

干细胞移植治疗心脏疾病的研究与应用★

李 牧, 宋剑非, 梁岳培, 李安桂, 王 玮

Research and application of stem cell transplantation for treatment of heart disease

Li Mu, Song Jian-fei, Liang Yue-pei, Li An-gui, Wang Wei

Department of
Cardiothoracic
Surgery, Affiliated
Hospital of Guilin
Medical College,
541001, Guangxi
Zhuang Autonomous
Region, China

Li Mu★, Master,
Attending physician,
Department of
Cardiothoracic
Surgery, Affiliated
Hospital of Guilin
Medical College,
541001, Guangxi
Zhuang Autonomous
Region, China
tiantan_911@163.
com

Received:2010-02-22
Accepted:2010-04-19

Abstract

BACKGROUND: With the development of end-stage heart disease, heart disease can not be cured fundamentally due to lots of limitations and existing treatments. Stem cells are mature cells of various origin cells, with self-renewal and differentiation potential. Stem cells have a strong regenerative capacity to replace, repair or strengthen damaged tissues or organs of biological functions. In theory, it is possible to cure cardiovascular disease eventually. However, numerous studies have suggested that stem cell transplantation treatment is safe and effective.

OBJECTIVE: To summarize the clinical research progress in stem cell transplantation in treatment of heart disease.

METHODS: The first author retrieved PubMed Database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>) for related articles published from January 1999 to October 2006, with the key words of "stem cells, transplant, heart disease" in English. Simultaneously, a computer-based search was performed in China Journal Full-text Database (<http://www.wanfangdata.com.cn>) for relevant articles published from January 1999 to October 2006 with the key words of "stem cells, transplant, heart disease" in Chinese. A total of 60 literatures were retrieved.

RESULTS AND CONCLUSION: Various types of heart disease developed to the final stage, the healthy myocardial cells cannot satisfy the needs of the body due to irreversible damage to the structure and function of myocardial cells. Moreover, varied palliative conservative treatments can not achieve satisfactory degree due to inability to solve the fundamental problem. However, the heart transplantation has been greatly limited, due to difficulties in obtaining donor, immunological rejection, high cost and high risk. These provide challenges for clinical treatment. Looking for a more effective treatment and opening up new treatment approaches have become inevitable. With the development of tissue and cell engineering research, the function recovery and reconstruction of stem cell transplantation therapies have become the hot research prospect.

Li M, Song JF, Liang YP, Li AG, Wang W. Research and application of stem cell transplantation for treatment of heart disease. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(23): 4342-4346.
[<http://www.crter.cn> <http://en.zgckf.com>]

摘要

背景: 心脏疾病发展到终末期, 由于受到种种限制, 现有的治疗手段不能从根本上治愈心脏疾病。干细胞是各种成熟细胞的起源细胞, 具有自我更新和分化的潜能, 其有较强的再生能力, 替代, 修复或加强受损的组织或器官的生物学功能, 理论上使心血管疾病最终得到治愈成为可能, 尽管存在争议, 但大量研究资料表明干细胞移植治疗是安全有效的。

目的: 综述干细胞移植治疗心脏疾病的相关研究进展。

方法: 第一作者应用计算机检索 1999-01/2006-10 PubMed 数据库(网址 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>)相关文章, 检索词为 "stem cells, transplant, heart disease", 并限定文章语言种类为 English。同时计算机检索 1999-01/2006-10 中国期刊全文数据库(网址 <http://www.wanfangdata.com.cn>)相关文章, 检索词为 "干细胞, 移植, 心脏疾病", 并限定文章语言种类为中文。共检索到文献 60 篇。

结果与结论: 各种类型的心脏疾病发展到终末期, 由于受到心肌细胞结构和功能的不可逆损害, 健康的心肌细胞有限的代偿不能满足机体需求, 各种姑息保守治疗手段不能解决根本问题, 难以达到令人满意的程度。而心脏供体源有限、免疫排斥反应、费用的昂贵及手术的高风险使心脏移植治疗受到很大的限制。给临床治疗提出了严峻的挑战。寻找一种更有效的治疗手段、开辟新的治疗途径成为必然。随着组织、细胞工程研究的不断深入, 细胞重建和功能恢复的干细胞移植疗法成为有应用前景的研究热点。

关键词: 干细胞; 移植; 心脏疾病; 综述文献; 心功能
doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.23.036

李牧, 宋剑非, 梁岳培, 李安桂, 王玮. 干细胞移植治疗心脏疾病的研究与应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(23):4342-4346. [<http://www.crter.org> <http://cn.zgckf.com>]

桂林医学院附属
医院心胸外科, 广
西 壮 族 自 治 区
541001

李 牧★, 男,
1973 年生, 甘肃
省庆阳市人, 汉
族, 2005 年兰州
大学临床医学院
毕业, 硕士, 主治
医师, 主要从事心
血管疾病的临床
外科研究。
tiantan_911@
163.com

中图分类号:R394.2
文献标识码:A
文章编号:1673-8225
(2010)23-04342-05

收稿日期:2010-02-22
修回日期:2010-04-19
(20091222020/WL-Q)

0 引言

风心病、心肌病和冠状动脉疾病等心肌细胞属于成熟心肌细胞, 而成熟心肌细胞属于终末分化细胞, 已退出细胞增殖周期, 丧失增殖分化能力, 一旦心肌细胞由于心血管等疾病受到不可逆的损伤, 将导致心肌细胞数量的减少,

纤维瘢痕组织增生以替代正常的心肌细胞, 从而导致心肌弹性下降, 心功能降低直至心功能衰竭, 心肌肥厚是对心肌细胞数减少的一种代偿和修复机制, 其代偿能力有限。传统治疗方法包括药物治疗、介入治疗和心脏移植, 前两者不能从根本上治疗心脏疾病, 心脏移植目前是治疗终末期心脏病的有效手段^[1], 但移植后出现的多种并发症以及供体来源受限、费用昂

贵等多种因素影响,使得临床应用受到限制。而目前的治疗措施的研究揭示了哺乳动物心脏干细胞(car-diac stem cell, CSC)的存在^[2-3],且在心脏病时具有限的再生能力^[4-5]。但对于成人心脏,心肌细胞有限的再生能力无法修复常见的病理损伤。干细胞是各种成熟细胞的起源细胞,具有自我更新和分化的潜能,可分为胚胎干细胞和成体干细胞,成体干细胞在整个增殖过程中处于相对静止状态,通常等数分裂为干细胞和定向祖细胞,当受到损伤等情况时,干细胞分裂方式会发生改变以适应机体的需要。干细胞移植治疗通过移植功能细胞,替代,修复或加强受损的组织或器官的生物学功能,已成为治疗心脏疾病的一种新策略,并已经开始在临床上应用,成为研究热点之一。

1 资料和方法

1.1 资料来源 文章由第一作者于1999-01/2006-10进行检索。中文以“干细胞,移植,心脏疾病”为检索词,检索中国期刊全文数据库(网址http://www.wanfang-data.com.cn)。英文以“stem cells, transplant, heart disease”为检索词,检索PubMed数据库(网址http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed)。共检索到文献60篇。

1.2 入选标准

纳入标准:①文章所述内容与心脏疾病干细胞移植密切相关。②同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。

排除标准:①重复性研究。②Meta分析。

1.3 资料提取 由第一作者仔细阅读所获文献文题、摘要和全文,两位审校者给予严格指导,最终共同确定符合纳入标准的文献。

1.4 文献检索结果及质量评价 对每一篇符合纳入标准的文献进行以下两个方面的评价:①干细胞研究的现状及其理论上的可行性。②干细胞移植在各种心脏病中的应用及其最新研究成果。文献评价由第一以及第二作者独立进行并交叉核对,分别仔细阅读所获文献文题、摘要和全文,以确定符合纳入标准的文献。如有分歧,则通过讨论或由第三位研究者协助解决。如果文献报告的资料不全,则进一步与文献撰写者取得联系,以获取所需文献资料。

共检索到60篇相关文献,34篇文献符合纳入标准,排除的26篇文献为重复或Meta分析。符合纳入标准的34篇文献中,有5篇是国内的,其余都是国外的相关研究报道。其中6篇为专著讨论干细胞研究现状及其理论上的可行性^[1-6],6篇涉及干细胞治疗心脏疾病的机制^[7-12],13篇涉及干细胞在心肌梗死中的应用^[13-25],6篇涉及干细胞在心肌病中的应用^[26-31],3篇涉及干细胞

只能延缓疾病的进展,最近在心脏起搏中的应用^[32-34]。

2 结果

2.1 干细胞的种类 干细胞按照生存阶段分为胚胎干细胞和成体干细胞。按分化潜能的大小,干细胞基本上可分为3种类型:一类是全能性干细胞,它具有形成完整个体的分化潜能。如胚胎干细胞,它可以无限增殖并分化成为全身200多种细胞类型,进一步形成机体的所有组织、器官。另一类是多能性干细胞,这种干细胞具有分化出多种细胞组织的潜能,但却失去了发育成完整个体的能力,发育潜能受到一定的限制,骨髓多能造血干细胞是典型的例子,第三类干细胞为单能干细胞(也称专能、偏能干细胞),这类干细胞只能沿着特定家系分化^[6]。

2.2 干细胞移植用于治疗心脏疾病的机制 干细胞移植可以改善心肌梗死患者的心功能,缓解心绞痛。在血管新生方面,已有研究表明,人外周血CD34⁺单个核细胞可分化成内皮细胞和平滑肌细胞^[7],人骨髓单个核细胞中的CD34⁺细胞含有成血管细胞及内皮细胞,将其注入大鼠体内后可明显增加梗死区及梗死周围区域的血管发生和血管新生,血管新生阻止了肥厚心肌细胞的凋亡,从而减轻了心肌梗死后的心室重塑^[8]。外周血单核细胞及骨髓细胞可以释放血管生成因子(如血管内皮生长因子及碱性成纤维细胞生长因子)和细胞因子(如白细胞介素1 β 及肿瘤坏死因子 α),从而诱导内皮细胞增生而增加侧支循环^[9]。在心肌细胞生成方面,人骨髓基质细胞可分化为心肌细胞,而人外周内皮祖细胞在体外与大鼠心肌细胞共同培养时,也可以分化为心肌细胞,并且具有心肌细胞特有的兴奋-收缩偶联特性^[10]。Orlic等^[11]的研究表明,将小鼠骨髓Lin-c-kit⁺细胞移植于同种动物体内后,新生的心肌组织占据了梗死区域68%的空间,并形成了有功能的细胞间连接及电偶联。脚手架及直接的收缩作用,成肌细胞不能通过连接蛋白43介导的缝隙连接与宿主细胞建立有功能的物理联系,但其具有弹性,可以起到类似脚手架的作用,从而限制瘢痕的扩展;而周围宿主心肌细胞收缩产生的牵张,可以直接诱导移植细胞的收缩。此外,正常心肌细胞收缩产生的电流通过场效应传递给瘢痕组织内的移植细胞,使后者产生动作电位,继而收缩^[12]。

干细胞移植作为一种新的治疗方法已开始应用于心血管疾病,其主要机制为某些细胞移植到心肌内,使其增殖或分化出能担负心脏工作的肌细胞和组织,以代偿心肌损伤后的细胞数目减少和功能下降。目前,细胞移植仍处于试验阶段,已有大量的研究利用各种细胞移植到动物的心脏中,其中包括了骨骼肌干细胞、骨髓干细胞、外周血干细胞、心肌细胞、平滑肌细胞等,显示

可以存活,有些还分化出了肌组织,与原心肌细胞形成了缝隙连接。目前的研究大多集中在心肌梗死和心肌缺血上,其中尤以骨髓干细胞、骨骼肌干细胞较为成功,已开始跨入临床试验。有些学者也开始了对全心肌疾病的细胞移植研究,如扩张型心肌病、心肌的淀粉样变性等。

2.3 干细胞移植在心肌梗死中的应用 干细胞治疗心肌梗死已被证明是种很有前途的治疗方法。从2002年开始,经冠状动脉移植新鲜分离的骨髓单个核细胞已经应用于许多临床实验^[13],在2001年Orlic等^[14]用成体造血干细胞注射到梗死心肌,观察到心肌细胞再生及新生心肌对梗死区域的代替及心功能的明显改善。陈绍良等^[15]研究69例急性心肌梗死用骨髓间充质干细胞注入梗死相关性动脉,结果发现6个月后心肌功能和血流动力学明显改善,而且输注干细胞时无不良反应。李占全等^[16]开展自体外周血干细胞移植治疗急性心肌梗死的临床对照研究。入选70例急性心肌梗死患者,平均分成干细胞治疗组和对照组。干细胞治疗组在急性心肌梗死常规药物与介入治疗基础上,用粒细胞集落刺激因子皮下注射动员自体骨髓干细胞后,分离外周血干细胞悬液,经球囊导管注入梗死相关性动脉进行外周血干细胞移植。6个月后用超声心动图进行评价,治疗组的左室收缩末容量和左室壁节段运动积分指数明显低于治疗前,左室射血分数明显高于治疗前,而对照组左室收缩末容量、左室射血分数、室壁节段运动积分指数无明显变化。说明外周血干细胞移植治疗急性心肌梗死是安全有效的,近期可改善梗死面积的缺血和心功能。此后有代表性的试验包括MAG-IC^[17]、MAGIC-3-DES^[18]、以及Kuethe等^[19]和Valgimigli等^[20]的研究,结果发现,急性心肌梗死患者心脏收缩及舒张功能在骨髓干细胞移植或动员治疗6~12个月后均有显著改善,运动耐量增加,心肌灌注改善,而且不良临床事件包括致心律失常和支架内再狭窄等并未增加。第一项双盲、大规模、随机多中心对照研究REPAIR-急性心肌梗死的结果也表明,与对照组相比,自体骨髓单个核细胞移植能显著增加患者左室射血分数,减低左室收缩末容量,减少心肌梗死面积,降低包括死亡、再发心肌梗死和再次血管化治疗的比率^[21]。

随着体外细胞培养技术的成熟和组织工程概念的提出,为再生医学提供了新的研究方向。目前有两项干细胞治疗心肌梗死的II期临床试验正在进行^[22],一项应用成肌细胞的MAGIC研究,另一项是应用骨髓细胞的REPAIR-急性心肌梗死。但是,单纯点状细胞移植难以修复大片的梗死组织,催生了体外构建组织工程学心肌(E-HT)的研究方向^[23]。EHT包括4个方面:①体外构建方式。②“种子”细胞。③体外培养条件。④动物实验模型和临床应用。体外构建方式主要有:①直接种植。②

在可溶的基质材料上培养细胞。③叠加单层细胞形成心肌样组织。“种子”细胞具有如下特点:①材料易取、培养及扩增。②无免疫原性。③在体内外均能分化为成熟的有功能的心肌细胞。目前主要应用的“种子”细胞有:①人类胚胎干细胞和新生动物的心肌细胞,但存在有排斥、畸胎瘤和伦理学问题。②间充质干细胞,但有横向分化能力差的问题。③胎羊的肝脏间质细胞。

除骨髓干细胞外,骨骼肌干细胞移植在心肌梗死治疗方面也已经取得了一定的进展,如Menasche等^[24]将分离出的骨骼肌卫星细胞体外培养后注入心肌梗死患者梗死相关区域,结果显示左室射血分数增加,室壁运动明显改善,正电子断层显像表明梗死区出现新的代谢活动。窦克非等^[25]将成年犬自体骨骼肌成肌细胞移植入急性心肌梗死的动物模型中也发现移植后4周,与对照组相比,治疗组左心功能得到了明显改善。但另外的研究发现,移植的骨骼肌细胞与邻近的宿主细胞间缺乏电-机械耦联,且近期易发生室性心动过速等心律失常,从而限制了其应用,不被临床看好。

2.4 干细胞移植在心肌病中的应用 干细胞移植治疗扩张型心肌病是心肌病治疗的一种新方法。近年来,扩张型心肌病在实验动物中进行细胞移植有了一定实验基础。Yoo等^[26]将平滑肌细胞、Suzuki等^[27]将骨骼肌成肌细胞移植到阿霉素诱导的扩张型心肌病动物模型中,均发现移植细胞能够在局部存活,并分化为肌管样结构,与宿主心肌纤维紧密排列,增加了室壁张力和弹性,避免心腔过度扩张。虽然移植细胞未能与宿主心肌细胞形成同步收缩,但可以通过限制心室重构,改善心功能。Tomita等^[28]利用阿奇霉素致扩张型心肌病大鼠进行的一项研究中,经开胸将自体骨髓单个核细胞液注射至局部心室肌,术后4周发现与非移植组相比,反映左心室收缩功能的指标,如左室厚度和左心室内径的比值、收缩压等均有改善,还能逆转血管重构现象。Ishida等^[29]分离自体骨髓干细胞直接注射到扩张型心肌病的鼠心肌内,4周后左室壁厚度明显增加,收缩压和压力上升速度与对照组有显著性差异,左室游离壁和室间隔的血管密度也明显高于对照组。进一步研究发现,在阿霉素诱导的扩张型心肌病动物中进行骨髓单个核细胞移植,部分移植细胞也可以获得心肌细胞表型,分化为心肌样细胞和血管内皮样细胞^[29-30]。在原发性扩张型心肌病中进行干细胞治疗至今已见相关的临床报道。王建安等^[31]研究发现自身骨髓间充质干细胞经冠状动脉内移植治疗原发性扩张型心肌病,可降低血浆脑钠肽水平,延长6 min步行路程,在一定程度上增加运动耐量,虽然左室射血分数无显著改变,但间充质干细胞移植是安全可行的。关于干细胞移植在扩张型心肌病治疗中的意义和作用尚需更多的基础和临床研究来证实。

2.5 干细胞移植在心脏起搏中的应用 近年来,干细胞生

物学和基因工程改造细胞技术的发展使细胞移植治疗心律失常成为新的希望。干细胞生物起搏治疗有两种方式,一种是先移植后“诱导”分化:先将干细胞直接移植到受体心脏起搏或传导障碍的部位,使其在受体的内环境作用下分化为具有特殊起搏或传导功能的细胞;另一种是先诱导分化后移植,即在体外将干细胞进行培养和诱导分化,使其分化成具有特殊兴奋性和传导性的心肌前体细胞,再在受体心脏进行局部移植。移植的途径可以在开胸直视下,也可在特殊标测和定位系统的导引下经导管的微量注射器进行局部注射。目前进行的研究,直接移植实施生物起搏的干细胞首选自体骨髓干细胞,研究发现成年骨髓干细胞在体外可以被诱导分化为多种心肌细胞亚型^[32]。研究者将骨髓干细胞作为基因的载体,将HCN2基因转入骨髓干细胞,改造后移植入体内,可以和受体心肌细胞建立耦联,并显示出起搏能力。任晓庆等^[33]将分化诱导的骨髓间叶干细胞移植到动物III度房室阻滞模型的消融区,结果表明:移植到损伤His束区的骨髓间叶干细胞,在内外环境的双重作用下能够发育为具有一定结构与功能的类浦希氏细胞。移植细胞不但分化为典型表型的特殊心肌细胞及血管内皮细胞,而且与宿主心肌细胞建立细胞间的缝隙连接,并可替代损伤的His束发挥其一定的传导功能。胚胎干细胞还能够分化为窦房结自发起搏细胞。Kehat等^[34]将胚胎干细胞来源的心肌组织移植到完全房室传导阻滞的猪心中,发现其能引起平均心率为(59±11)次/min的左心室起搏。在体外将干细胞定向诱导分化成具有起搏能力的细胞后再移植的方法由于技术复杂,缺乏有效的示踪技术,尚需进一步研究。虽然目前心律失常的细胞治疗刚刚起步,许多研究仅仅是概念性的,距离临床应用为时尚早,值得广泛深入的研究探讨。许多心脏病理过程如缺血性心脏病、心力衰竭、心肌肥厚等是临床大多数心律失常的发病基础。针对这些病理过程进行的细胞移植,例如干细胞移植改善衰竭或坏死的心肌,增加心肌的收缩力等,都将改善心律失常发生的基础,减少心律失常的发生。这些针对心律失常的间接治疗,理论上对心脏电生理的改善具有很好的效应,降低心律失常的发生,具有广阔的研究应用前景。生物起搏克服了电子起搏费用高、感染、缺乏对神经激素生理性反应及电池更换等不足,从而具有巨大的发展潜力。

2.6 存在问题 ①胚胎干细胞植入心肌后不能无限度增长,必须及时终止其增殖,但目前终止增殖的因子或影响因素尚未被阐明。②尽管使用了免疫抑制剂,且胚胎干细胞的免疫原性很小,但仍难以避免排斥反应的发生。③对于不同的心脏疾病可能需要不同亚型的心肌细胞进行移植,如对于传导阻滞需要移植起搏细胞,而对于收缩性心肌细胞的坏死,则需要移植心室肌细胞等。④由于各种原因,细胞移植后难以存活或存活率低,以

及是否达到了满意的功能。以上这些问题都将是今后所面对的而且是必须解决的。

3 讨论

总之,尽管干细胞移植治疗存在诸多的理论问题,仍阻挡不住其未来的美好前景,近年来科学和技术的日益进步,解决了许多生命科学中悬而未决的问题。干细胞移植作为心肌梗死、心肌病、心力衰竭等一系列心脏疾病的一种新的治疗方法,不论在理论上还是在实验中均具有其他传统治疗方法不可比拟的优势。相信随着对干细胞移植认识的不断深入以及实验方法的不断改进,心脏干细胞移植将会成为临床上治疗心脏疾病的一种有效方法。

4 参考文献

- [1] Smith L, Farroni J, Baillie BR, et al. Heart transplantation an answer for end-stage heart failure. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2003;15(4):489-494.
- [2] Anversa P, Kajstura J, Leri A, et al. Life and death of cardiac stem cells: a paradigm shift in cardiac biology. *Circulation*. 2006; 113(11): 1451-1463.
- [3] Chien KR. Lost and found: cardiac stem cell therapy revisited. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1838-1840.
- [4] Garry DJ, Olson EN. A common progenitor at the heart of development. *Cell*. 2006;127(6):1101-1104.
- [5] Moretti A, Caron L, Nakano A, et al. Multipotent embryonic isl1+ progenitor cells lead to cardiac, smooth muscle, and endothelial cell diversification. *Cell*. 2006;127(6):1151-1165.
- [6] Poulsom R, Alison MR, Forbes SJ, et al. Adult stem cell plasticity. *J Pathol*. 2002;197(4):441-456.
- [7] Yeh ET, Zhang S, Wu HD, et al. Transdifferentiation of human peripheral blood CD34+ enriched cell population into cardiomyocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells in vivo. *Circulation*. 2003;108(17):2070-2073.
- [8] Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med*. 2001;7(4): 430-436.
- [9] Fuchs S, Baffour R, Zhou YF, et al. Transendocardial delivery of autologous bone marrow enhances collateral perfusion and regional function in pigs with chronic experimental myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(6):1726-1732.
- [10] Badoff C, Brandes RP, Popp R, et al. Transdifferentiation of blood-derived human adult endothelial progenitor cells into functionally active cardiomyocytes. *Circulation*. 2003;107(7): 1024-1032.
- [11] Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow stem cells regenerate infarcted myocardium. *Pediatr Transplant*. 2003;7 Suppl 3:86-88.
- [12] Menasché P. Skeletal muscle satellite cell transplantation. *Cardiovasc Res*. 2003;58(2):351-357.
- [13] Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation*. 2002;106(15): 1913-1918.
- [14] Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410(6829): 701-705.
- [15] Chen SL, Fang WW, Ye F, et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004;94(1):92-95.
- [16] 李占全, 张明, 金元哲, 等. 粒细胞集落刺激因子动员自体外周血干细胞移植治疗急性心肌梗死的临床研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2006, 34(2): 99-102.
- [17] Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic

- function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet*. 2004;363(9411):751-756.
- [18] Kang HJ, Lee HY, Na SH, et al. Differential effect of intracoronary infusion of mobilized peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor on left ventricular function and remodeling in patients with acute myocardial infarction versus old myocardial infarction: the MAGIC Cell-3-DES randomized, controlled trial. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I145-151.
- [19] Kuethe F, Figulla HR, Herzau M, et al. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor for mobilization of bone marrow cells in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2005;150(1):115.
- [20] Valgimigli M, Rigolin GM, Cittanti C, et al. Use of granulocyte-colony stimulating factor during acute myocardial infarction to enhance bone marrow stem cell mobilization in humans: clinical and angiographic safety profile. *Eur Heart J*. 2005;26(18):1838-1845.
- [21] Assmus B, Honold J, Schächinger V, et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1222-1232.
- [22] 王伟民, 刘健. 心脏干细胞移植研究[J]. 中国医学论坛报, 2005, 31(15): 34.
- [23] 张平川, 张浩, 胡盛, 寿. 组织工程学心肌移植研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(5): 483-484.
- [24] Menasché P, Hagege AA, Scorsin M, et al. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet*. 2001;357(9252):279-280.
- [25] 窦克非, 杨跃进, 杨伟宪, 等. 经冠脉注射法移植成年犬自体骨骼肌成肌细胞治疗急性心肌梗死的疗效研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2005, 5(1): 392-394.
- [26] Yoo KJ, Li RK, Weisel RD, et al. Autologous smooth muscle cell transplantation improved heart function in dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(3):859-865.
- [27] Suzuki K, Murtuza B, Suzuki N, et al. Intracoronary infusion of skeletal myoblasts improves cardiac function in doxorubicin-induced heart failure. *Circulation*. 2001;104(12 Suppl 1):I213-217.
- [28] Tomita S, Ishida M, Nakatani T, et al. Bone marrow is a source of regenerated cardiomyocytes in doxorubicin-induced cardiomyopathy and granulocyte colony-stimulating factor enhances migration of bone marrow cells and attenuates cardiotoxicity of doxorubicin under electron microscopy. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(5):577-584.
- [29] Ishida M, Tomita S, Nakatani T, et al. Bone marrow mononuclear cell transplantation had beneficial effects on doxorubicin-induced cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(4):436-445.
- [30] Agbulut O, Menot ML, Li Z, et al. Temporal patterns of bone marrow cell differentiation following transplantation in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2003;58(2):451-459.
- [31] 王建安, 谢小洁, 何红, 等. 骨髓间质干细胞移植治疗原发性扩张型心肌病的疗效与安全性[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(2): 107-110.
- [32] Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest*. 1999;103(5):697-705.
- [33] 任晓庆, 浦介麟, 张澍, 等. 自体骨髓间叶干细胞诱导分化移植治疗房室阻滞的初步观察[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2005, 19(1): 48-52.
- [34] Kehat I, Kenyagin-Karsenti D, Snir M, et al. Human embryonic stem cells can differentiate into myocytes with structural and functional properties of cardiomyocytes. *J Clin Invest*. 2001;108(3):407-414.

关于作者: 文章资料收集、成文均由第一作者负责, 审校由第二、三作者负责。

利益冲突: 无利益冲突。

伦理批准: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 干细胞移植为终末心血管疾病的治愈提供可能。

本综述增加的新信息: 干细胞移植作为一种新的治疗方法已经应用到各种心血管疾病中。

临床应用的意义: 干细胞移植作为心肌梗死、心肌病、心力衰竭等一系列心脏疾病的一种新的治疗方法, 具有其他传统治疗方法不可比拟的优势。相信随着对干细胞移植认识的不断深入, 心脏干细胞移植将会成为临床上治疗心脏疾病的一种有效方法并被广泛应用。

CRTER 杂志对各栏目稿件辅文的写作要求: 本刊中文部

为了活跃学术气氛, 促进同行间更深入的交流, 增强国内外大同行读者、作者的阅读兴趣, 本刊对“研究与报告”、“技术与交流”及“综述”栏目稿件增设辅文, 辅文内容由编辑和作者共同完成, 具体要求如下:

1 “研究与报告”、“技术与交流”栏目稿件辅文要求 包括7项, 没有基金资助和致谢时可不写。

基金资助: 有基金支持的文章要注明基金名称、编号及课题的名称。

致谢: 用于对参与部分工作、提供技术性帮助、提供工作方便、给予指导但尚达不到作者资格者, 以及提供资助的团体或个人表示感谢。文字力求简练, 评价得当, 并应征得被致谢者本人同意。

利益冲突: 说明课题是否涉及厂家及相关

雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

课题的创新点/意义: 课题设计的创新之处(如方法创新, 技术创新, 理论创新等), 及因何创新点得到相关基金资助。如文章无创新点时, 应说明文章在社会学、经济学或技术方法等方面的意义。

课题评估的“金标准”: 说明课题主要结果指标评价是否有公认的“金标准”。如果有, 是否在课题中应用, 如未应用“金标准”评估时, 应解释其原因。

设计或课题的偏倚与不足: 说明课题设计与实施中的缺陷、偏倚及不足之处。

提供临床借鉴的价值: 说明课题成果应用于临床的可行性和前景, 以及对他人临床工作有帮助的技术或方法要点。

2 “综述”栏目稿件辅文要求 包括8项 没有基金资助和致谢时可不写。

致谢: 用于对参与部分工作、提供技术性帮助、提供工作方便、给予指导但尚达不到作者资格者, 以及提供资助的团体或个人表示感谢。文字力求简练, 评价得当, 并应征得被致谢者本人同意。

关于作者: 说明资料收集、成文、审校者及由谁对文章负责。

基金资助: 说明课题或文章的赞助情况。

利益冲突: 说明课题是否涉及厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准:

此问题的已知信息:

本综述增加的新信息:

临床应用的意义: 说明文章综述内容与临床的相关性或临床应用前景。