组织局部炎症反应,使 MSCs 更易被内皮

细胞捕获^[51]。2020年Sun等^[52]发现,联合超声微泡破裂技术和MSCs基因改造技术,不仅促进静脉注射MSCs向心肌募集,还可以提高MSCs在心肌缺血微环境中的存活和旁分泌功能,具有潜在临床应用前景。

3.3 细胞膜重组技术

2019年一项研究将细胞膜重组技术应用于提高MSCs心脏修复功能^[53]。研究者将来自于感染性格氏链球菌的一种细菌黏附蛋白CshA,整合至人MSCs细胞膜上,借助CshA结合人类细胞Fibronectin蛋白的特性,驱动人MSCs向心肌损伤区域迁移。结果显示,该方法可提高静脉注射MSCs向心肌组织归巢。

3.4 静脉注射联合心肌内注射干细胞

2021年一项研究为心肌梗死小鼠静脉注射人诱导多能干细胞来源的MSCs,1周后心肌内注射MSCs或诱导多能干细胞来源的心肌细胞^[19]。这种预先静脉注射MSCs的方法可以增加心肌缺血区域调节性T细胞数量,减少自然杀伤细胞数量,通过改善心肌微环境,增强了心肌内注射干细胞的存活率和心肌保护作用。

4 总结和展望

MSCs移植在治疗IHD方面显示出一定的疗效,但尚未降低患者的死亡率和心力衰竭发生率,其原因被认为是心肌内注射MSCs移植后存活率低,血管内注射(包括冠状动脉、冠状静脉或外周静脉注射)MSCs心肌靶向归巢率低。针对心肌内注射途径,目前的研究通过应用生物新材料、基因修饰和药物预处理等方法,提高MSCs的心肌定植、抗凋亡和分泌功能,增加MSCs在心肌缺血微环境中的长期存活和心肌保护作用。而针对血管内注射途径(尤其是静脉注射途径),则主要通过提高MSCs心肌靶向归巢率,并优化注射次数、间隔时间和细胞剂量,最终增强MSCs在心肌缺血区的数量和心肌保护作用。

截止目前, MSCs治疗IHD的研究已取得不少进展,但尚未形成临床医生接受的治疗方案。因此,深入探索MSCs与心肌缺血微环境的相互作用机制,以及静脉注射MSCs心肌靶向归巢的分子机制,综合采用多种药物、基因和材料提高MSCs在心肌缺血区域的归巢/存活,提高MSCs移植治疗IHD的疗效,并积极开展临床研究验证现有方案对IHD患者的实际治疗效果,有望最终推动MSCs走向临床。

参 考 文 献

- Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204):1145–1158.
- Wang H, Chai K, Du M, et al. Prevalence and incidence of heart failure among urban patients in china: a national population-based analysis[J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(10):e008406. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008406.
- Lukomska B, Stanaszek L, Zuba-Surma E, et al. Challenges and controversies in human mesenchymal stem cell therapy[J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019:9628536. doi: 10.1155/2019/9628536.

- Tao Z, Tan S, Chen W, et al. Stem cell homing: a potential therapeutic strategy unproven for treatment of myocardial injury[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2018, 11(5):403–411.
- Aicher A, Zeiher AM, Dimmeler S. Mobilizing endothelial progenitor cells[J]. *Hypertension*, 2005, 45(3):321–325.
- Ripa RS, Haack-Sørensen M, Wang Y, et al. Bone marrow-derived mesenchymal cell mobilization by granulocyte-colony stimulating factor after acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2007, 116(11 Suppl):I24–30.
- Iso Y, Yamaya S, Sato T, et al. Distinct mobilization of circulating CD271⁺ mesenchymal progenitors from hematopoietic progenitors during aging and after myocardial infarction[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2012, 1(6):462–468.
- Bartolucci J, Verdugo FJ, González PL, et al. Safety and efficacy of the intravenous infusion of umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with heart failure[J]. *Circ Res*, 2017, 121(10):1192–1204.
- Mathiasen AB, Qayyum AA, Jørgensen E, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with ischaemic heart failure: final 4-year follow-up of the MSC-HF trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(5):884–892.
- Yan W, Lin C, Guo Y, et al. N-Cadherin overexpression mobilizes the protective effects of mesenchymal stromal cells against ischemic heart injury through a β -catenin-dependent manner[J]. *Circ Res*, 2020, 126(7):857–874.
- Zhu L, Tian T, Wang J, et al. Hypoxia-elicited mesenchymal stem cell-derived exosomes facilitates cardiac repair through miR-125b-mediated prevention of cell death in myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2018, 8(22):6163–6177.
- Wang WE, Yang D, Li L, et al. Prolyl hydroxylase domain protein 2 silencing enhances the survival and paracrine function of transplanted adipose-derived stem cells in infarcted myocardium[J]. *Circ Res*, 2013, 113(3):288–300.
- Lu D, Liao Y, Zhu S, et al. Bone-derived nestin-positive mesenchymal stem cells improve cardiac function via recruiting cardiac endothelial cells after myocardial infarction[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):127. doi: 10.1186/s13287-019-1217-x.
- Vagnozzi RJ, Maillet M, Sargent MA, et al. An acute immune response underlies the benefit of cardiac stem cell therapy[J]. *Nature*, 2020, 577(7790):405–409.
- Sun S, Lai W, Jiang Y, et al. Immunomodulation by systemic administration of human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stromal cells to enhance the therapeutic efficacy of cell-based therapy for treatment of myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2021, 11(4):1641–1654.
- Kosaric N, Srifa W, Bonham CA, et al. Macrophage subpopulation dynamics shift following intravenous infusion of mesenchymal stromal cells[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(9):2007–2022.
- Liao Y, Li G, Zhang X, et al. Cardiac nestin(+) mesenchymal stromal cells enhance healing of ischemic heart through periostin-mediated m2 macrophage polarization[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(3):855–873.
- Luger D, Lipinski MJ, Westman PC, et al. Intravenously delivered mesenchymal stem cells: systemic anti-inflammatory effects improve left ventricular dysfunction in acute myocardial infarction and ischemic cardiomyopathy[J]. *Circ Res*, 2017, 120(10):1598–1613.
- Sun S, Lai W, Jiang Y, et al. Immunomodulation by systemic administration of human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stromal cells to enhance the therapeutic efficacy of cell-based therapy for treatment of myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2021, 11(4):1641–1654.
- Gao LR, Chen Y, Zhang NK, et al. Intracoronary infusion of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells in acute myocardial infarction: double-blind, randomized controlled trial[J]. *BMC Med*, 2015, 13:162. doi: 10.1186/s12916-015-0399-z.

- 21 Patel AN, Mittal S, Turan G, et al. Revive trial: retrograde delivery of autologous bone marrow in patients with heart failure[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(9):1021-1027.
- 22 Hong SJ, Hou D, Brinton TJ, et al. Intracoronary and retrograde coronary venous myocardial delivery of adipose-derived stem cells in swine infarction lead to transient myocardial trapping with predominant pulmonary redistribution[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014, 83(1):E17-E25.
- 23 Vagnozzi RJ, Sargent MA, Molkentin JD. Cardiac cell therapy rejuvenates the infarcted rodent heart via direct injection but not by vascular infusion[J]. *Circulation*, 2020, 141(12):1037-1039.
- 24 Liu Z, Mikrani R, Zubair HM, et al. Systemic and local delivery of mesenchymal stem cells for heart renovation: Challenges and innovations[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 876:173049. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173049.
- 25 Bartolucci J, Verdugo FJ, González PL, et al. Safety and efficacy of the intravenous infusion of umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with heart failure[J]. *Circulation Research*, 2017, 121(10):1192-1204.
- 26 Chullikana A, Majumdar AS, 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.
- 27 Hare J M, Traverse J H, Henry T D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(24):2277-2286.
- 28 Ullah M, Liu DD, Thakor AS. Mesenchymal stromal cell homing: mechanisms and strategies for improvement[J]. *iScience*, 2019, 15:421-438.
- 29 Sackstein R, Merzaban JS, Cain DW, et al. *Ex vivo* glycan engineering of CD44 programs human multipotent mesenchymal stromal cell trafficking to bone[J]. *Nature Medicine*, 2008, 14(2):181-187.
- 30 Lau TT, Wang D. Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1): homing factor for engineered regenerative medicine[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2011, 11(2):189-197.
- 31 Cheng Z, Ou L, Zhou X, et al. Targeted migration of mesenchymal stem cells modified with CXCR4 gene to infarcted myocardium improves cardiac performance[J]. *Molecular Therapy*, 2008, 16(3):571-579.
- 32 Cui L, Nitzsche F, Pryazhnikov E, et al. Integrin $\alpha 4$ overexpression on rat mesenchymal stem cells enhances transmigration and reduces cerebral embolism after intracarotid injection[J]. *Stroke*, 2017, 48(10):2895-2900.
- 33 Ip JE, Wu Y, Huang J, et al. Mesenchymal stem cells use integrin $\beta 1$ not CXCR4 chemokine receptor 4 for myocardial migration and engraftment[J]. *Mol Biol Cell*, 2007, 18(8):2873-2882.
- 34 Steingen C, Brenig F, Baumgartner L, et al. Characterization of key mechanisms in transmigration and invasion of mesenchymal stem cells[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44(6):1072-1084.
- 35 Haider HK, Jiang S, Idris NM, et al. IGF-1-overexpressing mesenchymal stem cells accelerate bone marrow stem cell mobilization via paracrine activation of SDF-1 α /CXCR4 signaling to promote myocardial repair[J]. *Circulation Research*, 2008, 103(11):1300-1308.
- 36 Tang J, Wang J, Zhang L, et al. VEGF/SDF-1 promotes cardiac stem cell mobilization and myocardial repair in the infarcted heart[J]. *Cardiovascular Research*, 2011, 91(3):402-411.
- 37 Chen B, Frangogiannis NG. Chemokines in myocardial infarction[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(1):35-52.
- 38 Wu Y, Zhao RCH. The role of chemokines in mesenchymal stem cell homing to myocardium[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2012, 8(1):243-250.
- 39 Tang YL, Zhu W, Cheng M, et al. Hypoxic preconditioning enhances the benefit of cardiac progenitor cell therapy for treatment of myocardial infarction by inducing CXCR4 expression[J]. *Circulation Research*, 2009, 104(10):1209-1216.
- 40 Schenk S, Mal N, Finan A, et al. Monocyte chemotactic protein-3 is a myocardial mesenchymal stem cell homing factor[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(1):245-251.
- 41 Huang J, Zhang Z, Guo J, et al. Genetic modification of mesenchymal stem cells overexpressing ccr1 increases cell viability, migration, engraftment, and capillary density in the injured myocardium[J]. *Circulation Research*, 2010, 106(11):1753-1762.
- 42 Bonaros N, Sondermeijer H, Schuster M, et al. CCR3- and CXCR4-mediated interactions regulate migration of CD34+ human bone marrow progenitors to ischemic myocardium and subsequent tissue repair[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 136(4):1044-1053.
- 43 Nakamura Y, Kita S, Tanaka Y, et al. Adiponectin stimulates exosome release to enhance mesenchymal stem-cell-driven therapy of heart failure in mice[J]. *Molecular Therapy*, 2020, 28(10):2203-2219.
- 44 Yao J, Huang K, Zhu D, et al. A minimally invasive exosome spray repairs heart after myocardial infarction[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(7):11099-11111.
- 45 Lee RH, Pulin AA, Seo MJ, et al. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6[J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 5(1):54-63.
- 46 Luger D, Lipinski MJ, Westman PC, et al. Intravenously delivered mesenchymal stem cells: systemic anti-inflammatory effects improve left ventricular dysfunction in acute myocardial infarction and ischemic cardiomyopathy[J]. *Circulation Research*, 2017, 120(10):1598-1613.
- 47 Hu X, Wei L, Taylor TM, et al. Hypoxic preconditioning enhances bone marrow mesenchymal stem cell migration via Kv2.1 channel and FAK activation[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 301(2):C362-C372.
- 48 Elmadbouh I, Ashraf M. Tadalafil, a long acting phosphodiesterase inhibitor, promotes bone marrow stem cell survival and their homing into ischemic myocardium for cardiac repair[J]. *Physiological reports*, 2017, 5(21):e13480. doi: 10.14814/phy2.13480.
- 49 He Y, Guo Y, Xia Y, et al. Resistin promotes cardiac homing of mesenchymal stem cells and functional recovery after myocardial ischemia-reperfusion via the ERK1/2-MMP-9 pathway[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(1):H233-H244.
- 50 Ghanem A, Steingen C, Brenig F, et al. Focused ultrasound-induced stimulation of microbubbles augments site-targeted engraftment of mesenchymal stem cells after acute myocardial infarction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 47(3):411-418.
- 51 Ling Z, Shu S, Zhong S, et al. Ultrasound targeted microbubble destruction promotes angiogenesis and heart function by inducing myocardial microenvironment change[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(11):2001-2010.
- 52 Sun Z, Xie Y, Lee RJ, et al. Myocardium-targeted transplantation of PHD2 shRNA-modified bone mesenchymal stem cells through ultrasound-targeted microbubble destruction protects the heart from acute myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2020, 10(11):4967-4982.
- 53 Xiao W, Green TIP, Liang X, et al. Designer artificial membrane binding proteins to direct stem cells to the myocardium[J]. *Chemical Science*, 2019, 10(32):7610-7618.

(收稿日期:2021-09-09)

(本文编辑:陈媛媛)

齐婷婷,许晓明,夏云龙,等. 静脉输注间充质干细胞治疗缺血性心脏病的研究进展[J/CD]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2022, 12(2): 105-109.