

间充质干细胞治疗心肌梗死的研究现状

黄俊刚, 庄建, 陈寄梅, 郑少忆, 朱平

[广东省心血管病研究所 广东省人民医院(广东省医学科学院), 广州 510080]

摘要: 间充质干细胞是来源于发育早期的中胚层的一类干细胞, 由于其具有多向分化潜能的特点, 可分化为心肌样细胞和内皮细胞, 促进血管生成, 并分泌多种生长因子与细胞因子改善心功能, 为心肌梗死的治疗研究提供了新思路。本文通过对间充质干细胞的特点进行研究, 在最新的临床和实验研究、治疗机制、移植途径、尚存的问题等方面对间充质干细胞治疗心肌梗死现状进行全面的概述。

关键词: 间充质干细胞; 心肌梗死; 干细胞移植

中图分类号: R542.2*2

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2016)02-0231-06

心肌梗死是指心肌缺血性坏死, 大多数是在冠状动脉病变的基础上, 发生冠状动脉突然供血减少或中断, 使相应的心肌严重而长时间地局部缺血导致心肌坏死。急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)可分为两种类型: ST 段抬高型心肌梗死(STEMI; 心电图显示 ST 段抬高)和非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI; 心电图显示 ST 段压低或 T 波异常)。

AMI 是世界上最常见的死亡原因之一。在美国, 每年大约有 150 万人发生 AMI, 45 万人发生再次心肌梗死。在过去 20 年, 在我国 AMI 的发病率和病死率呈逐年上升趋势。AMI 发病率随着年龄的增长而上升, 男性的发病率高于女性。中国大约有三分之二的 AMI 患者在到达医院之前已经死亡^[1]。

尽管目前已成功应用许多措施防止或减少心肌梗死发生, 然而, 对于梗死区域的坏死心肌或无功能心肌, 目前的内、外科治疗手段却是很有局限的。虽然心脏移植已取得显著进展, 但供体器官的短缺阻碍了其广泛的发展。研究显示, 间充质干细胞在心血管疾病、血液系统疾病、肝硬化、神经系统疾病、自身免疫性疾病等方面均发挥重要作用, 并为缺血性疾病的研究、治疗提供了新思路。间充质干细胞的生物学特性和治疗作用的研究成为这一领域新的热点。促进梗死区心肌细胞再生、形成新生血管和改善心功能是近年来最热门的研究方向之一。但是, 迄今为止, 大部分临床实验显示, 目前的心肌再生技术均未取得较满意的效果。因此, 探索新的心肌再生技术是治疗心肌梗死非常重要的策略。干细胞治疗的发展可能是心肌梗死治疗的理想选择。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是干细胞家族的重要成员, 来源于发育早期的中胚层, 属于多能干细胞^[2], MSCs 在 1976 年首先被 Friedenstein 在骨髓中发现^[3], 随后在 1991 年 Caplan 等^[4]研究发现此种细胞具有

多向分化潜能、支持造血和促进干细胞分化、免疫调控和自我复制等特点, MSCs 开始日益受到人们的关注; 随后被定义为一种阳性表达 CD105, CD44, CD73 和 CD90, 且不表达 CD45, CD34, CD14 或 CD19 并具有多向分化潜能的细胞^[5]。MSCs 存在于骨髓中, 在特定体内或体外微环境的调节下, 可分化为心肌、内皮、脂肪、骨^[6]、软骨、肌肉^[7]、肌腱、韧带、神经^[8]、肝^[9]等多种组织细胞, 连续传代培养和冷冻保存后仍具有多向分化潜能^[10], 可分化为理想的祖细胞, 用于修复衰老和病变引起的组织器官损伤。研究显示, MSCs 既能循环、增殖、迁移、分化为成熟的心肌细胞和内皮细胞, 形成新生血管, 改善心功能, 逆转心肌纤维化, 也能够结合在血管内皮层, 刺激邻近内皮细胞的增殖^[11]。

1 间充质干细胞治疗心肌梗死的临床及实验研究

1.1 临床研究

虽然干细胞治疗已被认为是治疗心肌梗死最有前途的方法之一, 但对 MSCs 在治疗心肌梗死方面的安全性和有效性仍有争议。因此, 目前临床研究主要关注的是 MSCs 移植治疗的安全性。Heldman 等^[12]为了证明 MSCs 和骨髓基质细胞(bone marrow mononuclear cells, BMCs)移植治疗缺血性心肌病的安全性, 对 65 例缺血性心肌病并且左心室射血分数低于 50% 的患者进行随访 46 个月。该实验将患者随机分为移植 MSCs 组($n=19$)与安慰剂 1 组($n=11$)和 BMCs 组($n=19$)与安慰剂 2 组($n=10$)。通过对出现死亡、心肌梗死、卒中、住院期间心力衰竭、心脏穿孔、心包填塞或持续性室性心律失常等不良事件发生率来评价。结果显示, 1 年随访后 MSCs 组、BMCs 组与安慰剂组严重不良事件的发生率是 31.6%、31.6%与 38.1%。1 年后, MSCs 组、BMCs 组明尼苏达心力衰竭生活质量评分均有改善, 但安慰剂组无明显变化。而在 6 分钟步行距离试验, 只有 MSCs 组有改善。MSCs 组左心室梗死面积百分比显著减少了 18.9%, 而 BMC 组和安慰剂组分别减少了 7%和 5.2%, 与治疗前相比无显著性差异。通过欧拉圆周应变峰值评价局部心肌功能, 发现 MSCs 组有显著性改善, 而 BMCs 组和安

作者简介: 黄俊刚(1990-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向为心血管病外科治疗。

通信作者: 朱平, E-mail: tanganjier@163.com

慰剂无显著性差异。三组的左心室腔室体积和射血分数均没有显著性改变。研究者认为 MSCs 和 BMCs 移植治疗慢性缺血性心脏病和左心室功能不全安全有效的。Lee 等^[13]对 58 例 AMI 再灌注治疗成功患者通过冠状动脉注射进行 MSCs 移植, 随访 6 个月, 通过单光子发射计算机断层显像技术(SPECT)了解左心室射血分数的变化以及对治疗相关的不良事件进行评估。6 个月后 MSCs 组的左心室射血分数相对于对照组显著提高, 治疗期间并没有出现与治疗相关的毒性, 随访期间未发生显著不良心血管事件, 也证明了 MSCs 移植治疗心肌梗死是安全的。Trachtenberg 等^[14]进行的 60 例随机双盲安慰剂对照临床试验中, 患者接受骨髓穿刺和经心内膜注射不同的干细胞类型和安慰剂治疗缺血性心脏病, 以寻找最佳细胞类型、移植途径和移植的最佳数量。该试验还证明了用 MSCs 和 BMCs 经心内膜注射移植治疗的安全性和有效性。Miettinen 等^[15]通过对 27 例 ST 段抬高型心肌梗死患者进行经皮冠状动脉介入移植 MSCs 治疗, 检测碱性磷酸酶活性和利用超声心动图检查, 发现低 P_{CO_2} 和 HCO_3^- 是对 MSCs 移植治疗最佳的骨髓微环境。

1.2 实验研究

如果要 MSCs 移植用于临床上治疗心肌梗死患者, 在广泛开展前进行相关的临床研究是必不可少的。但实验研究同样重要, 它是临床研究的基础证据的来源。关于 MSCs 移植的实验研究目前更多是解决细胞来源、具体治疗机制、如何提高 MSCs 移植治疗的效果等问题。Ishikane 等^[16]将异体 MSCs 和自体 MSCs 移植到结扎冠状动脉 4 周后的大鼠梗死心肌, 发现无论是异体 MSCs 移植还是自体 MSCs 移植, 与治疗前相比, 心功能都显著改善和心肌纤维化减少; 还发现两种 MSCs 移植组梗死周围区域毛细血管密度增加。研究结果提示异体 MSCs 移植可能是心肌梗死后的新的治疗策略, 解决了 MSCs 来源问题。Tang 等^[17]通过研究 MSCs 移植治疗心肌梗死大鼠模型发现靶向递送血管内皮生长因子有助于 MSCs 形成新生血管, 进行梗死后修复。Wang 等^[18]研究 MSCs 移植治疗小鼠心肌梗死后发现肝脏 X 受体激动剂能通过 TLR4/NF- κ B 和 Keap-1/Nrf-2 信号通路提高 MSCs 移植的效果。Williams 等^[19]为了研究 c-kit+ 心脏干细胞与 MSCs 共同移植治疗心肌梗死能否比单独移植 MSCs 效果更好, 把约克郡猪的心肌梗死模型分为 3 组 (每组 5 只), 分别进行心肌内膜联合注射 hCSCs 及 MSCs、单独注射 hCSCs 和安慰剂注射, 结果使用心脏磁共振成像和电导血流动力学微压计评估, 发现 MSCs 联合 hCSCs 移植治疗心脏舒张和收缩功能恢复效果更好, 梗死灶瘢痕形成区域减少, 可见 c-kit+ 心脏干细胞能增强 MSCs 移植治疗心肌梗死的效果。

2 间充质干细胞移植治疗心肌梗死的机制

虽然有大量的学者已在动物实验及临床研究证明 MSCs 移植有利于改善心肌梗死后的心功能, 但具体 MSCs 通过何种方式、何种通路作用于心肌仍不十分清楚, 通过

过往及近期大量的实验和临床研究归纳, 其治疗心肌梗死的机制大概为以下 3 种模式。

2.1 心肌细胞分化机制

心肌梗死可导致有效心肌细胞和瘢痕组织形成, 而心肌自身再生能力有限, 造成心功能下降或恶化, 而 MSCs 可被诱导分化成心肌样细胞, 表达心肌特异性收缩蛋白, 并形成间隙连接蛋白-43, 与相邻的正常心肌细胞相连, 进而能够与正常心肌细胞同步收缩, 有利于心功能恢复。Yang 等^[20]通过结扎 SD 大鼠左冠状动脉前降支建立心肌梗死模型, 分别注射 DAPI 标记的 MSCs 和 DMEM 到梗死区域, 使用免疫组织化学、免疫荧光分析、特异性基因检测和蛋白表达检测等, 可检测到不规则梭形的心肌样细胞, CD90 和 CD29 阳性, 但不表达 CD45, 并且表达结蛋白、 α -肌动蛋白和肌钙蛋白, 表明 MSCs 可分化为心肌样细胞, 用于修复受损心肌。Zhang 等^[21]研究结果表明 5-氮杂胞苷和 I 型胶原的纳米分子在 MSCs 移植到梗死灶后, 增强其与毗邻细胞通过形成肌管样结构连接, 增强转录因子 GATA-4 和 Nkx2.5 和肌钙蛋白 I、 β -肌球蛋白重链和心脏的 α -肌动蛋白的表达。这些结果表明, 5-氮杂胞苷和 I 型胶原的纳米分子联合使用有助于 MSCs 分化为心肌细胞。Nartprayut 等^[22]也进行了相似的研究, 他们观察到经 5-氮杂胞苷处理后的 MSCs 更高表达心肌特异性基因、Nkx2.5、肌钙蛋白 I 和 α -肌动蛋白。Naeem 等^[45]研究也证明 zebularine 和 5-氮杂胞苷诱导 MSC 转化成心肌细胞。而 Ishimine 等^[23]发现 N-钙粘蛋白有助于 MSCs 分化为心肌细胞。这些研究均显示 MSCs 移植后具有分化为心肌细胞的能力。

2.2 旁分泌机制

深入研究发现, 旁分泌作用可能是 MSCs 治疗心肌梗死的基础, 其所释放的促血管生成因子、抗凋亡因子、炎症因子等有助于心肌细胞抗凋亡, 促进血管新生形成侧支循环进行内源性修复, 抑制胶原纤维合成和心肌重构。Mao 等^[24]通过转染的方式使 MSCs 高表达整合素连接激酶 (ILK) 并将其注射到大鼠梗死心肌上, 结果发现其可抑制心肌纤维细胞增殖, 降低的 I 型和 III 型胶原的基因表达, 金属蛋白酶 1 和 2, α -平滑肌肌动蛋白和结缔组织生长因子, 有助于减少心肌梗死面积, 减少纤维化。Liu 等^[25]利用 SD 大鼠分离得到的 MSCs, 经过血管紧张素 II 预处理后直接将其注入到梗死心肌区域, 结果发现经过预处理的 MSCs 治疗的大鼠心脏功能恢复更好, 心肌纤维化更少, 梗死面积更小, 而且高表达血管内皮生长因子和血管性血友病因子, 但没有促进的心肌样分化干细胞, 表明用血管紧张素 II 预处理的 MSCs 通过增强旁分泌产生的血管内皮生长因子, 形成血管生成和间隙连接形成的机制改善 MSCs 治疗心肌梗死的效果。Huang 等^[26]研究表明, 一个由 MSCs 分泌的新的细胞因子, 称之为 HASF (缺氧和 Akt 诱导干细胞因子), 有助于缺血心肌的保护, 其作用原理可能是通过激活蛋白激酶 C 抑制细胞凋亡。Won 等^[27]发现基质衍生因子-1 (SDF-1) 在心肌梗死后被释放到外周血, 血液中

SDF-1 浓度上升,但只能维持 48 h,当 SDF-1 到达骨髓,其可募集 CXC 趋化因子受体 4(CXCR4)阳性 MSCs,研究证实 MSCs 能向 SDF-1 浓度高的区域迁移。Liang 等^[28]利用反转录-聚合酶链反应和酶联免疫吸附试验,分析色素上皮衍生因子(PEDF)与年龄相关的表达如何影响 MSCs 治疗心肌梗死的效果。研究表明,通过 MSCs 所分泌的 PEDF 调节心脏成纤维细胞的增殖和迁移,对 MSCs 治疗心肌梗死效果起着关键性作用。此外,随着年龄增长,MSCs 的治疗能力受损是由于 PEDF 分泌增加所导致的。除此之外,MSCs 还可分泌胰岛素样生长因子-1、有丝分裂因子、肝细胞生长因子、转化生长因子、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子-2、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等^[29]以参与抗凋亡、抗纤维化、促进心肌再生与血管生成等。综上所述,MSCs 通过旁分泌机制治疗心肌梗死是有大量客观研究数据支持的。

2.3 血管形成机制

有研究显示,移植的 MSCs 可分化为新生血管内皮细胞和血管平滑肌细胞,直接生成新的血管来运送营养物质供应缺血心肌,使即将凋亡的心肌得以存活,这可能是细胞治疗的最佳时间。而在已经梗死的心肌区域注射干细胞,对新生血管形成有着极大帮助,新生的血管对营养新分化的心肌样细胞至关重要。Rahbarghazi 等^[30]为了探究心肌梗死后 MSCs 移植形成血管的潜力,将已被转染绿色荧光蛋白(GFP)的 MSCs 注射到兔梗死心肌,通过病理、免疫、免疫印迹,免疫电泳和超声心动图分析与对照组进行对比,结果显示移植的 GFP 阳性 MSCs 聚集在梗死心肌的周围区域并主要分化为三种类型的细胞,分别是心肌细胞、内皮细胞和平滑肌细胞,而且微血管密度显著增强。MSCs 可能通过增加血管内皮生长因子、血管紧张素-2 和血管紧张素-1 的表达水平,并以降低的 Tie2 的比例来促进血管形成。Santos 等^[31]从脐带提取 MSCs 移植到小鼠的梗死心脏,发现心功能有所改善和心脏重构减少,并且梗死组织周边毛细血管密度增加,受伤组织凋亡率下降。Bian 等^[32]研究发现梗死心肌内注射 MSCs 能显著增强血流的恢复,有利于减小梗死面积和心脏收缩和舒张功能的保存,表明 MSCs 移植可通过促进血管形成来防止缺血性心脏组织的损伤。Liu 等^[33]通过大鼠心肌梗死模型和体外实验所得数据一致表明 MSCs 通过增加促血管生成因子、血管紧张素-1、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和 Bcl-2/Bax 的表达,并下调抗血管生成因子、血小板反应蛋白 1(TBS1),促进血管形成。所以,以上的研究均为心肌梗死后 MSCs 移植血管生成途径提供了客观依据,也为更有效地促进血管生成提供了可以参考的资料。

3 MSCs 移植途径

MSCs 移植途径对 MSCs 治疗心肌梗死效果的影响不可忽视,目前细胞移植的途径有很多,较常用的移植方式有心外膜注射、心内膜注射、冠状动脉注射、心室腔内注射、外周静脉注射和贴膜法,不同的移植方式优、缺点不

同,移植的最佳时间也不同,临床使用时应根据不同的情况来确定移植方式。

3.1 心外膜注射

心外膜注射多是在同时进行胸外科手术时使用,在开胸直视下将细胞直接注射到梗死心肌周边的心外膜下。其最大的优点是不影响冠状动脉血流,定位准确,到达靶区域的细胞数量较多,不需动员归巢。但是也存在很多缺点,(1)必须要在开胸情况下进行,创伤较大,尤其年龄较大患者不能耐受;(2)注射后可能会发生渗漏,而且移植后细胞在心脏分布非常不均匀,移植的治疗效果影响非常大,因为这样会使心肌细胞和血管不均匀增生,最终造成心室的不协调运动和心律失常。还有可能导致心肌穿孔和注射部位心肌坏死,增加二次手术的几率。

3.2 心内膜注射

使用经皮穿刺导管介入将 MSCs 注射到心内膜进行移植,该方法可将 MSCs 均匀地移植到靶区域周边的心内膜下,损伤相对心外膜注射较小,移植成功率较大,但操作难度较高,操作者对移植效果影响较大,有引起心律失常的风险。

3.3 冠状动脉注射

将 MSCs 在介入治疗的情况下注入到梗死心肌的冠状动脉内,临床上多采用此途径,因为这种注射方式可以避免心肌损伤,定位方便,而且到达治疗靶点的细胞较多,相对安全和有效。但是有研究显示,经冠状动脉内注射的 MSCs 如果体积较大,有导致微型梗死灶的风险,而且不利于 MSCs 穿过血管到达心肌。

3.4 外周静脉注射

经外周静脉注射途径是目前最简单的 MSCs 移植方法,该方式损伤最小,操作简便,患者容易接受,而且有研究证实其有一定治疗效果。然而,通过这种方式移植的 MSCs 部分可被心脏以外的器官组织(例如肺)中阻留,流失较多,导致归巢到心肌组织种植的数量较少,使临床治疗效果降低,因此在临床使用较少。

3.5 单层组织工程移植

有报道显示将携带 MSCs 的人工材料膜贴到靶区域,提供一个支架,提高 MSCs 黏附到梗死区域的数量,提升治疗的效果。该方式具有定位准确、移植细胞数量可定量、移植细胞成活率高的特点。

4 尚存的问题

虽然大量的 MSCs 移植治疗心肌梗死临床研究和实验研究所得到的结果使其成为目前最有前途的治疗心肌梗死的方式之一,但是目前要将 MSCs 移植应用于临床治疗仍许多难以解决问题。

(1)MSCs 存在骨髓中,如何获得一定数量的 MSCs 用于治疗心肌梗死,目前尚未有公认有效的方法。经骨髓获得 MSCs 需要经过有创的方式,患者需要忍受一定的痛苦,而且操作者需要注意提取过程中避免污染,还有随着年龄的增长,骨髓中的 MSCs 逐渐减少,分化和分裂的能

力下降^[38]。有学者认为胎盘和脐带获得的 MSCs 治疗效果最好^[39],但仍受到许多的限制^[40],还有异体制备 MSCs 会引起排斥反应^[41],还有通过诱导重编程的方式目前还处于研究阶段,因此寻找可用于治疗的 MSCs 细胞成为其广泛用于治疗缺血性心脏疾病的障碍。

(2)目前用于 MSCs 移植的途径很多,但各种方式都有优、缺点,有学者认为对新近发生的梗死经血管途径进行细胞移植效果较好,而病程较长时心肌内移植效果更佳,但各移植途径的可操作性、安全性和临床获益综合评价仍存在争议,迫切需要更多的证据支持。

(3)MSCs 移植治疗心肌梗死的时机对其治疗效果至关重要,但是目前对于治疗的最佳时间仍具有较大的争议,有研究者认为 AMI 后 1 周是细胞移植的最佳时机,因为这时的梗死心肌局部炎症反应最明显,但是由于心肌梗死面积、患者基础心功能、梗死部位、再灌注时间、MSCs 数量和其他疾病等因素都会对移植时间产生影响,所以目前的证据尚不足以确定其最佳移植的时间^[42]。

(4)对于 MSCs 的治疗机制尚不清楚,目前被较多学者所接受的是 MSCs 通过旁分泌、心肌细胞和内皮细胞分化、新生血管形成,改善受损的心功能。但是具体通过分泌何种细胞因子,细胞因子之间相互作用、通过何种通路来实现治疗效果尚有待进一步明确,究竟 MSCs 是通过自身还是刺激周围未梗死心肌细胞起作用仍无法分辨。

(5)如何确定移植细胞数量尚未有明确的标准,有研究显示移植细胞的数量是影响治疗心肌梗死效果的关键性因素^[43],其对移植细胞的存活率,归巢率有较大的影响,成正相关关系。

(6)对于 MSCs 治疗效果的评估仍存在技术性问题,如临床研究中移植细胞的示踪问题和分化鉴定问题,由于试验中所使用的标记物都有一定的细胞毒性,而目前尚未发现对人体无害的细胞标记物,对于移植细胞的贴壁率,转化率,存活率等无法客观地评价,同时也缺乏统一的疗效指标,较多使用新生血管密度、心功收缩和舒张功能、心脏纤维化程度和梗死区域减少的面积等作为治疗有效性的评价指标。

(7)MSCs 移植治疗的安全性是目前各专家最关注的问题,MSCs 移植是否会导致心律失常,心肌细胞不均匀分布,心脏收缩不一致,异常增生等与治疗无关的危险后果?依目前研究现状,选择 MSCs 移植治疗 AMI 患者是安全的^[44],但仍需要继续更多的临床安全性研究。

5 总结与展望

综上所述,已经有大量研究证实 MSCs 治疗心肌梗死是一种十分有效的治疗方式,其通过分化为成熟的心肌细胞和内皮细胞,形成新的营养血管,改善心功能,逆转心肌纤维化和心室重构,同时通过旁分泌促进梗死边缘区域细胞增殖。其治疗效果有望克服内科传统药物治疗、心血管介入治疗和外科手术等治疗方式的不足。相信随着对 MSCs 研究的深入,使用 MSCs 移植治疗心肌梗死可能会成

为一种有效改善预后的治疗方式。

但目前临床上使用 MSCs 治疗缺血性心脏病仍在起步阶段,其治疗心肌梗死的机制尚未研究清楚,仍需要进行大量的临床试验和动物实验研究,继续为其治疗的有效性提供依据,寻找更有效的移植途径,更深入了解细胞因子与细胞之间的相互作用,使 MSCs 治疗效果更突出、更安全。我们需要通过循证医学、实验数据和临床经验等,制定更加标准化的 MSCs 治疗方式,对 MSCs 来源、移植方式和移植载体、移植细胞数量、评价治疗效果、评估治疗风险和评估治疗成功、治疗的适应证和禁忌证等均需要一一明确。相信在不久的将来,随着医学研究的不断发展,这些问题都将被一一解决,MSCs 移植治疗心肌梗死可用于临床治疗,并成为一种普遍的治疗手段,而且不仅用于治疗缺血性心脏疾病的治疗,还可用于其他心脏疾病的治疗,造福人类健康。

参考文献:

- [1] WANG M, MORAN A E, LIU J, et al. Cost-effectiveness of optimal use of acute myocardial infarction treatments and impact on coronary heart disease mortality in China[J]. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2014, 7(1): 78-85.
- [2] FAZZI R, PACINI S, CARNICELLI V, et al. Mesodermal progenitor cells (mpcs) differentiate into mesenchymal stromal cells (mscs) by activation of wnt5/calmodulin signalling pathway[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25600.
- [3] HEINO T J, ALM J J, MORITZ N, et al. Comparison of the osteogenic capacity of mini pig and human bone marrow - derived mesenchymal stem cells[J]. *J Orthop Res*, 2012, 30(7): 1019-1025.
- [4] CHOI Y H, KURTZ A, STAMM C. Mesenchymal stem cells for cardiac cell therapy[J]. *Hum Gene Ther*, 2011, 22(1): 3-17.
- [5] LEE Y S, LEE J E, PARK H Y, et al. Isolation of mesenchymal stromal cells (mscs) from human adenoid tissue [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 31(4-5): 513-524.
- [6] XU L, HUANG S, HOU Y, et al. Sox11-modified mesenchymal stem cells (MSCs) accelerate bone fracture healing: Sox11 regulates differentiation and migration of MSCs [J]. *FASEB J*, 2015, 29(4): 1143-1152.
- [7] MELICY F Y, SHIGEMURA K, BEHNSAWY H M, et al. The efficiency of in vitro isolation and myogenic differentiation of MSCs derived from adipose connective tissue, bone marrow, and skeletal muscle tissue[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2012, 48(4): 203-215.
- [8] RAVASI M, SCUTERI A, PASINI S, et al. Undifferentiated MSCs are able to myelinate drg neuron processes through p75 [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(19): 2989-2999.
- [9] JIANG W C, CHENG Y H, YEN M H, et al. Cryo-chemical decellularization of the whole liver for mesenchymal stem cells-based functional hepatic tissue engineering[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(11): 3607-3617.

- [10] HAACK-SORENSEN M, KASTRUP J. Cryopreservation and revival of mesenchymal stromal cells[J]. *Methods Mol Biol*, 2011, 698: 161-174.
- [11] RAHBARGHAZI R, NASSIRI S M, KHAZRAINI P, et al. Juxtacrine and paracrine interactions of rat marrow-derived mesenchymal stem cells, muscle-derived satellite cells, and neonatal cardiomyocytes with endothelial cells in angiogenesis dynamics[J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(6): 855-865.
- [12] HELDMAN A W, DIFEDE D L, FISHMAN J E, 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.
- [13] LEE J W, LEE S H, YOUN Y J, et al. A randomized, open-label, multicenter trial for the safety and efficacy of adult mesenchymal stem cells after acute myocardial infarction[J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(1): 23-31.
- [14] TRACHTENBERG B, VELAZQUEZ D L, WILLIAMS A R, et al. Rationale and design of the transendocardial injection of autologous human cells (bone marrow or mesenchymal) in chronic ischemic left ventricular dysfunction and heart failure secondary to myocardial infarction (TAC-HFT) trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy[J]. *Am Heart J*, 2011, 161(3): 487-493.
- [15] MIETTINEN J A, SALONEN R J, YLITALO K, et al. The effect of bone marrow microenvironment on the functional properties of the therapeutic bone marrow-derived cells in patients with acute myocardial infarction[J]. *J Transl Med*, 2012, 10: 66.
- [16] ISHIKANE S, HOSODA H, YAMAHARA K, et al. Allogeneic transplantation of fetal membrane-derived mesenchymal stem cell sheets increases neovascularization and improves cardiac function after myocardial infarction in rats[J]. *Transplantation*, 2013, 96(8): 697-706.
- [17] TANG Y, GAN X, CHEHELTANI R, et al. Targeted delivery of vascular endothelial growth factor improves stem cell therapy in a rat myocardial infarction model[J]. *Nanomedicine*, 2014, 10(8): 1711-1718.
- [18] WANG Y, LI C, CHENG K, et al. Activation of liver X receptor improves viability of adipose-derived mesenchymal stem cells to attenuate myocardial ischemia injury through TLR4/NF- κ B and Keap-1/Nrf-2 signaling pathways[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(18): 2543-2557.
- [19] WILLIAMS A R, HATZISTERGOS K E, ADDICOTT B, et al. Enhanced effect of combining human cardiac stem cells and bone marrow mesenchymal stem cells to reduce infarct size and to restore cardiac function after myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2013, 127(2): 213-223.
- [20] YANG W, ZHENG H, WANG Y, et al. Nesprin-1 has key roles in the process of mesenchymal stem cell differentiation into cardiomyocyte-like cells in vivo and in vitro[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(1): 133-142.
- [21] WU Y J, CHEN S Y, CHANG S J, et al. Enhanced differentiation of rat MSCs into cardiomyocytes with 5-azacytidine/collagen I nano-molecules[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2013, 2013: 322-325.
- [22] NARTPRAYUT K, U-PRATYA Y, KHEOLAMAI P, et al. Cardiomyocyte differentiation of perinatally derived mesenchymal stem cells[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(5): 1465-1469.
- [23] ISHIMINE H, YAMAKAWA N, SASAO M, et al. N-cadherin is a prospective cell surface marker of human mesenchymal stem cells that have high ability for cardiomyocyte differentiation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 438(4): 753-759.
- [24] MAO Q, LIN C X, LIANG X L, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing integrin-linked kinase attenuate cardiac fibroblast proliferation and collagen synthesis through paracrine actions[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(5): 1617-1623.
- [25] 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.
- [26] HUANG J, GUO J, BEIGI F, et al. HASF is a stem cell paracrine factor that activates PKC epsilon mediated cytoprotection[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 66: 157-164.
- [27] WON Y W, PATEL A N, BULL D A. Cell surface engineering to enhance mesenchymal stem cell migration toward an SDF-1 gradient[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(21): 5627-5635.
- [28] LIANG H, HOU H, YI W, et al. Increased expression of pigment epithelium-derived factor in aged mesenchymal stem cells impairs their therapeutic efficacy for attenuating myocardial infarction injury[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(22): 1681-1690.
- [29] ZHU P, LIU J, SHI J, et al. Melatonin protects ADSCs from ROS and enhances their therapeutic potency in a rat model of myocardial infarction[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(9): 2232-2243.
- [30] RAHBARGHAZI R, NASSIRI S M, AHMADI S H, et al. Dynamic induction of pro-angiogenic milieu after transplantation of marrow-derived mesenchymal stem cells in experimental myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 173(3): 453-466.
- [31] SANTOS NASCIMENTO D, MOSQUEIRA D, SOUSA L M, et al. Human umbilical cord tissue-derived mesenchymal stromal cells attenuate remodeling after myocardial infarction by proangiogenic, antiapoptotic, and endogenous cell-activation mechanisms[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5(1): 5.
- [32] BIAN S, ZHANG L, DUAN L, et al. Extracellular vesicles derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote angiogenesis in a rat myocardial infarction model[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2014, 92(4): 387-397.
- [33] LIU X, CHEN H, ZHU W, et al. Transplantation of SIRT-engineered aged mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat myocardial infarction model[J]. *J Heart Lung*

- Transplant, 2014, 33(10): 1083-1092.
- [34] SHENG C C, ZHOU L, HAO J. Current stem cell delivery methods for myocardial repair[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 547902.
- [35] LE VISAGE C, GOURNAY O, BENGUIRAT N, et al. Mesenchymal stem cell delivery into rat infarcted myocardium using a porous polysaccharide-based scaffold: a quantitative comparison with endocardial injection[J]. Tissue Eng Part A, 2012, 18(1-2): 35-44.
- [36] KEAN T J, LIN P, CAPLAN A I, et al. MSCs: delivery routes and engraftment, cell-targeting strategies, and immune modulation[J]. Stem Cells Int, 2013, 2013: 73274.
- [37] SUI R, LIAO X, ZHOU X, et al. The current status of engineering myocardial tissue[J]. Stem Cell Reviews and Reports, 2011, 7(1): 172-180.
- [38] VASSALLI G, MOCETTI T. Cardiac repair with allogeneic mesenchymal stem cells after myocardial infarction[J]. Swiss Med Wkly, 2011, 141: w13209.
- [39] LEE J M, JUNG J, LEE H J, et al. Comparison of immunomodulatory effects of placenta mesenchymal stem cells with bone marrow and adipose mesenchymal stem cells[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 13(2): 219-224.
- [40] ZHU S F, ZHONG Z N, FU X F, et al. Comparison of cell proliferation, apoptosis, cellular morphology and ultrastructure between human umbilical cord and placenta-derived mesenchymal stem cells[J]. Neurosci Lett, 2013, 541: 77-82.
- [41] RIGOL M, SOLANES N, ROURA S, et al. Allogeneic adipose stem cell therapy in acute myocardial infarction[J]. Eur J Clin Invest, 2014, 44(1): 83-89.
- [42] JIANG C Y, GUI C, HE A N, et al. Optimal time for mesenchymal stem cell transplantation in rats with myocardial infarction[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2008, 9(8): 630-637.
- [43] GAO L R, PEI X T, DING Q A, et al. A critical challenge: dosage-related efficacy and acute complication intracoronary injection of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in acute myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(4): 3191-3199.
- [44] LIU B, DUAN C Y, LUO C F, et al. Effectiveness and safety of selected bone marrow stem cells on left ventricular function in patients with acute myocardial infarction: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Int J Cardiol, 2014, 177(3): 764-770.
- [45] NAEEM N, HANEEF K, KABIR N, et al. DNA methylation inhibitors, 5-azacytidine and zebularine potentiate the transdifferentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells into cardiomyocytes[J]. Cardiovasc Ther, 2013, 31(4): 201-209.

(收稿日期: 2015-09-28)

(上接第 222 页)

理人员需及时总结经验,互相进行讨论学习,不断探索,不断提高护理的水平^[9],为临床护理实践工作提供参考学习。

参考文献:

- [1] 刘英丽,岳秀平.Ⅲ型主动脉夹层支架植入术 15 例围术期健康教育[J].中国医学工程,2012,11:117.
- [2] 范丽琦.主动脉夹层动脉瘤的护理[J].护理实践与研究,2009,6(19):37-39.
- [3] 中国医师协会急诊医师分会.中国急诊高血压诊疗专家共识[J].中国急救医学,2010,30(10):865-876.
- [4] 梁邦翼,盘满华,刘孝柏.以“呕吐、腹痛、腹泻”为主诉的主动脉夹层动脉瘤破裂 1 例[J].实用医学杂志,2014,30(23):3852-3852.
- [5] 秦懿,刘瑛雨.主动脉夹层介入治疗 19 例围术期护理[J].齐鲁护理杂志,2012,18(36):74-76.
- [6] 周云勤,周伟清.52 例主动脉夹层瘤的临床护理体会[J].医学理论与实践,2013,26(6):796-797.
- [7] 刘文霞.1 例 De BakeyⅢ型主动脉夹层行大血管覆膜支架植入术的护理[J].当代护士(学术版),2013,1:155-156.
- [8] 耿素萍,王福安,蔡明玉,等.主动脉夹层动脉瘤支架植入的手术配合及护理[J].实用临床医药杂志,2011,15(2):14-15,18.
- [9] 封华,丁海燕.10 例主动脉夹层动脉瘤支架植入术的护理[J].中华护理杂志,2003,38(8):608-610.

(收稿日期: 2014-02-25)