

# 基因修饰干细胞治疗缺血性心脏病的现状与前景\*\*\*

姚永钊, 马翔

## Gene-modified stem cell therapy for ischemic heart disease

Yao Yong-zhao, Ma Xiang

### Abstract

**BACKGROUND:** Genetically modified stem cells in treating ischemic heart disease is one of the focus area of cardiovascular research after the simple stem cells therapy, and it may open a new and useful way for treatment of ischemic heart disease.

**OBJECTIVE:** To summarize the situation and progression about gene-modified stem cell therapy for ischemic heart disease at present.

**METHODS:** Databases of CNKI and Pubmed (2000-01/2010-12) were used to search the related articles about gene-modified stem cell therapy of ischemic heart disease. The keywords were "genetic, stem cells, myocardial infarction". Finally, 29 articles related to genetically modified stem cells in treating ischemic heart disease were included.

**RESULTS AND CONCLUSION:** For the purpose of improving stem cells effect on ischemic heart disease, different gene are applied to modify stem cells and their surrounding environment to improve the stem cells and the corresponding traits in order to promote transplanted stem cell viability, promote angiogenesis of myocardial ischemia and peripheral tissues, improve vascular compliance, increase the coupling with host cardiomyocytes, and enhance the homing of stem cells. With the development of gene technology and stem cell application, stem cell therapy may be widely used in clinical treatment of ischemic heart disease.

Yao YZ, Ma X. Gene-modified stem cell therapy for ischemic heart disease. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(40):7577-7580. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

### 摘要

**背景:** 基因技术联合干细胞植入治疗缺血性心脏病是继单纯干细胞治疗后的一大热点。

**目的:** 归纳总结基因修饰及干细胞治疗缺血性心脏病的现状。

**方法:** 计算机检索 PubMed 数据库中 2000-01/2010-12 期间相关文献, 检索词为 "genetic, stem cells, myocardial infarction"。选择与基因修饰联合干细胞治疗缺血性心脏病密切相关的 29 篇文献进行综述。

**结果与结论:** 不同功能的基因对干细胞和/或周围环境进行修饰, 改善干细胞及相应的性状, 以提高移植干细胞的存活能力、促进缺血心肌及周围的血管新生、改善血管顺应性、增加与宿主心肌细胞的耦联、增强干细胞趋化归巢作用等, 提高干细胞治疗缺血性心脏病的效果。随着基因技术与干细胞应用的不断发展, 可能在缺血性心脏的临床治疗方面得到广泛的应用。

**关键词:** 基因修饰; 干细胞; 缺血性心脏病; 组织工程; 综述文献

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.40.039

姚永钊, 马翔. 基因修饰干细胞治疗缺血性心脏病的现状与前景[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(40):7577-7580. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

## 0 引言

随着人口老龄化, 心血管疾病发生率不断增加, 尤其是缺血性心脏病, 已成为当今世界威胁人类健康的重大疾病之一, 其防治是全球性首要卫生健康问题。为了更有效地治疗该疾病, 有关研究人员在动物实验中利用干细胞治疗缺血性心脏病取得了较好的成绩, 并进入临床试验阶段, 但随后的大型随机对照试验如 REPAIR-AMI 试验、BOOST 试验结果却不尽如人意——短期移植后心功能改善效果低、12~18 个月随访发现功能改善没有持续存在<sup>[1-2]</sup>, 有甚者如 ASTAMI 试验显示干细胞治疗心肌缺血性疾病并没有改良左室功能、减少梗死面积及瘢痕组织重塑<sup>[3]</sup>。造成的原因尚不明确, 可能与干

细胞的生存率低、分化的不定性及致心律失常等有关<sup>[4]</sup>。而单纯的基因治疗在安全与疗效等方面也存在不足<sup>[5]</sup>。为此, 研究人员通过基因技术, 对干细胞和/或周围环境进行基因修饰, 使二者优势互补, 提高治疗缺血性心脏病的效果。现对有关基因修饰联合干细胞治疗缺血性心脏病的研究进展做一评述。

## 1 资料和方法

**1.1 资料来源** 由第一作者应用计算机检索 Pubmed 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) 相关文献。检索时间范围: 2000-01/2010-12。检索词为 "genetic, stem cells, myocardial infarction"。共检索到文献 119 篇。

Department of Coronary Heart Disease, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Yao Yong-zhao★, Studying for master's degree, Department of Coronary Heart Disease, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China tony0352@163.com

Correspondence to: Ma Xiang, Associate chief physician, Master's supervisor, Department of Coronary Heart Disease, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China maxiangxj@sohu.com

Supported by: the Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 2009211B20\*; the Key Project for Science and Technology Research in Xinjiang Uygur Autonomous Region, Ministry of Education, No. 209137\*

Received: 2011-02-24  
Accepted: 2011-05-25

新疆医科大学第一附属医院冠心病科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

姚永利★, 男, 1985年生, 广东省惠州市人, 汉族, 新疆医科大学在读硕士, 主要从事冠心病治疗研究。  
tony0352@163.com

通讯作者: 马翔, 副主任医师, 硕士生导师, 新疆医科大学第一附属医院冠心病科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000  
maxiangxi@sohu.com

中图分类号: R318  
文献标识码: B  
文章编号: 1673-8225 (2011)40-07577-04

收稿日期: 2011-02-24  
修回日期: 2011-05-25  
(20110224003/M·W)

## 1.2 入选标准

纳入标准: ①具有原创性, 论点论据可靠的试验文章。②观点明确, 相关度高的文章。③对同一领域的文献选择近期发表或权威杂志的文献。

排除标准: 较陈旧的理论观点、一些重复性研究及综述文章。

## 1.3 质量评估

初检得到 119 篇文章, 其中英文文献 110 篇, 中文文献 9 篇。阅读标题和摘要进行初筛, 排除与研究目的不符和重复性文章; 查阅全文, 判断与纳入标准一致的文章, 最后选择 29 篇符合标准的文献。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献基本情况

纳入的 29 篇文章均为英文文献。文献[1-5]主要涉及单纯干细胞治疗在动物实验及临床试验中的不足, 文献[6-26]探讨单基因修饰联合干细胞治疗缺血性心脏病的优越性, 文献[27-29]探讨多基因修饰干细胞在治疗上的进一步发展。

### 2.2 结果描述

#### 2.2.1 基因修饰概述

基因修饰是利用分子克隆技术操作目的基因, 并改变生物遗传性状的过程, 即采用类似工程技术的方法, 在体外进行基因重组, 使重组基因在适当的宿主细胞中得到稳定持久的表达, 从而改变宿主细胞原有的功能性状。

#### 2.2.2 基因修饰干细胞的作用

将有特殊功能的目的基因对干细胞进行修饰, 使干细胞具有该性状功能, 以满足相应的治疗要求。目前, 通过基因修饰使干细胞获得新的功能主要包括以下几方面:

**提高干细胞存活能力:** 有动物实验研究发现, 干细胞移植后绝大部分在 48~72 h 发生死亡<sup>[5]</sup>。如何提高干细胞移植后的生存能力是目前研究的关键所在, 通过以下几种基因的修饰, 能使干细胞更好地减少细胞凋亡、延长细胞生命周期、耐受宿主免疫反应、炎症、低氧等环境, 从而提高生存能力。

**AKT 基因**是一种可抑制细胞凋亡以及增强细胞对缺氧耐受性的基因, 该基因能被缺氧和一系列包括细胞因子在内的刺激信号激活, 从而提高干细胞的生存能力。Lim 等<sup>[6]</sup>用 AKT 基因修饰自体骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 治疗心肌缺血性动物模型, 与单纯 MSCs 组对比, 可提高

MSCs 移植后的生存能力, 进一步改善心室功能。随后 Yu 等<sup>[7]</sup>在类似的实验中发现, 携带目的基因 AKT1 的慢病毒系统转染 MSCs 可长期稳定表达 AKT1, 并显著改善梗死后心脏功能。

**bcl-2 基因**是目前普遍认为的抗凋亡因子, 属于线虫 ced 9 基因在哺乳类动物中的同源物, 能延长细胞生存, 抑制细胞凋亡。Li 等<sup>[8]</sup>用 bcl-2 修饰 MSCs (Bcl-2-MSCs) 治疗大鼠心肌缺血性动物模型。干细胞在 4 d、3 周、6 周的存活率分别是空载体对照组的 2.2 倍、1.9 倍、1.2 倍, 血管密度高于对照组 15%, 心肌梗死面积减少 17%, 以及心功能明显提高。

**Pim-1 基因**广泛表达于人类各种组织细胞中, 并且能够磷酸化多种在细胞凋亡、细胞周期调控中起着重要作用的细胞因子, 如: STATs、Bad、cdc25A 等。Fischer 等<sup>[9]</sup>用 Pim-1 修饰心脏祖细胞, 使 Pim-1 过表达, 并对其进行 4、12 和 32 周的监测, 结果显示: 提高了干细胞的生存时间以及增殖、再生的能力, 对心肌梗死面积, 新生血管同样有改善。

**人端粒酶反转录酶 (human telomerase reverse transcriptase, hTERT) 基因**, 是组成端粒酶的 3 个亚单位之一, 是决定端粒酶活性的重要因素, TERT 通过自身 RNA 为模板, 逆向合成端粒的重复 DNA 序列, 从而维持端粒长度的恒定, 延长细胞周期。Murasawa<sup>[10]</sup>等在研究中将 hTERT 基因通过腺病毒载体转染内皮祖细胞, 增加 hTERT 的表达, 有效地延长细胞寿命, 从而提高内皮祖细胞的生存能力, 同时发现内皮祖细胞在增殖、迁移活性、分化能力及血管新生等方面也有显著增强。

**血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 基因**是血红素分解代谢过程中的限速酶, 其产物胆绿(红)素, 游离铁及一氧化碳, 具有抗氧化损伤和血管调节等作用。Tang 等<sup>[11]</sup>将转染 HO-1 的 MSCs 移植到心肌缺血性动物模型中, 发现干细胞可更好的耐受低氧的损伤, 提高了抗炎反应和抗凋亡作用, 进而提高移植细胞在缺血心肌中的生存能力。

此外, 有报道报道肿瘤坏死因子及血管生成素也可增加干细胞的生存能力<sup>[12-13]</sup>, 从而提高干细胞的治疗效果。

**促进新生血管形成:** 缺血性心脏病的发生, 主要是由于血管的梗死引起心肌细胞的坏死, 若能促进血管新生增加侧支循环, 减少心肌细胞坏死, 对缺血性心脏的治疗有着重大的意义。而增加促血管生成因子的表达, 促进新生血管

的形成, 提高血管密度, 为干细胞和边缘心肌细胞的存活以及心肌功能的恢复提供良好的微环境。目前用于该方面的基因主要包括以下几种:

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前研究最为广泛的基因之一, 是特异的血管内皮细胞促有丝分裂原, 可促使血管内皮细胞增殖, 抑制血管内皮细胞的凋亡, 诱导血管平滑肌细胞的迁移, 并促进血管平滑肌细胞合成。为此, 不少研究人员将 VEGF 基因转染不同的干细胞, 以提高治疗效果。Hagikura 等<sup>[14]</sup>将该基因修饰单个核细胞(mononuclear cells, MNCs), 过表达 VEGF 的单个核细胞移植后显著增加侧支血管及毛细血管的密度, 并显著提高左心室功能, Deuse 等<sup>[15]</sup>将 VEGF 转染 MSCs, 并移植到心肌缺血模型中, 同样得出类似的结果。

肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)也是一种具有促血管新生、抗炎症、抗纤维化、参与组织再生等作用的多功能生长因子, 目前颇受关注。Song 等<sup>[16]</sup>用 HGF 基因修饰内皮祖细胞, 结果显示其能够提高内皮祖细胞的分化增殖、迁移及血管形成的能力。Zhu 等<sup>[17]</sup>与 Deuse 等<sup>[15]</sup>分别用 HGF 基因转染脂肪源性干细胞和 MSCs, 均能增强治疗心肌梗死的效果, 可能与增加血管形成、提高干细胞的分化增殖、减少心梗面积及纤维化等有关, 而且还发现细胞因子的过表达与干细胞的存活有着密切相关。

此外, 成纤维细胞生长因子<sup>[18]</sup>、整合素连接激酶<sup>[19]</sup>、血管生成素及 Bcl-2 也发现有促进血管新生的作用<sup>[8, 13]</sup>。

改善血管顺应性: 目前认为, 一氧化氮合酶是左旋精氨酸一氧化氮途径的关键酶, 而内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)能诱导血管内皮细胞产生的一氧化氮不仅在血管生成、调节血管张力上发挥重要作用, 且在抗动脉粥样硬化, 抑制血小板聚集和单核巨噬细胞黏附, 以及抑制血管平滑肌细胞增殖等过程中也起着重要的作用。Kanki-Horimoto 等<sup>[20]</sup>在人工血管内表面覆盖 eNOS 基因修饰的人骨髓间充质干细胞(eNOS-rMSCs), 结果成功表达 eNOS 重组蛋白, 并能增加血管的顺应性, 使血管保持通畅。而且 Kaur 等<sup>[21]</sup>发现经 eNOS 转染的内皮祖细胞(eNOS-到 EPCs), 在细胞迁移和分化成内皮样细胞方面均有提高, 并能促进整合成管状结构, 使其在心肌缺血患者的临床应用方面比单独使用内皮祖细胞更具有明显的优势。

增加与宿主心肌细胞耦联: 在动物实验中发现骨骼肌成肌细胞移植后易致心律失常, 随后的大型临床 MAGIC 试验也得以证明<sup>[22]</sup>。有学者认为, 导致收缩的不同步或心室节律紊乱是由于移植干细胞未建立像正常心肌细胞一样的电-机械耦联, 不能整合到受体心肌细胞中形成生理性功能合胞体。为此, Roell 等<sup>[23]</sup>通过

小鼠实验, 移植经 connexin-43 修饰的骨骼肌成肌细胞, 发现实验组的骨骼肌成肌细胞与宿主心肌细胞的缝隙连接明显高于对照组, 使分化后的干细胞能与宿主心肌细胞同步收缩, 而且该电生理结构能稳定的存在, 使骨骼肌成肌细胞移植后心室紊乱得到改善, 并减少心肌梗死后致命性心律失常的发生。Tong 等<sup>[24]</sup>通过移植过表达 connexin-45 的 MSCs 同样可以增加细胞间联接, 而且经过修饰后的 MSCs 可分化成类似窦房结起搏细胞, 并能更好地发挥生物起搏器的功能。

增强干细胞趋化归巢作用: 目前大多数学者认为, 骨髓起源的干细胞在生理或病理情况下可能被“征募”到循环中参与远处多种组织的再生, 然而该作用在机体中较弱。为此, 研究人员利用基质细胞衍生因子 1 $\alpha$ (stromal cell-derived factor-1 $\alpha$ , SDF-1 $\alpha$ ), 该因子对表达趋化因子受体 CXCR4 的造血干细胞、内皮祖细胞、心肌干细胞及骨髓间充质干细胞有“征募”作用, 经修饰后干细胞增强了 SDF-1 $\alpha$  的表达, 促进干细胞归巢, 从而提高治疗心肌梗死效果<sup>[25]</sup>。随后有研究发现, 趋化因子在心肌梗死后虽然表达上调, 但相应的趋化因子受体(如 CCR1, CXCR2)的表达水平很低, Huang 等<sup>[26]</sup>利用基因修饰使 MSCs 过表达 CCR1, 增强了干细胞的归巢、血管新生及生存能力, 在疗效方面也有明显的改善。

多基因修饰干细胞: 随着基因技术的不断发展, 有研究人员成功进行多基因修饰, 进一步改善干细胞的性状。Tang 等<sup>[27]</sup>在急性心肌梗死小鼠模型实验中, 用腺病毒将 SDF-1 与 VEGF 共同修饰 MSCs(Ad-SDF-1-VEGF-MSCs), 移植 4 周后, Ad-SDF-1-VEGF-MSCs 组与单基因修饰组相比, 发现其心肌梗死面积与纤维化程度均较小, 血管密度与左心室的厚度改善明显, 其中血管密度增加尤为突出, 而且经血流动力学检测发现左心室功能改善更明显。也有研究人员将 angiopoietin-1 与 Akt、VEGF 与 PDGF 等成功对干细胞进行修饰<sup>[28-29]</sup>, 进一步提高了干细胞的治疗效果。

### 3 小结

目前, 基因技术方兴未艾, 基因修饰干细胞应用于临床还有不少的问题有待解决, 首先, 安全性问题, 目的基因的修饰对每个干细胞是否能按人为意愿进行, 当基因随机插入而引起某基因失活、重组, 甚至激活癌基因, 而且目的基因的过表达难以控制量效反应, 表达过高是否存在不良反应仍不清楚。其次, 目的基因的选择, 不同的基因有着各自的功能, 且并非单一的, 正确的掌握每个基因的功能还有待进一步研究。此外, 基因修饰干细胞技术要求高, 需要大量的人力物力, 且制备周期较长, 在急性疾病应用中开展更为困难, 以及干细胞移

植后在体内的种植率、分化等, 都有待进一步的完善。尽管基因修饰干细胞前进的道路曲折, 但是根据目前的研究成果与发展趋势来看, 基因修饰干细胞为单纯干细胞的治疗开创新的研究方向, 尤其是多基因协同修饰的开展, 相信随着研究的不断深入, 其在临床的应用将具有广阔的前景。

#### 4 参考文献

- [1] Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation*. 2006;113(10):1287-1294.
- [2] Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al. Autologous stem cell transplantation in acute myocardial infarction: The ASTAMI randomized controlled trial. Intracoronary transplantation of autologous mononuclear bone marrow cells, study design and safety aspects. *Scand Cardiovasc J*. 2005;39(3):150-158.
- [3] Joggerst SJ, Hatzopoulos AK. Stem cell therapy for cardiac repair: benefits and barriers. *Expert Rev Mol Med*. 2009;11:e20.
- [4] Lavu M, Gundewar S, Lefer DJ. Gene therapy for ischemic heart disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50(5):742-750.
- [5] Suzuki K, Murtuza B, Beauchamp JR, et al. Dynamics and mediators of acute graft attrition after myoblast transplantation to the heart. *FASEB J*. 2004;18(10):1153-1155.
- [6] Lim SY, Kim YS, Ahn Y, et al. The effects of mesenchymal stem cells transduced with Akt in a porcine myocardial infarction model. *Cardiovasc Res*. 2006;70(3):530-542.
- [7] Yu YS, Shen ZY, Ye WX, et al. AKT-modified autologous intracoronary mesenchymal stem cells prevent remodeling and repair in swine infarcted myocardium. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(13):1702-1708.
- [8] Li W, Ma N, Ong LL, et al. Bcl-2 engineered MSCs inhibited apoptosis and improved heart function. *Stem Cells*. 2007;25(8):2118-2127.
- [9] Fischer KM, Cottage CT, Wu W, et al. Enhancement of myocardial regeneration through genetic engineering of cardiac progenitor cells expressing Pim-1 kinase. *Circulation*. 2009;120(21):2077-2087.
- [10] Murasawa S, Llevadot J, Silver M, et al. Constitutive human telomerase reverse transcriptase expression enhances regenerative properties of endothelial progenitor cells. *Circulation*. 2002;106(9):1133-1139.
- [11] Tang YL, Tang Y, Zhang YC, et al. Improved graft mesenchymal stem cell survival in ischemic heart with a hypoxia-regulated heme oxygenase-1 vector. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(7):1339-1350.
- [12] Bao C, Guo J, Lin G, et al. TNFR gene-modified mesenchymal stem cells attenuate inflammation and cardiac dysfunction following MI. *Scand Cardiovasc J*. 2008;42(1):56-62.
- [13] Liu XH, Bai CG, Xu ZY, et al. Therapeutic potential of angiogenin modified mesenchymal stem cells: angiogenin improves mesenchymal stem cells survival under hypoxia and enhances vasculogenesis in myocardial infarction. *Microvasc Res*. 2008;76(1):23-30.
- [14] Hagikura K, Fukuda N, Yokoyama S, et al. Low invasive angiogenic therapy for myocardial infarction by retrograde transplantation of mononuclear cells expressing the VEGF gene. *Int J Cardiol*. 2010;142(1):56-64.
- [15] Song MB, Yu XJ, Zhu GX, et al. Transfection of HGF gene enhances endothelial progenitor cell (EPC) function and improves EPC transplant efficiency for balloon-induced arterial injury in hypercholesterolemic rats. *Vascul Pharmacol*. 2009;51(2-3):205-213.
- [16] Zhu XY, Zhang XZ, Xu L, et al. Transplantation of adipose-derived stem cells overexpressing hHGF into cardiac tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;379(4):1084-1090.
- [17] Deuse T, Peter C, Fedak PW, et al. Hepatocyte growth factor or vascular endothelial growth factor gene transfer maximizes mesenchymal stem cell-based myocardial salvage after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2009;120(11 Suppl):S247-254.
- [18] Chen SY, Wang F, Yan XY, et al. Autologous transplantation of EPCs encoding FGF1 gene promotes neovascularization in a porcine model of chronic myocardial ischemia. *Int J Cardiol*. 2009;135(2):223-232.
- [19] Cho HJ, Youn SW, Cheon SI, et al. Regulation of endothelial cell and endothelial progenitor cell survival and vasculogenesis by integrin-linked kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(6):1154-1160.
- [20] Kanki-Horimoto S, Horimoto H, Mieno S, et al. Synthetic vascular prosthesis impregnated with mesenchymal stem cells overexpressing endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I327-330.
- [21] Kaur S, Kumar TR, Urano A, et al. Genetic engineering with endothelial nitric oxide synthase improves functional properties of endothelial progenitor cells from patients with coronary artery disease: an in vitro study. *Basic Res Cardiol*. 2009;104(6):739-749.
- [22] Menasché P, Alfieri O, Janssens S, et al. The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation*. 2008;117(9):1189-1200.
- [23] Roell W, Lewalter T, Sasse P, et al. Engraftment of connexin 43-expressing cells prevents post-infarct arrhythmia. *Nature*. 2007;450(7171):819-824.
- [24] Tong M, Yang XJ, Geng BY, et al. Overexpression of connexin 45 in rat mesenchymal stem cells improves the function as cardiac biological pacemakers. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(12):1571-1576.
- [25] Elmadbouh I, Haider HKh, Jiang S, et al. Ex vivo delivered stromal cell-derived factor-1alpha promotes stem cell homing and induces angiomyogenesis in the infarcted myocardium. *J Mol Cell Cardiol*. 2007;42(4):792-803.
- [26] Huang J, Zhang Z, Guo J, et al. Genetic modification of mesenchymal stem cells overexpressing CCR1 increases cell viability, migration, engraftment, and capillary density in the injured myocardium. *Circ Res*. 2010;106(11):1753-1762.
- [27] Tang J, Wang J, Zheng F, et al. Combination of chemokine and angiogenic factor genes and mesenchymal stem cells could enhance angiogenesis and improve cardiac function after acute myocardial infarction in rats. *Mol Cell Biochem*. 2010;339(1-2):107-118.
- [28] Jiang S, Haider HKh, Idris NM, et al. Supportive interaction between cell survival signaling and angiocompetent factors enhances donor cell survival and promotes angiomyogenesis for cardiac repair. *Circ Res*. 2006;99(7):776-784.
- [29] Das H, George JC, Joseph M, et al. Stem cell therapy with overexpressed VEGF and PDGF genes improves cardiac function in a rat infarct model. *PLoS One*. 2009;4(10):e7325.

**基金资助:** 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2009211B20); 新疆维吾尔自治区教育部科学技术研究重点项目(209137)。

**关于作者:** 第一作者调研、分析文献, 并完成综述, 第一作者对本文负责; 通讯作者指导论文构架、审核论文并提出了重要修改意见。

**利益冲突:** 课题未涉及任何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:** 没有与相关伦理道德冲突的内容。

**此问题的已知信息:** 单纯的干细胞移植治疗缺血性心脏病在动物实验阶段取得了较为肯定的效果, 但在临床试验阶段却有诸多不足, 而单纯的基因治疗在安全与疗效等方面也存在许多不足。通过基因修饰联合干细胞治疗有望提高治疗缺血性心脏病的效果。

**本综述增加的新信息:** 目前通过具有不同功能的基因对干细胞或周围环境进行修饰, 进而改善干细胞的性状或缺血心肌周围的微环境, 目前动物实验发现联合应用较单纯的干细胞或基因治疗缺血性心脏病更有效, 随着研究的不断深入, 相信在临床应用方面将具有更为广阔的前景。

**临床应用的意义:** 单纯的干细胞移植或单纯的基因治疗缺血性心脏病未能得到理想的疗效, 通过二者的有效结合, 优势互补, 有望提高治疗缺血性心脏病的效果, 为缺血性心脏病的临床治疗开辟一条新的道路。