

•综述•

骨髓间充质干细胞治疗心肌梗死的研究进展

刘 绘¹ 综述, 陈晓春^{2*} 审校

(1. 内蒙古医学院, 内蒙古 呼和浩特 010059; 2. 内蒙古医学院第三附属医院, 内蒙古 包头 014010)

摘要: 骨髓间充质干细胞是一种多能干细胞, 在一定条件下具有分化为各种组织的能力。心肌梗死是心血管病中最常见、最危重的病症之一, 在全世界有很高的发病率。近年来, 骨髓间充质干细胞给心血管疾病的的治疗带来了新的希望。现就骨髓间充质干细胞治疗心肌梗死的研究现状予以综述。

关键词: 骨髓间充质干细胞; 心肌梗死; 细胞移植

中图分类号: R 318.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-9388 (2010) 01-001-02

New Advance About Mesenchymal Stem Cell Therapy For Myocardial Infarction LIU Hui, CHEN Xiao-chun (1.Inner Mongolia Medical College, huihot 010059, China; 2.The Third Affiliated Hospital, Inner Mongolia Medical College, Baotou 014010, China)

Abstract: Mesenchymal stem cell is multipotent stem cell, which differentiate into a variety of organizations under certain conditions. Myocardial infarction is the most common and the most severe cardiovascular disease with a high incidence rate in the world. In recent years, the transplantation of Mesenchymal stem cells has become a hot field in research and treatment. This article reviewed the research progress of mesenchymal stem cells in treating myocardial infarction.

Key words: Mesenchymal stem cells; Myocardial infarction; Cell transplantation

我国已进入老龄化社会, 心血管疾病已经成为危害人类健康的疾病之一。其中急性心肌梗塞 (AMI, acute myocardial infarction) 可导致心肌坏死和凋亡, 造成心源性死亡和反复充血性心力衰竭。尽管心血管药物治疗学及介入治疗学的不断提高, 但传统观念认为心肌细胞是不可再生的, 一旦发生损害就无法修复, 近年来干细胞移植为此带来了新的曙光。目前用于治疗心血管疾病的干细胞主要是骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs)。

1 骨髓间充质干细胞概述

1.1 MSCs 的生物学特性 20 世纪 60 年代, Friedenstien 等^[1]发现, 在塑料培养皿中培养的贴壁非造血骨髓单核细胞在一定条件下可分化为成骨细胞、成软骨细胞、脂肪细胞和成肌细胞, 而且这些细胞经过 20~30 个培养周期, 仍能保持多向分化潜能。这些细胞就是近几年来在细胞领域一直倍受关注的 MSCs。研究表明 MSCs 具有如下生物学特性^[2]: (1) 细胞形态呈均匀的梭形; (2) 在不同的条件下可多系统定向分化; (3) 在细胞表型方面, MSCs 不表达或低表达碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP), 分泌的钙含量也很低, SH2、SH3、SH4、CD105、CD166、CD29、CD44、CD59、CD13^[3]和 CD90 的表达均呈阳性, 而 CD34、CD14 和 CD45 的表达均呈阴性; (4) 均具有高度的增殖能力, 易纯化, 均一性好, 多次传代后增殖能力有所下降, 而且会逐渐失去其干细胞特性; (5) MSCs 不表达 MHC-II 类抗原及其刺激分子, 因而不能识别一体基因抗原, 而且由于缺少免疫激活的信号传导中两条共同刺激通道, 导致免疫耐受, 因此 MSCs 是一种免疫缺陷细胞。

1.2 MSCs 的转染 绿色荧光蛋白基因 (green

fluorescent protein, GFP) 作为一种新型的报告基因, 具有高效、稳定、无毒、易于检测等特性, 能在活细胞中直观地观察其表达, 可较快筛选其修饰的细胞^[4,5]。应用带有增强型绿色荧光蛋白 (enhanced green fluorescent protein, EGFP) 基因表达质粒 (plamid of enhanced green fluorescent protein, pEGFP) 转染 MSCs, 在合适的质粒和脂质体浓度下, 可得到较高的瞬时表达, 且转染细胞的生物学特性未受影响, 通过荧光倒置显微镜可方便观察, 建立一个较好的标记基因条件, 从而为研究 MSCs 的生物学行为提供新的示踪方法, 并为揭示 MSCs 向损伤心肌组织归巢和向功能细胞分化的机制, 奠定了实验基础^[6,7]。

2 骨髓间充质干细胞治疗 AMI 的研究进展

近几年利用骨髓间充质干细胞 (MSCs) 易于异源基因的转染和表达的特点, 将相关的基因转染 MSCs 后行移植术, 将心血管疾病治疗方法扩展到新的层面。针对梗死心肌局部的氧气或营养物质的供需失调, 干细胞的生存能力不足问题, Mangi 等^[8]用 Akt 基因 (一种可增强细胞对缺氧耐受性的基因) 修饰 MSCs 后, 显著提高了心肌梗死部位植入细胞的存活数目。Mstsumoto 等^[9]以腺病毒为载体, 将人的血管内皮生长因子 165 (VEGF165) 转染至 Lewis 鼠的 MSCs 中, 再注入同源的心肌梗死鼠模型中。一周后在心肌梗死区域找到 MSCs, 并检测到 VEGF 高表达。4 周后, 发现心肌梗死面积、左室容积、射血分数、E/A 和心肌梗死区毛细血管密度均高于对照组。Song 等^[10]则用成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 转染 MSCs 后植入心肌梗死区域, 发现转染细胞可表达肌钙蛋白, 产生肾上腺素受体, 梗死区的新生血管也有增加。

Hamano 等在 2001 年首次在 5 例冠心病外科搭桥手术患者中给患者植入自体骨髓单个核细胞, 结果发现 3 例心肌灌注、心功能明显改善, 2 例效果不明显。Strauer 等^[11]则采取内科介入手段应用自

作者简介: 刘绘 (1984~), 女, 内蒙古医学院在读硕士研究生。电话: 13948615564

通讯作者: 陈晓春 (1961~), 女, 教授, 硕士研究生导师。研究方向: 冠心病的基础与临床研究。E-mail: chen1104003@yahoo.com.cn

体骨髓干细胞移植治疗心肌梗死的患者。结果提示梗死区面积明显缩小,心搏量、心脏射血分数及心输出量均明显提高,左室舒张末容量和左室充盈压明显下降。2004年,我国学者陈绍良等^[12]率先将自身血清培养出来的骨髓MSCs移植到34例PCI后18天的病人,同时给35例患者注射盐水作为对照组,随访6个月发现,骨髓MSCs移植能明显改善左室功能,未见与移植骨髓MSCs有关的副作用。

3 骨髓间充质干细胞治疗AMI的机制研究

目前认为可能与下列因素有关:(1) MSCs移植到缺血心肌后,可分化为心肌样细胞,具有心肌纤维的收缩性,增加了心肌的顺应性和弹性,显著减少梗死面积并改善左室功能^[13]。(2) MSCs能表达心肌特异性收缩蛋白,与宿主细胞之间建立电-机械耦合,直接参与宿主心脏的同步收缩。(3) MSCs可分化为血管内皮细胞或通过分泌血管内皮生长因子来增加毛细血管的形成,改善侧支循环,从而改善心肌灌注,血管再生利于侧支循环建立和移植细胞长期生存,限制梗死区扩大。(4) MSCs维持了受损心肌的相对完整性,使瘢痕区增厚,移植细胞还通过肌纤维的弹性作用限制心室扩张和重建,改善心肌收缩性。(5) MSC移植还可能通过增加交感神经的密度来改善心功能,据研究在进行MSC移植后,有tenascin(与神经再生有关的基因)的表达,心房交感神经分布增加。(6) Gneccchi^[14]等研究证实了心肌梗死后进行MSCs移植可以通过旁分泌作用促进心肌细胞在缺氧条件下的抗凋亡作用,能显著减少心肌细胞凋亡。

4 MSCs治疗MI不足与展望

从目前的基础实验和临床研究观察结果证实:骨髓干细胞移植可为临床治疗MI提供一个有效的方法,但目前大多数骨髓干细胞移植治疗MI的研究尚处于实验阶段。骨髓间充质干细胞移植仍存在潜在风险,冠状动脉内移植骨髓干细胞会引起冠状动脉微梗死;注射未分选的骨髓细胞到急性梗死心肌

会诱导心肌严重钙化;骨髓干细胞在体外长期培养可自发形成肿瘤样细胞。另外,细胞移植的最佳数量、最佳时机、最佳方法以及细胞移植后,心脏功能的改善都有待进一步研究。

尽管目前骨髓MSCs移植的理论和技術还有诸多尚未解决的问题,但我们还是相信随着研究的深入和技术的成熟,骨髓MSCs移植做为一种新的治疗MI的手段,其应用前景将十分广阔,并且治疗范围可拓展到各种心脏疾病。

参考文献

- [1] Friedenstien AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, et al. Heterotopic of bon emarrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues[J]. Transplantation, 1968, 6(2): 230~247.
- [2] 周敦华, 黄绍良, 吴燕峰, 等. 人体间充质干细胞体外扩增及生物学特性研究[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(8): 607.
- [3] Bonab MM, Alimoghaddam K, Talebian F, et al. Aging of mesenchymal stem cell in vitro[J]. BMC Cell Biol, 2006, 7: 14.
- [4] Lippincott-Schwartz J, Patterson GH. Development and use of Fluorescent protein markers in living cells. Science, 2003, 300(5616): 87~91.
- [5] Stephens DJ, Allan VJ. Light microscopy techniques for live cell imaging. Science, 2003, 300(5616): 82~86.
- [6] Wollert KC, Drexler H. Clinical applications of stem cells for the heart. Circ Res, 2005, 96(2): 151~163.
- [7] Pittenger MF, Martin BJ. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. Circ Res, 2004, 95(1): 9~20.
- [8] Mangi AA, Noiseux N, Kong D, et al. Mesenchymal stem cells modified with Akt prevent remodeling and restore performance of infarcted hearts[J]. Nat Med, 2003, 9(9): 1195~1201.
- [9] Mstsumoto R, Omura T, Yoshiyama M, et al. Vascular endothelial growth factor-expressing mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of acute myocardial infarction[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(6): 1168~1173.
- [10] Song H, Kwon K, Lim S, et al. Transfection of mesenchymal stem cells with the FGF-2 gene improves their survival under hypoxic conditions[J]. Mol Cells, 2005, 19(3): 402~407.
- [11] Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans[J]. Circulation, 2002, 106(15): 1913~1918.
- [12] 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. Chin Med J(Engl), 2004, 117(10): 1443~1448.
- [13] Tang YL, Zhao Q, Qin X, et al. Paracrine action enhances the effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation on vascular regeneration in rat model of myocardial infarction[J]. Ann Thorac Surg, 2005, 80(1): 229~236.
- [14] Gneccchi M, He H, Liang OD, et al. Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt-modified mesenchymal stem cells[J]. Nat Med, 2005, 11(4): 367~368.

[收稿日期: 2009-10-28]

投稿注意事项

1、请先将打印纸稿(A4)、单位推荐函及30元审稿费通过邮局寄至: 内蒙古呼和浩特市战备路邮政支局16号信箱《疾病监测与控制》杂志编辑部。 邮编: 010050

接到“刊用通知”后将论文发至编辑部电子邮箱: E-mail: jbjkzz@163.com 电话: 0471-6638480

2、请注明: 第一作者姓名、出生年、性别、民族、单位、技术职称、学位、地址、邮编、联系电话、E-mail。如有通讯作者, 也请在文末注明与上述第一作者相同的项目。

3、来稿如为基金项目请在文末注明。

4、参考文献请按本刊要求书写, 多名作者列出前3名, 后加“等。”。文献内容要列全, 不能遗漏, 标点要正确。

5、表格不多于4个, 请用三线表, 表内不加任何横线、竖线和斜线, 表题置于表格上方。图黑白对比清晰, 图题置于图的下方。

本刊编辑部