

- appraisal; joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28 (9): 2289-2304.
- [2] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation [J]. *Diabet Med*, 2006, 23: 469-480.
- [3] Chien KL, Hsu HC, Sung FC, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for coronary heart disease and stroke; an 11-year prospective cohort in Taiwan community [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 194: 214-221.
- [4] Wang JJ, Ruosalainen S, Leena Moilanen L, et al. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality; a 13-year follow-up study in elderly non-diabetes Finns [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28: 857-864.
- [5] Simons LA, Simons J, Friedlander Y, et al. Does a diagnosis of the metabolic syndrome provide additional prediction of cardiovascular disease and total mortality in the elderly? The Dubbo Study [J]. *Med J Aust*, 2007, 186 (8): 400-403.
- [6] McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study [J]. *Diabetes Care*, 2005 (2), 28: 385-390.
- [7] Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and / or cardiovascular disease [J]? *Diabetes Care*, 2004, 27 (11): 2676-2681.
- [8] Sundstrom J, Riserus U, Byberg L, et al. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based on cohort study [J]. *BJM*, 2006, 332 (7546): 878-882.
- [9] Sundstrom J, Vallhagen E, Riserus U, et al. Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29 (7): 1673-1674.
- [10] 李光伟. 代谢综合征——百年之辨为哪般 [J]? *中华内分泌代谢杂志*, 2008, 24 (1): 1-3.
- [11] Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47 (6): 1093-1100.
- [12] Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist [J]? *Diabetes Care*, 2006, 29 (7): 1698-1692.
- [13] Grundy SM. Controversy in clinical endocrinology. Metabolic syndrome; a multiplex cardiovascular risk factor [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 (2): 399-404.
- [14] Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, et al. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165: 2644-2650.
- [15] Kaha R. The metabolic syndrome (Emperor) wears no clothes [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29 (7): 1693-1696.

收稿日期: 2008-10-16 修回日期: 2009-01-15

间充质干细胞治疗心肌梗死的现状及展望

宋 雷 综述 杨跃进 审校

(中国医学科学院 阜外心血管病研究所 中国协和医科大学 阜外心血管病医院, 北京 100037)

Status and Future Prospects of Mesenchymal Stem Cell Based Therapy for Myocardial Infarction

SONG Lei, YANG Yue-jin

(Fuwai Cardiovascular Hospital & Cardiovascular Diseases Institute, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

文章编号: 1004-3934 (2009) 04-0624-04

中图分类号: R542.2*2; R457

文献标识码: A

摘要: 间充质干细胞存在于骨髓、脂肪等多种成熟组织, 易于体外分离培养。很多临床前及临床研究已经证实其可以通过分化为心肌样细胞、促血管生成、旁分泌等作用参与心肌梗死后组织修复, 改善心脏功能。间充质干细胞是理想的心肌再生治疗的细胞来源, 现就相关领域研究现状及进展做一综述。

关键词: 心肌梗死; 间充质干细胞

Abstract: Mesenchymal stem cells (MSCs) are present in adult tissues, including bone marrow and adipose tissue, from which they can be easily isolated and cultured ex vivo. Several preclinical and clinical studies have supported the notion that therapy using MSCs may be applicable for; myocardial repair, improving ventricular function mediated through differentiating into myocardial-like cells, and angiogenesis or paracrine effects. Overall MSCs are an attractive cell population for cardiovascular repair. This paper reviews the current status of the use of MSCs, and advances in related areas.

Key words: myocardial infarction; mesenchymal stem cells

心肌梗死后细胞不可逆死亡及瘢痕组织替代是患者心功能进行性恶化的重要原因。随着干细胞技术的发展, 用细胞移植的方法修复坏死或功能异常的心肌成为研究热点。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 作为移植的供体细胞日益引起人们关注。本文就 MSCs 移植治疗心肌梗死相关领域研究的现状及进展综述如下。

1 间充质干细胞的生物学特性及分离培养

MSCs 是上世纪 70 年代 Friedenstein 首次从骨髓分离的一种具有多向分化潜能的纺锤状、成纤维细胞样细胞, 具有自我更新、克隆增殖和多向分化能力^[1]。MSCs 可以从骨髓、脂肪、羊膜或牙组织中提取, 但骨髓 MSCs 提取方便故应用最广。MSCs 没有自身特异性的表面标志, 但 CD90、SH2 (CD105)、SH3 (CD73)、SH4

等黏附分子阳性, CD34、CD45 等造血干细胞标志物阴性^[2]。MSCs 表面 HLA-II 型抗原水平较低, 故具有独特的免疫学特性, 如抑制 T/B 淋巴细胞增生, 抑制单核细胞向树突状细胞分化, 及诱导非特异性免疫抑制的作用。因此同种异体 MSCs 移植并不引起排异反应^[3], 有利于临床应用, 使急性心肌梗死患者也能获得细胞移植机会。

MSCs 一般从骨髓单个核细胞 (bone marrow derived mononuclear cells, BM-MNCs) 中分离, 其易贴壁的特性可以区别于造血细胞。但这种分离方法难以避免造血干细胞污染及细胞的不均一性, 单个 MSC 的分化能力差异较大, 应用单克隆抗体的分离方法也不能单纯分离出高分化能力的细胞^[4]。MSCs 的生长分化能力受培养瓶的表面特性、培养液中的氧含量、血清浓度、细胞密度、保存方式等影响, 分离培养方法间的差异造成 MSCs 的高度异质性。因此国际细胞治疗学会 (International Society for Cellular Therapy) 在 2006 年提出确定 MSCs 的三个标准^[5]: (1) 在标准培养基下贴壁; (2) 表达 CD105、CD73 和 CD90, 且不表达 CD45、CD34、CD14 或 CD11b 等造血细胞标志物; (3) 体外诱导下能够分化为成骨细胞、脂肪细胞或软骨细胞。

2 移植间充质干细胞的去向和命运

移植 MSCs 在宿主体内的去向一直是研究者关心的问题。动物试验显示无心脏损伤情况下, MSCs 移植细胞在胃肠道、肾脏、肺脏、肝脏、胸腺和皮肤组织均有分布, 大部分仍返回骨髓^[6], 但在心肌梗死时 MSCs 多迁移至梗死区域。Barbash 等^[7]的研究发现心肌梗死大鼠静脉注射 MSCs, 1 周内可在心肌梗死区域找到标记细胞, 而对照组大部分标记细胞位于骨髓, 远离梗死区域的心肌组织未发现明显移植细胞。MSCs 向梗死区域的迁移可能与局部趋化因子表达增加有关, 参与这一过程的物质目前还未明确。粒细胞集落刺激因子是已知的动员因子之一, 可以促进 MSCs 向梗死区域的移行^[8]。其它与诱导 MSCs 迁移有关的因子还包括基质细胞衍生因子-1 (stromal cell derived factor-1, SDF-1) 及其配体 CXCR4^[9]、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、单核细胞诱导蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 与趋化因子受体 CCR2^[10]等。通过逆转录病毒转染 SDF-1 到小鼠心脏可以促进心肌梗死后骨髓干细胞的募集, 但缺血性心脏病患者骨髓干细胞对 SDF-1 的反应减弱, 限制了此类患者细胞移植治疗的价值^[9]。

心肌梗死时局部缺血缺氧, 微环境恶劣 (pH 值下降、渗透压升高、代谢产物堆积), 不利于移植细胞生存。绝大部分移植细胞死亡发生在 24~48 h 内, Mull-

er-Ehmsen 等^[11]的研究显示植入细胞在 24 h 内死亡超过 76%, 只有 15% 的细胞存活超过 12 周。移植细胞死亡的机制包括心肌细胞的渗漏或血管系统的冲刷; 移植细胞对缺血缺氧耐受性低; 炎症反应及缺乏基质支持造成的凋亡 (Anoikis, 失巢凋亡现象) 等^[12]。因此采取有针对性的细胞保护措施至关重要: 针对移植细胞对缺氧耐受性低转染增强细胞活性的因子, 如丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (Akt)、胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF)、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF); 针对血供不足, 转染血管内皮细胞生成因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 应用促红细胞生成素^[12]或与内皮祖细胞联合移植^[13]; 针对炎症反应及细胞凋亡, 加用热休克蛋白、自由基清除剂、激素等^[12]。上述方法均有一定效果, 但单纯针对一种途径的作用往往有限, 同时针对多种途径的鸡尾酒疗法疗效可能更明显。他汀类药物^[14]及某些中药^[15], 可同时针对多种机制作用, 对移植细胞有特殊的保护效应。

3 间充质干细胞向心肌样细胞的分化

1999 年 Makino 等通过 5-氮杂胞苷 (5-azacytidine, 5-aza) 诱导鼠 MSCs 分化出具有心肌细胞形态和机械特征的细胞, 形成肌管样结构, 能自发搏动, 并表达肌球蛋白、 α 肌动蛋白、心肌转录因子 4 (GATA4)、肌细胞增强因子 2 (muscle enhancer factor 2, MEF-2)、心脏发育早期转录因子 (NKx2.5)、心钠肽等心肌细胞特异标志物, 为 MSCs 应用于心肌再生治疗提供了理论基础^[16]。此后的一系列研究也相继发现 MSCs 可以定位于心肌损伤的部位并分化为心肌样细胞。然而, 由于细胞融合的干扰, MSCs 是否能真正分化为有功能的心肌细胞至今仍存在争论。

5-氮杂胞苷潜在的遗传毒性限制了其临床应用, 其它可能的诱导剂包括抗坏血酸^[17]、催产素 4 等。研究显示 MSCs 可根据局部微环境不同表达不同的细胞表型, 如在瘢痕组织表达平滑肌的表型, 在血管组织表达内皮细胞表型, 在心肌微环境下表达心肌细胞表型 1。Rangappa 的研究发现将人 MSCs 与心肌细胞共同培养, 可诱导其向心肌细胞分化, 表达肌球蛋白重链、 β 肌动蛋白、肌钙蛋白等特异标志物, MSCs 之间及其与固有心肌细胞间还通过缝隙连接形成细胞-细胞偶联。然而用滤除心肌细胞后的培养基孵育时, 只观察到 β 肌动蛋白的表达, 可见直接的细胞接触对诱导分化十分必要。然而, 近期发表的一项研究将 MSCs 与新生小鼠心肌细胞在半透膜两侧培养, MSCs 也可分化为心肌样细胞并表达特征性的标志物, 对细胞直接接触诱导提出质疑^[18], 进一步理解细胞间信号传导机制

将有助于改进或发现新的心肌再生治疗手段。

4 临床前研究

随着体外试验发现 MSCs 可以分化为心肌样细胞,相应的体内分化研究也在本世纪初逐渐开展。2001 年美国的 Orlic 等^[19]首先在 *Nature* 发表文章,将从雄性小鼠骨髓中提取的 Lin⁻/c-Kit⁺ 细胞(包括 MSCs 和造血干细胞)注入雌性小鼠心肌梗死区域,9 d 后带有 Y 染色体和荧光标记的细胞占梗死区域的 68%,包括心肌细胞、平滑肌细胞和内皮细胞。其中心肌细胞表达 MEF-2、GATA-4 等心肌特异标志物,与对照组相比左室舒张末压降低 36%。Shake 等^[20]在猪心肌梗死模型中也有类似发现,心肌内注射自体 MSCs 2 周后可见心肌标志物表达,伴有心室收缩功能改善,但未发现肌节组织形成。而 Tang 等^[21]在免疫缺陷小鼠心肌内注射人 MSCs,不仅观察到肌钙蛋白、 α 辅肌动蛋白和受磷蛋白表达,而且发现了肌节组织形成的迹象。Amado 等^[22]在猪心肌梗死 3 d 后心肌内注射同种异体 MSCs,显示梗死面积减小,左室功能改善,且未引起排斥性的炎症反应,显示了同种异体移植的可行性。

目前 MSCs 移植途径有以下 5 种:(1)通过开胸手术经心外膜注入;(2)通过心腔内导管经心内膜注入;(3)冠状动脉内注射;(4)通过冠状静脉系统注入;(5)外周静脉注射。最佳的输送途径尚不清楚,但原则是最小创伤与最大获益间的平衡。静脉注射的 MSCs 很大部分存留在肺组织内,限制了干细胞的治疗效应。侵入性的输送途径虽然增大手术风险,但安全性已得到证实,且随着专用注射装置的应用风险还会进一步降低^[23]。目前一系列大型动物(如羊、狗和猪)模型的研究,已经证实梗死区域内注射 MSCs 是安全可行的,心肌内注射 104~108 数量级的 MSCs 不会导致明显的免疫或毒性反应^[20]。但 Vulliet 等^[24]报道犬冠状动脉内注入 $1\sim5\times10^6$ MSCs 可造成继发的 ST-T 改变和微梗死,可能与注入的 MSCs 细胞体积较大(18~20 μm)有关,其它采用冠脉内注射的 MSCs 研究未发现类似现象^[25,26]。

5 临床研究

与以往基础研究不同,干细胞移植应用到临床的速度前所未有。但早期多采用造血干细胞或 BM-MNCs。TOPCARE-AMI 试验是最早的临床研究之一^[25],急性心肌梗死后(4.3 $\pm$ 1.5)天的患者冠脉内注射自体 CD34⁺/CD45⁺ 造血干细胞,随访 4 月发现左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)从 (51.6 $\pm$ 9.6)% 提高到 (60.1 $\pm$ 8.6)%,收缩末期心室容积下降,梗死区域室壁运动改善,没有发现恶性心律

失常或明显炎症反应。Perin 等^[23]报道在心脏电机械标测系统指引下心内膜注射自体 BM-MNCs 治疗缺血性心力衰竭,包括 14 例患者 7 例对照,随访 2 月时治疗组的心肌可逆性缺损明显减少,左室整体收缩功能明显提高,4 月时治疗组 LVEF 从 20% 提高到 29%,该研究也是第一个将骨髓干细胞移植用于心力衰竭治疗的临床研究。

2004 年发表的 BOOST 试验是首个随机对照临床研究,梗死相关血管介入术后的 60 例患者随机分为常规治疗组和冠脉内骨髓干细胞移植组。细胞移植组的 LVEF 改善在 6 个月时有显著性,而在 18 个月时无明显差别,心律失常发生率及病死率无明显差异。显示骨髓干细胞移植早期可以加速左室收缩功能的改善,但并未显现出远期获益^[26]。不过,最近发表的 REPAIR-AMI 研究报道了令人鼓舞的结果,该研究是迄今为止最大规模的随机双盲对照研究,入选了 204 例介入治疗成功的患者,再灌注治疗成功后 3~7 d 随机冠脉内注射骨髓来源干细胞或安慰剂,随访 1 年显示骨髓干细胞移植组患者病死率、再血管化率、住院率及再次梗死率均明显低于安慰剂对照^[27]。

首个将 MSCs 应用于临床的随机对照研究由 Chen 等^[28]在 2004 年报道,该研究入选了 69 例急性 ST 抬高型心肌梗死后 12 h 内再灌注治疗的患者,随机分为冠脉内注射 MSCs 和对照组,随访 6 个月显示室壁运动及 LVEF 改善,心肌灌注缺损缩小,2 组患者心律失常发生率及病死率无差别。后续分析显示患者的获益主要来源于移植 MSCs 的血管生成作用及旁分泌功能,而非 MSCs 向心肌细胞的分化。

以往临床研究已经证实了干细胞移植治疗的安全性及其改善心脏功能的初步作用,但主要研究均针对未纯化的骨髓干细胞,单纯采用 MSCs 者较少。目前一系列大规模的随机对照临床研究正在进行中,相信这些研究结果的逐渐发表会对 MSCs 的临床应用起到推动作用。

6 间充质干细胞参与组织修复的机制

MSCs 作用机制复杂,一般认为多种途径同时存在,各种机制间相互协同,共同参与组织修复:

6.1 间充质干细胞向心肌样细胞分化

MSCs 是否能分化为功能性的心肌细胞仍存在争议,细胞融合可能起一定作用。但有研究通过染色体组型分析确认细胞融合在体内罕见,对组织修复或功能无明显影响^[29]。但即使移植细胞分化为心肌细胞样,其数量仍远远少于正常心肌细胞。如果心功能的改善确实可信,必然有其它机制共同作用。

6.2 促进血管生成

MSCs 不仅能分化为心肌样细胞,而且能分化为血管平滑肌细胞、内皮细胞或血管外膜细胞^[1],多项研究均显示移植区域血管密度增加,局部血管内皮生长因子(VEGF)表达升高,灌注明显改善^[21]。

6.3 旁分泌功能

MSCs 可以分泌一系列细胞因子,如与血管生成有关的细胞因子 VEGF、成纤维细胞生长因子、转化生长因子- β 、促血管生成素、胎盘生长因子等;各种趋化因子如干细胞因子(stem cell factor, SCF)、MCP-1、SDF-1 等;炎症因子如肿瘤坏死因子 α 、IL-1、IL-6 等^[30]。这些细胞因子具有促进血管或心肌细胞生成,抑制凋亡,抑制免疫反应,促进干细胞募集及迁移等多种作用^[31],共同参与组织修复。

6.4 促进内源性干细胞的作用

MSCs 对维持干细胞微环境稳定起重要作用,可以促进内源性干细胞的活化和迁移^[32]。

7 间充质干细胞移植存在的问题和展望

目前 MSCs 治疗心肌梗死过程中仍有很多重要问题悬而未决,今后需要在以下方面继续研究:明确 MSCs 移植的最佳策略,优化移植细胞的数量、途径、移植时机及示踪方法,避免化学诱导剂的应用;提高移植细胞对缺血缺氧的耐受性,抑制细胞凋亡,改善移植的效率;明确细胞间的信号传导及干细胞分化迁移的机制;在更长的时间段内观察远期不良反应。在 MSCs 移植真正投入临床应用前尚需进行更大规模的随机对照临床试验,以进一步验证其安全性及有效性。总之,由于 MSCs 具有伦理学、免疫学上的优越性,取材及培养扩增相对简单,是理想的移植细胞来源之一,有广阔的临床应用前景。

[参考文献]

- [1] Davani S, Marandin A, Mersin N, et al. Mesenchymal progenitor cells differentiate into an endothelial phenotype, enhance vascular density, and improve heart function in a rat cellular cardiomyoplasty model[J]. Circulation, 2003, 108(suppl 1): II253-258.
- [2] Majumdar MK, Keane-Moore M, Buyaner D, et al. Characterization and functionality of cell surface molecules on human mesenchymal stem cells[J]. J Biomed Sci, 2003, 10(2): 228-241.
- [3] Minguell JJ, Erices A. Mesenchymal stem cells and the treatment of cardiac disease[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2006, 231(1): 39-49.
- [4] Psaltis PJ, Zannettino A, Worthley SG, et al. Concise review: mesenchymal stromal cells: potential for cardiovascular repair[J]. Stem Cells, 2008, 26(9): 2201-2210.
- [5] 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.
- [6] Devine SM, Cobbs C, Jennings M, et al. Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates[J]. Blood, 2003, 101(8): 2999-3001.
- [7] Farkash IM, Chouraqui P, Baron J, et al. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution[J]. Circulation, 2003, 108(7): 863-868.
- [8] Fukuhara S, Tomita S, Nakatani T, et al. G-CSF promotes bone marrow cells to migrate into infarcted mice heart, and differentiate into cardiomyocytes[J]. Cell Transplant, 2004, 13(7-8): 741-748.
- [9] Heeschen C, Lehmann R, Honold J, et al. Profoundly reduced neovascularization capacity of bone marrow mononuclear cells derived from patients with chronic ischemic heart disease[J]. Circulation, 2004, 109(13): 1615-1622.
- [10] Belema-Belada F, Uchida S, Martine A, et al. Efficient homing of multipotent adult mesenchymal stem cells depends on FROUNT-mediated clustering of CCR2[J]. Cell Stem Cell, 2008, 2(6): 566-575.
- [11] Muller-Ehmsen J, Krausgrill B, Burst V, et al. Effective engraftment but poor mid-term persistence of mononuclear and mesenchymal bone marrow cells in acute and chronic rat myocardial infarction[J]. J Mol Cell Cardiol, 2006, 41(5): 876-884.
- [12] Robey TE, Saiget MK, Heinecke H, et al. Systems approaches to preventing transplanted cell death in cardiac repair[J]. J Mol Cell Cardiol, 2008, 45(4): 567-581.
- [13] Suuronen EJ, Price J, Veinot JP, et al. Comparative effects of mesenchymal progenitor cells, endothelial progenitor cells, or their combination on myocardial infarct regeneration and cardiac function[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 134(5): 1249-1258.
- [14] Yang YJ, Qian HY, Huang J, et al. Atorvastatin treatment improves survival and effects of implanted mesenchymal stem cells in post-infarct swine hearts[J]. Eur Heart J, 2008, 29(12): 1578-1590.
- [15] Qian HY, Yang YJ, Huang J, et al. Effects of Tongxinluo-facilitated cellular cardiomyoplasty with autologous bone marrow-mesenchymal stem cells on post-infarct swine hearts[J]. Chin Med J(Engl), 2007, 120(16): 1416-1425.
- [16] Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro[J]. J Clin Invest, 1999, 103(5): 697-705.
- [17] Shim WSN, Jiang S, Wong P, et al. Ex vivo differentiation of human adult bone marrow stem cells into cardiomyocyte-like cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 324(2): 481-488.
- [18] Li X, Yu X, Lin Q, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells differentiate into functional cardiac phenotypes by cardiac microenvironment[J]. J Mol Cell Cardiol, 2007, 42(2): 295-303.
- [19] Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium[J]. Nature, 2001, 410(6829): 701-705.
- [20] Shake JG, Gruber PJ, Baumgartner WA, et al. Mesenchymal stem cell implantation in a swine myocardial infarct model: engraftment and functional effects[J]. Ann Thorac Surg, 2002, 73(6): 1919-1926.
- [21] Tang YL, Zhao Q, Zhang YC, et al. Autologous mesenchymal stem cell transplantation induce VEGF and neovascularization in ischemic myocardium[J]. Regul Pept, 2004, 117(1): 3-10.
- [22] Amado LC, Salazar AP, Schuleri KH, et al. Cardiac repair with intramyocardial injection of allogeneic mesenchymal stem cells after myocardial infarction[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(32): 11474-11479.
- [23] Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure[J]. Circulation, 2003, 107(18): 2294-2302.
- [24] Vulliamy PR, Greeley M, Halloran SM, et al. Intra-coronary arterial injection of mesenchymal stromal cells and microinfarction in dogs[J]. Lancet, 2004, 363(9411): 783-784.
- [25] Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI)[J]. Circulation, 2002, 106(24): 3009-3017.
- [26] Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial[J]. Lancet, 2004, 364(9429): 141-148.
- [27] Osterziel KJ. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1 year results of the REPAIR-AMI trial[J]. Eur Heart J, 2007, 28(5): 638.
- [28] Chen SL, Fang WW, Qian J, et al. Improvement of cardiac function after transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in patients with acute myocardial infarction[J]. Chin Med J(Engl), 2004, 117(10): 1443-1448.
- [29] Kajstura J, Rota M, Whang B, et al. Bone marrow cells differentiate in cardiac cell lineages after infarction independently of cell fusion[J]. Circ Res, 2005, 96(1): 127-137.
- [30] Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, et al. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms[J]. Circulation, 2004, 109(12): 1543-1549.
- [31] Schinkothe T, Bloch W, Schmidt A. In vitro secreting profile of human mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells Dev, 2008, 17(1): 199-206.
- [32] Nakanishi C, Yamagishi M, Yamahara K, et al. Activation of cardiac progenitor cells through paracrine effects of mesenchymal stem cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 374(1): 11-16.

收稿日期:2008-09-17 修回日期:2008-11-20