

· 综述 ·

间充质干细胞治疗肺动脉高压所致右心衰竭的研究进展

张玉海¹ 李力兵² 王亮³ 黄伟民³ 侯磊³ 李钦³ 吴远斌² 王嵘²¹兴安盟人民医院乳腺甲状腺外科, 乌拉浩特 137400; ²中国人民解放军总医院心外科, 北京 100853; ³内蒙古医科大学包头临床医学院, 包头 014042

通信作者: 王嵘 Email: wangronggd@126.com

【摘要】 肺动脉高压是一种以肺血管重构为主要特征的进展性疾病, 最终发展为右心衰竭, 严重影响患者生活质量和生命安全。传统药物治疗可以缓解疾病进展, 但预后不佳。而间充质干细胞在实验性肺动脉高压和右心衰竭方面被证明有效, 是未来的一个重要科研方向。本文就间充质干细胞在肺动脉高压和右心衰竭的研究进展进行综述。

DOI: 10.3760/cma.j.cn112434-20201114-00504

Research progress of mesenchymal stem cells therapy for right heart failure associated with pulmonary arterial hypertensionZhang Yuhai¹, Li Libing², Wang Liang³, Huang Weimin³, Hou Biao³, Li Qin³, Wu Yuanbin², Wang Rong²¹Department of Mammary Gland and Thyroid Surgery, Xingunita League People's Hospital, Ulaht 137400, China; ²Department of Cardiac Surgery, PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ³Inner Mongolia Medical University Baotou Clinical Medical College, Baotou 014042, China

Corresponding author: Wang Rong Email: wangronggd@126.com

【Abstract】 Pulmonary hypertension is a progressive disease characterized by pulmonary vascular remodeling and eventually develops into right heart failure, which seriously affects the quality of life and safety of patients. Traditional drug therapy can alleviate disease progression, but the prognosis is poor. Mesenchymal stem cells have been shown to be effective in experimental pulmonary hypertension and right heart failure, which is an important research direction in the future. In this paper, the research progress of mesenchymal stem cells in pulmonary hypertension and right heart failure is reviewed.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112434-20201114-00504

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是指静息状态时经右心导管测量平均肺动脉压力 ≥ 25 mmHg (3.325 kPa)^[1], 其特征是肺血管重构, 引起肺动脉阻力进行性增大和右心室肥厚扩张, 逐步发展为右心衰竭 (right ventricular failure, RVF) 并最终导致死亡^[2]。据统计, 每 100 万人中有 15~60 人患有 PAH^[1], 5 年生存率也仅在 47%~55%^[3], 而患者生存率与右心室功能的变化密切相关, 右心室功能稳定或改善的患者 5 年生存率高于 90%, 而右心室功能下降的患者生存率低于 30%^[4]。目前临床上针对 PAH 患者的常规药物治疗仅能缓解症状, 但无法逆转 PAH 和 RVF 的进程^[5], 而间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 通过改善肺动脉和右心室的结构功能来治疗 PAH 和 RVF, 显示出比常规药物治疗效果更佳的潜力。

肺动脉高压和右心衰竭的病理生理学

PAH 引起的肺血管床的基本病理改变包括内膜增生, 外膜重构, 成纤维细胞和平滑肌细胞的增殖迁移, 血管收缩、炎症及血栓形成等^[6], 这些变化导致肺动脉阻力增大、右心室后负荷增加进而出现右心室重构^[7-9]。右心室重构的失代偿阶段主要与右心室血管生成减少、心肌细胞凋亡、纤维化增加、代谢改变和神经激素过度激活等有关^[10], 其中有研究强调心肌缺血是 PAH 患者右心室衰竭的主要原因之一^[11]。

右心室毛细血管密度的降低已在 PAH 患者和动物模型中被发现, Gomez 等^[12]通过心肌显像首次发现 PAH 患者存在一定程度的右心室缺血, 而 Vonk Noordegraaf 等^[8]在野百合碱诱导 PAH 模型大鼠中发现失代偿与几种因素密切相关, 包括右心室毛细血管密度减小和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达水平下降。而在肺移植手术后患者右心室压力负荷恢复正常后, 右心耗氧量减少、供血改善, 即可见右心室极大程度地逆转重构, 明显改善患者右心功能^[13]。研究已证实 PAH 患者的预后主要取决于右心室的状态^[14], 所以除了针对肺动脉的靶向治疗, 对于右心室的研究显然是有必要的, 而右心室靶向血管生成可能是改善右心功能的一种重要方法。

间充质干细胞治疗肺动脉高压和右心衰竭的实验研究**1. 间充质干细胞治疗对肺动脉高压的改善作用**

PAH 的发病机制非常复杂, 形成的病因也有多种, 但均表现出相似的血管病变^[15]。目前 PAH 的动物模型虽无法复制 PAH 的所有特征, 但几种符合 PAH 主要病理改变的动物模型被应用于干细胞研究, 主要包括: 野百合碱模型^[16-22]、缺氧模型^[31]、SU5416/缺氧模型^[23]和手术动-静脉分流模型^[24]。实验发现 MSCs 对这几种模型均产生明显的疗效,

MSCs 是通过抑制肺部炎症、促血管生成等相关机制发挥作用。

MSCs 可分泌促血管生成、抗炎、抗纤维化和抗凋亡等因子,并具有低免疫原性以及通过体外扩增而大量制备的特性。实验证明 MSCs 移植可促进肺血管内皮细胞和平滑肌细胞的修复和再生。MSCs 移植对野百合碱和其他肺损伤诱导的 PAH 大鼠的肺血管具有保护作用,能够迁移到受损的肺组织并通过旁分泌释放血管生成因子等多种细胞因子^[16],刺激内皮细胞趋化和黏附^[17],分化为肺血管内皮细胞和平滑肌细胞,抑制肺血管重构,减轻肺动脉压力^[18-20]。Lee 等^[18]采用脐带 MSCs 移植治疗野百合碱诱导的 PAH 大鼠,发现其内皮素-1、内皮素受体 A、内皮型一氧化氮合酶(endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS)和基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinase, MMP)-2 蛋白表达水平明显下降,证实脐带 MSCs 移植可调节这些肺血管内皮细胞和平滑肌细胞的关键因子。Mendonça 等^[19]在实验中观察发现 VE-钙黏蛋白表达水平的升高,波形蛋白、 α -肌动蛋白(α -Smooth Muscle Actin, α -SMA)表达水平降低,提示可能是 MSCs 向内皮细胞的转化增多。而在 MSCs 移植大鼠的肺组织中, Baber 等^[20]检测到血管假性血友病因子(von Willebrand Factor, vWF)和 α -SMA 的表达,而在肺血管壁上未检测到相关因子表达,提示 MSCs 可能不是在小动脉管壁分化成血管生成细胞,而是通过旁分泌途径调节 vWF 和 α -SMA 等有助于内皮细胞和平滑肌细胞功能修复和再生的因子,从而改善肺血管内皮和平滑肌功能,形成广泛的侧支循环,增加肺血管床总面积,改善肺血供,有效降低肺动脉压力。

MSCs 移植具有抗炎、抗纤维化和抗凋亡作用。Lee 等^[18]通过肺匀浆细胞因子阵列筛选发现 MSCs 移植后细胞炎性因子水平明显降低,包括细胞因子诱导中性粒细胞趋化因子-1、细胞间黏附分子-1、脂多糖诱导趋化因子、白细胞内皮细胞黏附分子-1 和趋化因子配体-7 等,证明 MSCs 移植可以降低肺血管局部炎症反应。近年也有报道称新生儿大鼠经气管直接移植脐带来源 MSCs 后,可有效降低肺部炎症相关的肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)- α 、白介素(Interleukin, IL)-6 和 IL-10 表达水平,并且可以有效降低肺部纤维化相关的细胞因子表达水平,包括转化生长因子(Transforming Growth Factor, TGF)- β 、 α -SMA、I 型前胶原蛋白(type I procollagen, PC-1)和 PC-3^[19,21];肺组织凋亡标志物 Bcl-2 的免疫组化和蛋白表达以及 TUNEL 试剂盒显示凋亡表达水平下降^[22]。而在高血流量灌注诱导 PAH 模型大鼠中,用骨髓来源 MSCs 治疗也可明显改善大鼠肺动脉压力,免疫组化和 RT-PCR 分析结果显示 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 表达水平降低, MMP-9 表达水平降低, VEGF 表达水平升高,证明 MSCs 移植可调节这些关键因子,抑制炎症反应,减少肺血管重构,促进肺血管生成^[24]。

经过特殊因子修饰的 MSCs 可进一步增强 MSCs 疗效^[25-28,31]。碱性成纤维细胞生长因子(basic Fibroblast Growth Factor, bFGF)是一种具有组织修复和再生潜能的典型生长因子,可诱导内皮细胞增殖^[25]。故有研究者用 bFGF 转染 MSCs 并移植到大鼠体内,发现其通过增强 PI3k 和 p-Akt 蛋白表达显著刺激 PI3k/Akt 通路,促进肺动脉内皮细胞

的增殖和活性,降低肺动脉内皮细胞的凋亡^[26]。eNOS 作为调节肺血管内皮细胞的关键因子可以有效缓解 PAH,所以有研究者设计用 eNOS 转染 MSCs(eNOS/MSCs)来进一步增强 MSCs 的治疗效果,结果显示 eNOS/MSCs 组的肺动脉压力明显低于单独 MSCs 治疗的对照组^[27-28]。血红素氧合酶(heme oxygenase, HO)-1 可通过抗炎和抗凋亡等作用恢复病理状态下机体内环境稳态,上调内源性 HO-1 可预防大鼠缺氧诱导的 PAH^[29-30]。所以 Liang 等^[31]尝试在慢性缺氧诱导的 PAH 模型中使用 HO-1 转染的 MSCs,发现其可以有效抑制肺部炎症和平滑肌细胞的增殖,改善肺动脉压力,证明该方法可有效缓解大鼠 PAH。

2. 间充质干细胞治疗对右心衰竭的改善作用

很多实验研究证明 MSCs 移植可以明显缓解 PAH 引起的右心室高压和右心室肥厚,改善右心室重构,其作用机制除了 MSCs 通过减少肺血管阻力从而改善右心室后负荷的间接作用,还包括 MSCs 移植到右心室心肌细胞的旁分泌效应的直接作用^[16]。MSCs 移植可以通过旁分泌途径分泌的促血管生成、抗纤维化和抗肥大等多种相关因子的协同作用,促进心肌新生血管增多,抑制心肌纤维化和肥厚,在右心室压力负荷持续高压的状态下,直接作用于右心室心肌组织,改善右心室结构和功能^[32-33]。而为了验证在右心室压力负荷不变的情况下, MSCs 移植对右心室的改善作用, Wehman 等^[32]制备由肺动脉环缩术引起的猪右心室超负荷模型并心肌内注射 MSCs,发现移植后右心室新生血管生成增多、心肌细胞和内皮细胞增殖增多(表面标记物 Ki-67)、心肌肥厚相关基因表达增加(BNP、 β -肌球蛋白重链和肌球蛋白轻链),抗肥大分泌因子——生长分化因子(Growth Differentiation Factor, GDF-15)其下游效应因子 SMAD 表达水平升高,提示 MSCs 可能通过刺激 GDF-15 及其下游 SMAD 蛋白来拮抗压力超负荷引起的肥大反应。也有研究者用肺动脉环缩术诱导慢性 RVF 的小鼠模型,并心肌内注射脐带血来源的单核细胞,通过心脏磁共振成像分析显示右心室结构和功能明显改善,细胞移植组的心肌损伤敏感基因指标(BNP、ANP、Acta1、Myh7)表达水平显著降低、心脏祖细胞基因(GATA4、Kdr、Mef2c、Nkx2.5)表达水平明显升高,免疫荧光分析显示作为心肌细胞增殖标志物的 Ki-67 表达水平和心肌血管生成标志物的 CD31 阳性血管率增加,马松染色显示心肌纤维化明显改善^[33]。

2019 年 Schmuck 等^[34]用新型生物支架贴敷右心室的方式,来治疗由慢性缺氧诱导 PAH 大鼠的右心室重构,这是一种有别于传统静脉或冠状动脉注射和心肌内注射的新型 MSCs 移植方式。生物学检查显示这种以 MSCs 作为种子的“生物膜片”治疗可有效降低心肌细胞肥厚和右心室纤维化程度,增加冠状动脉灌注(免疫组化检测 vWF 表达水平明显升高),恢复右心室容量和右心室输出量。还有学者发现相对于传统细胞单层形态移植方式,以球形聚集方式培养的干细胞可以进一步促进 MSCs、人诱导多能干细胞和人胚胎干细胞的分化,而且细胞的球形聚集形态在移植后具有更强的分化潜力。基于此, Trac 等^[35]用肺动脉环缩术诱导大鼠 RVF,并将球形聚集形态的心脏祖细胞悬液移植到大鼠右心室游离壁上,检测到心源性转录因子(GATA4, HAND1,

MEF2C, NKX2.5 和 TBX5) 和内皮细胞标记物 (CD31, FLK1, FLT1, vWF) 的表达显著上调, 认为心脏祖细胞的球形聚集通过加强 Notch 信号通路 (调节心脏祖细胞的关键机制) 激活的方式, 增加右心室血管生成, 减少右心室纤维化。

肺动脉高压所致右心衰竭干细胞治疗的临床研究

目前很多机构利用 MSCs 开展临床试验, 在心脏疾病方面, 主要集中在缺血性心脏病心肌梗死的治疗, 未见 MSCs 治疗 PAH 及 RVF 的临床研究报导, 而同为成体干细胞的内皮祖细胞近年来已开展针对 PAH 的临床研究, 为 MSCs 治疗 PAH 患者提供了实验参考^[36-37]。特发性肺动脉高压 (idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension, iPAH) 是一种原因不明的肺血管疾病, 以肺血管阻力增加引起肺动脉压力持续升高为特征, 最终导致 RVF。浙江大学医学院第一附属医院^[38]开展了静脉输注自体内皮祖细胞治疗 iPAH 患者的临床试验, 在为期 12 周的前瞻性试验中, 随机抽取 31 例 iPAH 患者进行自体内皮祖细胞治疗, 结果显示 6 min 步行平均距离增加 48.2 m [(263 ± 42) m ~ (312 ± 34) m], 而常规治疗仅增加 5.7 m [(264 ± 42) m ~ (270 ± 44) m], 右心导管检测显示血流动力学明显改善, 而在小儿 iPAH 移植内皮祖细胞的临床实验也得到相似的结果, 实验也未发生不良事件, 初步表明这种方法是可行的, 可能对 iPAH 患者的运动能力和肺血流动力学产生有益的影响^[39]。Granton 等^[40]在 2015 年进行一项基因转染内皮祖细胞的小样本临床试验, 研究者对 7 例 PAH 患者注射 eNOS 转染的内皮祖细胞, 发现可短期改善患者血流动力学, 并且增加患者的步行距离, 初步表明这种疗法的可行性, 但是需要进一步的研究来确定该疗法的安全性及有效性。

小结与展望

在基础研究领域, MSCs 治疗 PAH 已取得一定的进展, 并在部分机制研究和疗效评价方面取得了相应的成果。但对右心室的关注相对较少, 对于 MSCs 是否能够直接作用于右心室发挥逆转 RVF 和改善右心室功能尚不明确。另外, 在临床研究方面, 使用 MSCs 治疗 PAH 和 RVF 还处于起步阶段, 缺乏高质量的研究设计和证据, 因此还需要我们进行更多的探索研究。虽然 MSCs 移植有很多问题和挑战, 但是 MSCs 疗法现有的研究成果令人鼓舞, 毋庸置疑, MSCs 移植是一个充满希望的研究方向, 具有广阔前景, 值得我们去探究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 张玉海: 论文撰写; 李力兵、王亮、黄伟民、侯磊、李钦、吴远斌: 文献整理、材料支持; 王嵘: 研究指导、论文修改、经费支持

参考文献

- [1] Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension [J]. Eur Respir J, 2019, 53(1): 1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
- [2] Galie N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and

medical therapy of pulmonary arterial hypertension [J]. Eur Respir J, 2019, 53(1): 1801889. doi: 10.1183/13993003.01889-2018.

- [3] Bai Y, Yang J, Liu J, et al. Right atrial function for the prediction of prognosis in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a study with two-dimensional speckle tracking [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2019, 35(9): 1637-1649. doi: 10.1007/s10554-019-01613-w.
- [4] Spiekerkoetter E, Kawut SM, de Jesus Perez VA. New and emerging therapies for pulmonary arterial hypertension [J]. Annu Rev Med, 2019, 70: 45-59. doi: 10.1146/annurev-med-041717-085955.
- [5] Coons JC, Pogue K, Kolodziej AR, et al. Pulmonary arterial hypertension: a pharmacotherapeutic update [J]. Curr Cardiol Rep, 2019, 21(11): 141. doi: 10.1007/s11886-019-1235-4.
- [6] Zelt JGE, Chaudhary KR, Cadete VJ, et al. Medical therapy for heart failure associated with pulmonary hypertension [J]. Circ Res, 2019, 124(11): 1551-1567. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313650.
- [7] Cassady SJ, Ramani GV. Right heart failure in pulmonary hypertension [J]. Cardiol Clin, 2020, 38(2): 243-255. doi: 10.1016/j.ccl.2020.02.001.
- [8] Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(2): 236-243. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.047.
- [9] Harrison A, Hatton N, Ryan JJ. The right ventricle under pressure: evaluating the adaptive and maladaptive changes in the right ventricle in pulmonary arterial hypertension using echocardiography (2013 Grover Conference series) [J]. Pulm Circ, 2015, 5(1): 29-47. doi: 10.1086/679699.
- [10] Agrawal V, Lahm T, Hansmann G, et al. Molecular mechanisms of right ventricular dysfunction in pulmonary arterial hypertension: focus on the coronary vasculature, sex hormones, and glucose/lipid metabolism [J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2020, 10(5): 1522-1540. doi: 10.21037/cdt-20-404.
- [11] Prisco SZ, Thenappan T, Prins KW. Treatment targets for right ventricular dysfunction in pulmonary arterial hypertension [J]. JACC Basic Transl Sci, 2020, 5(12): 1244-1260. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.07.011.
- [12] Gómez A, Bialostozky D, Zajarias A, et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 38(4): 1137-1142. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01496-6.
- [13] Sarashina T, Nakamura K, Akagi S, et al. Reverse right ventricular remodeling after lung transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension under combination therapy of targeted medical drugs [J]. Circ J, 2017, 81(3): 383-390. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0838.
- [14] Tudor RM, Archer SL, Dorfmueller P, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(25 Suppl): D4-D12. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.025.
- [15] Sahay S. Evaluation and classification of pulmonary arterial hypertension [J]. J Thorac Dis, 2019, 11(Suppl 14): S1789-S1799. doi: 10.21037/jtd.2019.08.54.
- [16] van der Laarse A, Cobbaert CM, Umar S. Stem and progenitor cell therapy for pulmonary arterial hypertension: effects on the right ven-

- tricle (2013 Grover Conference Series) [J]. *Pulm Circ*, 2015, 5 (1):73-80. doi:10.1086/679701.
- [17] Burlacu A, Grigorescu G, Rosca AM, et al. Factors secreted by mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells have complementary effects on angiogenesis in vitro [J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(4):643-653. doi:10.1089/scd.2012.0273.
- [18] Lee H, Lee JC, Kwon JH, et al. The effect of umbilical cord blood derived mesenchymal stem cells in monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension rats [J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(5):576-585. doi:10.3346/jkms.2015.30.5.576.
- [19] de Mendonça L, Felix NS, Blanco NG, et al. Mesenchymal stromal cell therapy reduces lung inflammation and vascular remodeling and improves hemodynamics in experimental pulmonary arterial hypertension [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):220. doi:10.1186/s13287-017-0669-0.
- [20] Baber SR, Deng W, Master RG, et al. Intratracheal mesenchymal stem cell administration attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension and endothelial dysfunction [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(2):H1120-H1128. doi:10.1152/ajpheart.00173.2006.
- [21] Chang YS, Oh W, Choi SJ, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells attenuate hyperoxia-induced lung injury in neonatal rats [J]. *Cell Transplant*, 2009, 18(8):869-886. doi:10.3727/096368909X471189.
- [22] Kim KC, Lee JC, Lee H, et al. Changes in Caspase-3, B Cell Leukemia/Lymphoma-2, Interleukin-6, tumor necrosis factor- α and vascular endothelial growth factor gene expression after human umbilical cord blood derived mesenchymal stem cells transfusion in pulmonary hypertension rat models [J]. *Korean Circ J*, 2016, 46(1):79-92. doi:10.4070/kcj.2016.46.1.79.
- [23] Alencar AKN, Pimentel-Coelho PM, Montes GC, et al. Human mesenchymal stem cell therapy reverses Su5416/Hypoxia-Induced pulmonary arterial hypertension in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1395. doi:10.3389/fphar.2018.01395.
- [24] Luan Y, Zhang X, Kong F, et al. Mesenchymal stem cell prevention of vascular remodeling in high flow-induced pulmonary hypertension through a paracrine mechanism [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(4):432-437. doi:10.1016/j.intimp.2012.08.001.
- [25] Guan D, Mi J, Chen X, et al. Lung endothelial cell-targeted peptide-guided bFGF promotes the regeneration after radiation induced lung injury [J]. *Biomaterials*, 2018, 184:10-19. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.08.061.
- [26] Wang P, Li J, Zhang C, et al. bFGF overexpression adipose derived mesenchymal stem cells improved the survival of pulmonary arterial endothelial cells via PI3k/Akt signaling pathway [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 113:87-94. doi:10.1016/j.biocel.2019.06.004.
- [27] Kanki-Horimoto S, Horimoto H, Mieno S, et al. Implantation of mesenchymal stem cells overexpressing endothelial nitric oxide synthase improves right ventricular impairments caused by pulmonary hypertension [J]. *Circulation*, 2006, 114(1 Suppl): I 181- I 185. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001487.
- [28] Chen H, Yang H, Yue H, et al. Mesenchymal stem cells expressing eNOS and a cav1 mutant inhibit vascular smooth muscle cell proliferation in a rat model of pulmonary hypertension [J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 26(5):509-518. doi:10.1016/j.hlc.2016.08.002.
- [29] Morse D, Choi AM. Heme oxygenase-1: from bench to bedside [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(6):660-670. doi:10.1164/rccm.200404-465SO.
- [30] Christou H, Morita T, Hsieh CM, et al. Prevention of hypoxia-induced pulmonary hypertension by enhancement of endogenous heme oxygenase-1 in the rat [J]. *Circ Res*, 2000, 86(12):1224-1229. doi:10.1161/01.res.86.12.1224.
- [31] Liang OD, Mitsialis SA, Chang MS, et al. Mesenchymal stromal cells expressing heme oxygenase-1 reverse pulmonary hypertension [J]. *Stem Cells*, 2011, 29(1):99-107. doi:10.1002/stem.548.
- [32] Wehman B, Sharma S, Pietris N, et al. Mesenchymal stem cells preserve neonatal right ventricular function in a porcine model of pressure overload [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 310(11):H1816-H1826. doi:10.1152/ajpheart.00955.2015.
- [33] Oommen S, Yamada S, Cantero Peral S, et al. Human umbilical cord blood-derived mononuclear cells improve murine ventricular function upon intramyocardial delivery in right ventricular chronic pressure overload [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6(1):50. doi:10.1186/s13287-015-0044-y.
- [34] Schmuck EG, Hacker TA, Schreier DA, et al. Beneficial effects of mesenchymal stem cell delivery via a novel cardiac bioscaffold on right ventricles of pulmonary arterial hypertensive rats [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(5):H1005-H1013. doi:10.1152/ajpheart.00091.2018.
- [35] Trac D, Maxwell JT, Brown ME, et al. Aggregation of child cardiac progenitor cells into spheres activates notch signaling and improves treatment of right ventricular heart failure [J]. *Circ Res*, 2019, 124(4):526-538. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313845.
- [36] 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.
- [37] Yau TM, Pagani FD, Mancini DM, et al. Intramyocardial injection of mesenchymal precursor cells and successful temporary weaning from left ventricular assist device support in patients with advanced heart failure: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(12):1176-1186. doi:10.1001/jama.2019.2341.
- [38] Wang XX, Zhang FR, Shang YP, et al. Transplantation of autologous endothelial progenitor cells may be beneficial in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pilot randomized controlled trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(14):1566-1571. doi:10.1016/j.jacc.2006.12.037.
- [39] Zhu JH, Wang XX, Zhang FR, et al. Safety and efficacy of autologous endothelial progenitor cells transplantation in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study [J]. *Pediatr Transplant*, 2008, 12(6):650-655. doi:10.1111/j.1399-3046.2007.00863.x.
- [40] Granton J, Langleben D, Kutryk MB, et al. Endothelial NO-synthase gene-enhanced progenitor cell therapy for pulmonary arterial hypertension: the PHACeT trial [J]. *Circ Res*, 2015, 117(7):645-654. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.305951.

(收稿日期:2020-11-14)

(本文编辑:贾晓兰)