

# 不同时间自体骨髓动员急性缺血心肌的血管再生☆

虞桂平, 沈振亚, 余云生, 郭世强, 陈一欢, 胡雁秋

## Effect of autologous bone marrow stem cells mobilization at different time points on vascular regeneration of acute ischemic myocardium

Yu Gui-ping, Shen Zhen-ya, Yu Yun-sheng, Guo Shi-qiang, Chen Yi-huan, Hu Yan-qi

Cardiovascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China

Yu Gui-ping☆, Studying for doctorate, Attending physician, Cardiovascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China  
xiaoyuer97103@163.com

Correspondence to: Shen Zhen-ya, Doctoral supervisor, Chief physician, Cardiovascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China

Received: 2011-06-07  
Accepted: 2011-08-26

苏州大学附属第一医院心血管外科, 江苏省苏州市 215006

虞桂平☆, 男, 1980年生, 江苏省靖江市人, 汉族, 苏州大学在读博士, 主治医师, 工作单位: 江阴人民医院胸心血管外科。主要从事胸心外科疾病的基础研究。  
xiaoyuer97103@163.com

通讯作者: 沈振亚, 博士生导师, 主任医师, 苏州大学附属第一人民医院心血管外科, 江苏省苏州市 215006

中图分类号: R394.2  
文献标识码: B  
文章编号: 1673-8225 (2012)06-01028-04

收稿日期: 2011-06-07  
修回日期: 2011-08-26  
(20110607001/W · C)

### Abstract

**BACKGROUND:** The bone marrow stem cells can be mobilized and migrate to the damage tissue after the normal tissue defect and can proliferate and differentiate and repair the damage tissue under local microenvironment.

**OBJECTIVE:** To establish the acute ischemic myocardial infarction model of swines mobilized by colony-stimulating factor (CSF) and to study the effect of bone marrow mobilization on the cardiac function and vascular regeneration of acute myocardial infarction model.

**METHODS:** Fifteen healthy Taihu Meishan swines were used to establish the ischemic myocardial infarction model mobilization in the distal end of the left anterior descending branch (LAD) with a gelatin sponge through cardiac catheter, and explore its mechanism initially. The swines were randomly divided into three groups: the control group, injected with DMEM through coronary artery at the 4<sup>th</sup> week after modeling; the immediate mobilization group, injected with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) at the 3<sup>rd</sup> hour after modeling and last for 5 days; 1 week mobilization group, injected with G-CSF at the 1<sup>st</sup> week after modeling and last for 5 days.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Compared with control group, the functional parameter, such as ejection fraction, left ventricular internal dimension diastole and left ventricular internal dimension systole in immediate mobilization group and 1 week mobilization group were improved significantly. And after bone marrow mobilization, the serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the two groups were significantly elevated, as well as the vascular density. There was no obvious difference in control group. Bone marrow stem cells were mobilized by G-CSF and migrated to the site of myocardial infarction, and differentiated into initial vascular structure, and take part in the vascular formation in ischemic myocardium.

Yu GP, Shen ZY, Yu YS, Guo SQ, Chen YH, Hu YQ. Effect of autologous bone marrow stem cells mobilization at different time points on vascular regeneration of acute ischemic myocardium. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2012;16(6): 1028-1031. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

### 摘要

**背景:** 正常组织在损伤后可动员骨髓干细胞至损伤组织, 在局部微环境作用下定向增殖分化修复组织。

**目的:** 应用集落刺激因子动员猪急性心肌梗死模型, 观察骨髓动员对猪急性心肌梗死模型的心功能影响及新生血管的作用。  
**方法:** 健康太湖梅山猪 15 头, 明胶海绵栓塞冠状动脉(左前降支)法建立猪缺血性心脏病-心肌梗死模型, 随机分为 3 组。对照组建模后 4 周后经冠状动脉注射 DMEM; 立即动员组建模后 3 h 并连续 5 d 注射粒细胞集落刺激因子; 1 周动员组: 建模 1 周后连续 5 d 注射粒细胞集落刺激因子。

**结果与结论:** 与对照组相比, 立即动员组和 1 周动员组射血分数、左室舒张期内径、左心室收缩期内径心功能指标均有改善。骨髓动员后, 两组血清血管内皮生长因子水平上升明显, 血管密度明显增加, 对照组无明显变化。提示自体骨髓干细胞动员后可归巢到心肌受损区域, 在局部环境诱导下可分化成原始的血管结构, 参与缺血区的血管形成。

**关键词:** 血管再生; 缺血性心脏病; 心力衰竭; 骨髓间充质干细胞; 粒细胞集落刺激因子

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.06.018

虞桂平, 沈振亚, 余云生, 郭世强, 陈一欢, 胡雁秋. 不同时间自体骨髓动员急性缺血心肌的血管再生[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(6):1028-1031. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

## 0 引言

心肌梗死使心肌细胞大面积死亡, 坏死的肌组织由瘢痕组织代替, 周围正常心肌细胞代偿性肥大, 导致心室重构并最终发展成为心力衰竭<sup>[1]</sup>。正常组织在损伤后可动员骨髓干细胞至损伤组织, 在局部微环境作用下定向增殖分化修复组织。通过动员剂动员骨髓干细胞到血液循环再使干细胞定居到梗死心肌, 而动员自体骨髓干细胞修复坏死心肌的方法, 具有无创性, 不需外科手术开胸或介入治疗的专门

设备, 不必首先在体外分离扩增干细胞, 移植途径简单等特点, 是一种极有希望的治疗方法。因此急性心肌梗死后, 应用集落刺激因子动员骨髓干细胞以提高外周血中的干细胞数量, 参与梗死心肌和血管的再生, 从而达到改善心脏功能的目的。本实验探讨不同时间段行骨髓动员在急性心肌缺血模型中的作用, 为选择行骨髓动员的时机做参考。

## 1 材料和方法

**设计:** 随机对照动物实验。

**时间及地点:** 实验于2007-06/2010-06在苏州大学完成。

**材料:** 3月龄健康雄性太湖梅山猪15只, 体质量(22.5±2.9) kg, 由苏州大学实验动物中心提供。

**主要试剂、设备及仪器:**

主要试剂、设备及仪器	来源
2.5 g/L 胰酶+0.02%EDTA	美国 Gibco 公司
Ficoll 淋巴细胞分离液	上海生化试剂厂
羊抗兔-FITC 抗体	美国 Santa Cruz 公司
血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 检测试剂盒、TGF-β 检测试剂盒	美国 R&D 公司
数字剪影血管造影机	美国 XLW31223 型
心脏彩色超声多普勒	美国 HP5500 型
-20 °C 低温冰箱	Nuaire.NU6613E
低温高速离心机	法国 Jouan 公司
倒置相差显微镜	Nikon eclipse Ts100
倒置荧光显微镜	Olympus CHK 型
免疫荧光显微镜	日本 Olympus 公司
酶联免疫检测仪	华东电子仪器厂 DG5031 型
超速冷冻离心机	Juon MR1812 Inc. France

#### 实验方法:

**动物准备及分组:** 所有动物的喂养、观察均按照GLP(非临床研究管理规范)规定执行, 实验前12 h起禁食, 每次术前30 min肌注阿托品0.5 mg。实验动物分为3组, 每组5只。

**对照组:** 建立猪心肌梗死模型, 4周后经冠状动脉注射DMEM。

**立即动员组:** 建立猪心肌梗死模型, 建模后3 h并连续5 d注射粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)150 μg/(kg·d)。

**1周动员组:** 建立猪缺血性心脏病-心肌梗死模型, 1周后连续5 d注射G-CSF 150 μg/(kg·d)。

**缺血性心脏病-心肌梗死模型的建立<sup>[2]</sup>:** 采用氯胺酮(25 mg/kg)和地西洋(2 mg/kg)肌注诱导麻醉, 以50 g/L葡萄糖盐水维持静脉液路, 同时给予30 g/L戊巴比妥钠(20 mg/kg)缓慢静脉滴注维持麻醉。猪置于仰卧位, 在数字减影血管造影下, 经鞘管将右冠导引导管送至左冠开口, 通过泛影葡胺造影定位使导管顶端与左冠起始段同轴, 将导丝沿导引导管送至左前降支第2对角支远端。经导管把自制1.0 mm×1.5 mm明胶海绵栓子用对比剂推注到左前降支第2对角支远端。造影确认阻断血流后, 依次退出导管、鞘管, 心电监护120 min。术中及术后1周均予以青霉素肌注预防感染。骨髓动员前再次行冠脉造影术, 了解血管堵塞情况。

**心功能测定:** 各组动物实验前及观察终点第8周时, 应用PHILIPS-5500型二维Doppler超声心动图测定各组动物左室舒张期内径(LVEDD)、左室收缩期内径

(LVESD)、射血分数(EF)。

**血清VEGF的测定:** 采用双抗体夹心ELISA法测定VEGF。

**心肌结构的显微观察:** 实验终点时各组动物均在麻醉状态下开胸取心脏标本, 生理盐水冲洗后, 体积分数10%的甲醛固定保存。取梗死区、梗死交界区, 及正常组织进行下列研究(对照组取相同部位心肌梗死组织, 操作同上, 以供对照。以新生血管标志物VIII因子单克隆抗体为第一抗体的检测, 并参照Weinder微血管密度计数方法, 随机取5个视野, 计数梗死边缘区内微血管密度, 血管密度用“个/0.2 mm<sup>2</sup>”表示。

**主要观察指标:** ①细胞动员前后左室舒张期内径、左室收缩期内径、射血分数变化。②干细胞移植前后血清VEGF水平。③心肌组织血管密度。

**统计学分析:** 所有数据的统计均使用SPSS10.0软件包进行统计。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用方差分析, 检验水准:  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 实验动物数量分析** 实验选用太湖梅山猪15只, 分为3组, 无脱失, 全部进入结果分析。

**2.2 细胞动员前后心功能变化** 见表1~3。

表1 各组干细胞动员前后射血分数变化  
Table 1 Comparison of the ejection fraction (EF) before and after stem cell mobilization ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

Group	EF	
	Before injection	After injection
Control	34.24±2.60	35.94±2.31
Immediate	36.10±2.20	44.02±2.50

表2 各组干细胞动员前后左心室收缩末期内径变化  
Table 2 Comparison of left ventricular end-systolic dimension systole (LVEDs) before and after stem cell mobilization ( $\bar{x} \pm s, \text{mm}$ )

Group	LVEDs	
	Before injection	After injection
Control	46.22±1.43	46.64±5.02
Immediate	44.44±1.10	34.30±0.96

各组动物在第8周行超声心动检查, 对照组动物第8周左心室收缩、舒张末期内径, 射血分数与注射前比较差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。各动员组动物注射后左心室收缩、舒张末期内径较注射前都明显减小, 射血分数较注射前提高。

表3 各组干细胞动员前后左心室舒张末期内径变化  
Table 3 Comparison of left ventricular end diastolic dimension diastole (LVEDd) before and after stem cell mobilization (x±s, mm)

Group	LVEDd	
	Before injection	After injection
Control	54.52±2.53	55.22±3.33
Immediate	53.64±2.44	48.84±1.93

2.3 骨髓间充质干细胞移植前后血清VEGF水平 对照组的血清VEGF水平在不同时间点的测量值变化差异无显著性意义。心肌梗死后立即骨髓动员组血清VEGF水平较移植前有上升趋势, 且差异有显著性意义( $P < 0.05$ ), 且均在第1周有个高峰值, 后逐渐下降。心肌梗死后立即动员组高峰值较心肌梗死后1周动员组高, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 干细胞移植前后血清血管内皮生长因子水平的变化  
Table 4 Comparison of serum levels of vascular endothelial growth factor before and after stem cells transplantation (x±s, ng/L)

Group	Control	Immediate mobilization	1wk mobilization
Before myocardial infarction	2.25±0.12	2.40±0.19	2.28±0.20
1d after myocardial infarction	3.19±0.36	3.35±0.36	6.83±0.46
1 wk after myocardial infarction	3.56±0.25	3.59±0.33	15.51±0.65
2 wk after myocardial infarction	3.62±0.13	13.49±0.46	7.33±0.35
4 wk after myocardial infarction	4.26±0.16	7.21±0.59	5.35±0.28
5 wk after myocardial infarction	4.24±0.36	5.23±0.56	4.86±0.78
6 wk after myocardial infarction	4.21±0.13	4.96±0.21	4.32±0.27
8 wk after myocardial infarction	4.21±0.12	3.90±0.23	4.09±0.15

2.4 心肌组织血管密度 通过对石蜡切片行VIII因子免疫组织化学染色显示, 心肌梗死后1周动员组心肌血管密度为(5.65±0.63)个/0.2 mm<sup>2</sup>, 心肌梗死后立即动员组毛细血管密度大于对照组[(9.56±0.48), (3.13±0.31)个/0.2 mm<sup>2</sup>,  $P < 0.05$ ]。

### 3 讨论

前次实验作者通过建立心肌梗死模型后即刻行骨髓动员与对照组比较发现心肌梗死后即刻行骨髓动员可有效改善心功能, 提高生活质量。

心肌梗死后骨髓干细胞可以感知靶器官的损害, 自动迁移至损害区域, 并在组织微环境作用下分化为受损组织特性的细胞, 改善心功能<sup>[3]</sup>。现主要通过细胞移植增加骨髓间充质干细胞的数量, 骨髓干细胞移植主要有两种方法, 一是先收集干细胞再将其直接注射到心肌上或注射到冠脉循环中; 二是通过动员剂动员骨髓干细胞到血液循环再使干细胞定居到梗死心肌, 而动员自体骨髓干细胞修复坏死心肌的方法, 具有无创伤性, 不需外

科手术开胸或介入治疗的专门设备, 本实验结合国外文献报道及前期实验选用G-CSF<sup>[4]</sup>。

本次实验骨髓间充质干细胞移植时机选择G-CSF在心肌梗死后3 h即开始使用, 连续使用5 d和心肌梗死后1周, 比较两组动员后的效果。

VEGF是目前已知最强的一种特异作用于血管内皮细胞的强有力的多功能细胞因子。它强烈而特异地促使内皮细胞分裂增殖、增生、转移, 增加血管通透性并促进新血管生成<sup>[5]</sup>。它促进血管内皮细胞的有丝分裂作用是通过存在于内皮细胞表面VEGF的特异性受体所介导的<sup>[6]</sup>。

实验中, 干细胞动员后1周内血清VEGF水平明显上升, 而骨髓动员后2周后的血清VEGF水平并未继续上升, 反而呈下降趋势。作者认为可能是随着时间延长, 干细胞分化后, 自分泌的功能减弱, 所以VEGF的分泌量并不能随时间延长而增加。同时由于心肌细胞缺血缺氧的改善, VEGF受体KDR/FLT1上调水平下降<sup>[7]</sup>, 导致发生于转录水平、翻译水平、及靶器官水平的VEGF产生减少<sup>[8]</sup>。另外机械牵张可以诱导VEGF的分泌, 随着移植后心脏的球形化趋势逆转, 机械牵张作用减弱, 也使VEGF水平下降<sup>[9-10]</sup>。

骨髓动员后, 骨髓的多种干细胞均可能参与心肌细胞, 血管平滑肌细胞和内皮细胞再生, 全面修复损伤心肌, 实现心肌在结构和功能上的恢复。Orlic等<sup>[11]</sup>研究发现, 心肌梗死后伴随着损伤后的局部微环境的改变, 各种炎症递质的释放, 粒单核细胞浸润, 肥大细胞激活, 细胞外基质蛋白的降解以及内皮细胞和心肌细胞黏附分子的表达为干细胞的迁移、存活、激活、分化等提供了信号, 诱导干细胞迁移到组织损伤区域及附近区域, 而细胞黏附分子、趋化因子、生长因子的上调构成了骨髓干细胞定向迁移的原始动力<sup>[12]</sup>, C-kit/SCF路径<sup>[13]</sup>, 基质细胞衍生因子1 $\alpha$ /CXCR4信号通路均在干细胞的趋化迁移中起重要作用<sup>[14]</sup>, Pasha等<sup>[15]</sup>通过基质细胞衍生因子1预处理的间充质干细胞在体外其细胞存活和细胞增殖明显增多, 将经基质细胞衍生因子1预处理的间充质干细胞移植至梗死心肌, 4周后检测细胞增殖增多, 梗死面积、纤维化程度有所下降, 心功能明显改善。这证明经基质细胞衍生因子1预处理的间充质干细胞能够明显抑制间充质干细胞的凋亡, 提高它们在梗死心肌的存活, 改善心功能, 这些作用可能是基质细胞衍生因子1/CXCR4信号来实现的。血管内皮生长因子及其受体构成的信号途径有助于造血生血管祖细胞的区域化, 同时在调控造血生祖细胞、成血管细胞、造血干细胞的迁移具有重要作用<sup>[16]</sup>, 心肌缺血时VEGF等成血管因子表达上调, 能促进骨髓源内皮祖细胞的释放及增加循环内皮祖细胞的数量, 促进损伤组织血管的新生。

对于骨髓干细胞动员治疗心肌梗死, 能否在梗死区

分化为心肌细胞、平滑肌细胞,目前还存在着争论, Orlic 等<sup>[13]</sup>对大鼠的研究表明, G-CSF能动员骨髓干细胞迁移至梗死部位,除能分化为血管内皮细胞外,还能分化为心肌细胞、平滑肌细胞,但Norol等<sup>[17]</sup>对狒狒心肌梗死后使用G-CSF治疗,只是在梗死区发现有内皮细胞,没有发现新分化的心肌细胞。另外,也有人认为, G-CSF能增加梗死区巨噬细胞浸润,加速坏死组织的吸收,减少肉芽组织和瘢痕的形成,从而促进梗死区的愈合过程<sup>[18-20]</sup>。动物实验研究表明,骨髓间充质干细胞自体移植能通过促进血管新生改善缺血心肌的血液灌注<sup>[21]</sup>,而无心肌细胞新生,并认为这种血管新生并非骨髓细胞的干细胞参与所致<sup>[22]</sup>,而是骨髓细胞存在大量的幼稚白细胞,是它们释放多种细胞因子如白细胞介素 $1\beta$ <sup>[23]</sup>、肿瘤坏死因子 $\alpha$ <sup>[24]</sup>、碱性成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子和细胞因子诱导的中性粒细胞趋化物等刺激了血管新生<sup>[25-29]</sup>。

本实验也未在骨髓动员后的梗死区内发现有心肌新生。自体骨髓的干细胞动员后参与了梗死区的血管新生,血管密度检测结果也显示动员组及移植组心肌梗死区血管密度明显高于对照组。3组动物的梗死区内并未发现明显平滑肌细胞及心肌细胞的新生,这说明骨髓干细胞动员与骨髓间充质干细胞移植改善心肌梗死后心脏功能,主要与动员或移植骨髓干细胞至梗死区,参与血管新生有关。

#### 4 参考文献

- [1] Huang CX, Yuan MJ, Huang H, et al. Ghrelin inhibits post-infarct myocardial remodeling and improves cardiac function through anti-inflammatory effect. *Peptides*. 2009;30(12): 2286-2291.
- [2] Zhou BY, Yang JH, Hui J, et al. *Zhonghua Chaosheng Yingxiangxue Zazhi*. 2006;15(6):549-550.  
周炳元,杨俊华,惠杰,等.经胸超声心动图评估介入栓塞法猪心肌梗死模型[J].中华超声影像学杂志,2006,15(6):549-550.
- [3] Muller P, Pfeiffer P, Koglin J, et al. Cardiomyocytes of noncardiac origin in myocardial biopsies of human transplanted hearts. *Circulation*.2002;106(1): 31-35.
- [4] Ohtsuka M, Takano H, Zou Y, et al. Cytokine therapy prevents left ventricular remodeling and dysfunction after myocardial infarction through neovascularization. *FASEB J*. 2004;18(7):851-853.
- [5] Shmuel F, Richard B, Yi FZ, et al. Transendocardial delivery of autologous bone marrow enhances collateral perfusion and regional function in pigs with chronic experimental myocardial ischemia. *JACC*.2001;37:1726-1732.
- [6] Ball SG, Shuttleworth CA, Kielty CM. Mesenchymal stem cells and neovascularization: role of platelet-derived growth factor receptors. *J Cell Mol Med*.2007;11(5):1012-1030.
- [7] Liu D, Si H, Reynolds KA, et al. Dehydro epiandrosterone vascular endothelial cells against apoptosis Protects through a Galphai protein-dependent activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and regulation of antiapoptotic Bcl-2 expression. *Endocrinology*. 2007;148(7):3068-3076.
- [8] Kucia M, Dawn B, Hunt G, et al. Cells expressing early cardiac markers reside in the bone marrow and are mobilized into the peripheral blood after myocardial infarction. *Circ Res*. 2004;95(12): 1191-1199.
- [9] Zhang J, Liu A, Hou R, et al. Salidroside protects cardiomyocyte against hypoxia induced death: a HIF-1 $\alpha$ -activated and VEGF mediated pathway. *Eur J Pharmacol*.2009;607(1-3):6-14.
- [10] Li Z, Gu TX, Zhang YH. Hepatocyte growth factor combined with insulin like growth factor-1 improves expression of GATA-4 in mesenchymal stem cells cocultured with cardiomyocytes. *Chin Med J(En91)*.2008;121(4):336-340.

- [11] Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*.2001;410(6829): 710-715.
- [12] Xu MF, Uemura R, Dai Y, et al. In vitro and in vivo effects of bone marrow stem cells on cardiac structure and function. *J Mol Cell Cardiol*.2007;42(2):441-448.
- [13] Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci*.2001;98: 10344-10349.
- [14] Pillarisetti K, Gupta SK. Cloning and relative expression analysis of rat stromal cell derived factor-1(SDF-1), 1:SDF-1-mRNA is selectively induced in rat model of myocardial infarction. *Inflammation*.2001;25(5):293-300.
- [15] Pasha Z, Wang Y, Sheikh R, et al. Preconditioning enhances cell survival and differentiation of stem cells during transplantation in infarcted myocardium. *Cardiovasc Res*.2008;77(1): 134-142.
- [16] Traver D, Zon LI. Walking the walk: migration and other common themes in blood and vascular development. *Cell*.2002;108(6): 731-734.
- [17] Norol F, Meriet P, Isnard R, et al. Influence of mobilized stem cells on myocardial infarct repair in a nonhuman primate model. *Blood*. 2003;102(13):4361-4368.
- [18] On Behalf of the Steering Committee of the National Heart, Lung, and Blood Institute Cardiovascular Cell Therapy Research Network. Cardiac cell therapy: Bench or bedside. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*.2007;4(8):403.
- [19] Westenbrink BD, Lipsic E, van der Meer P, et al. Erythropoietin improves cardiac function through endothelial progenitor cell and vascular endothelial growth factor mediated neovascularization. *Eur Heart J*.2007;28(16):2018-2027.
- [20] Zhang D, Zhang F, Zhang Y, et al. Erythropoietin enhances the angiogenic potency of autologous bone marrow stromal cells in a rat model of myocardial infarction. *Cardiology*. 2007;108(4): 228-236.
- [21] Minatoguchi S, Takemura G, Chen XH, et al. Acceleration of the healing process and myocardial regeneration may be important as a mechanism of improvement of cardiac function and remodeling by postinfarction granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Circulation*.2004;109(21):2572-2580.
- [22] Niagara MI, Haider HK, Jiang S, et al. Pharmacologically preconditioned skeletal myoblasts are resistant to oxidative stress and promote angiogenesis via release of paracrine factors in the infarcted heart. *Circ Res*.2007;100:545-555.
- [23] Ryan JM, Barry F, Murphy JM, et al. Interferon does not break, but promotes the immunosuppressive capacity of adult human mesenchymal stem cells. *Clin Immunol*.2007;149(2):353-363.
- [24] Unh Y, Karapolat S. Effects of implantation of bone marrow stem cells on cytokine levels in the ischemic heart tissue. An experimental study. *Cardiothorac Surg*. 2008;3:30-38.
- [25] Mountain DJH, Singh M, Menon B, et al. Interleukin-1 $\beta$  increases expression and activity of matrix metalloproteinase-2 in cardiac microvascular endothelial cells: role of PKC  $\alpha$ / $\beta$ 1 and MAPKs. *Am J Physiol Cell Physiol*.2007;292(2): C867-75.
- [26] Kelly D, Cockerill G, Ng LL, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study. *Eur Heart J*.2007;28(6): 711-718.
- [27] Orn S, Manhenke C, Squire IB, et al. Plasma MMP-2, MMP-9 and N-BNP in long-term survivors following complicated myocardial infarction: Relation to cardiac magnetic resonance imaging measures of left ventricular structure and function. *J Card Fail*. 2007;13(10): 843-849.
- [28] Ball LM, Bernardo ME, Roelofs H, et al. Cotransplantation of ex vivo expanded mesenchymal stem cells accelerates lymphocyte recovery and may reduce the risk of graft failure in haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood*. 2007; 110(7): 2764-2767.
- [29] Le Blanc K, Samuelsson H, Gustafsson B, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells to enhance engraftment of hematopoietic stem cells. *Leukemia*. 2007;21(8): 1733-1738.

#### 来自本文课题的更多信息——

**作者贡献:** 第一作者构思并设计, 经 3 次修改, 所有作者共同起草, 第一作者对本文负责。

**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:** 实验过程中对动物处置符合 2006 年科学技术部发布的《关于善待实验动物的指导性意见》。