

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.19.026

[http://www.crter.org]

侯红, 吕安林, 侯婧, 刘博武, 达晶, 侯兆蕾, 杨娜. 自体心脏干细胞移植治疗缺血性心肌病的进展[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(19):3589-3595.

## 自体心脏干细胞移植治疗缺血性心肌病的进展★

侯红, 吕安林, 侯婧, 刘博武, 达晶, 侯兆蕾, 杨娜

解放军第四军医大学第一附属医院心内科, 陕西省西安市 710032

### 文章亮点:

- 1 大量的小动物实验和大型动物的前临床实验的都取得了很好的治疗效果, 相关技术也日臻成熟, 目前心脏干细胞治疗缺血性心肌病已经进入了临床试验阶段, 早期的临床结果显示, 自体心脏干细胞移植治疗缺血性心肌病可行、安全, 并取得了一定的临床疗效。
- 2 心脏干细胞在体内可以分化生成心肌细胞、内皮细胞、平滑肌细胞, 抑制心室重构, 改善心脏收缩、舒张功能, 减少梗死后瘢痕面积。
- 3 心脏干细胞自体移植治疗缺血性心肌病无伦理问题和免疫反应, 具有很好的临床治疗前景。

### 关键词:

干细胞; 干细胞学术探讨; 自体; 心脏干细胞; 移植; 缺血性心肌病; 心肌梗死; 治疗; 心室重构; 免疫源性; 免疫排斥; 研究进展

### 摘要

**背景:** 药物、介入或外科治疗均不能从根本上解决心脏缺血梗死后心肌细胞丧失问题。大量研究结果显示自体心脏干细胞移植治疗缺血性心肌病安全可行, 可减少梗死瘢痕面积、改善心室重构、提高心脏功能。目前自体心脏干细胞移植治疗缺血性心肌病已进入临床试验阶段。

**目的:** 综述近年国内外自体心脏干细胞移植治疗缺血性心肌病的研究进展。

**方法:** 第一作者应用计算机检索 1998 年 1 月至 2012 年 4 月 PubMed 数据库、中国期刊全文数据库相关文章, 英文检索词“autologous, cardiac stem cells, ischemic cardiomyopathy, transplantation, treatment”; 中文检索词“自体, 心脏干细胞, 缺血性心肌病, 移植, 治疗”。共检索到 82 篇相关文章, 57 篇文献符合纳入标准。

**结果与结论:** 经过大量小动物实验和大型动物的前临床实验准备阶段, 目前自体心脏干细胞移植治疗缺血性心肌病已经进入临床试验阶段, 初步临床试验结果显示自体心脏干细胞移植治疗缺血性心肌病安全、可行、有效。从心脏中分离的心脏干细胞移植到自体缺血梗死的心脏, 可以分化生成心肌细胞、内皮细胞、平滑肌细胞, 抑制心室重构, 改善心脏收缩、舒张功能。相对于其他来源的干细胞移植治疗, 自体心脏干细胞移植治疗缺血性心肌病无免疫源性, 不存在免疫排斥反应; 不存在伦理问题; 其趋向分化成心脏细胞系, 成瘤率低, 相对安全。自体心脏干细胞移植为缺血性心肌病的治疗提供了一条新的途径, 有更高的临床应用价值。但目前开展的临床试验较少, 观测时间不够长, 缺少多中心大样本量的临床试验等, 这些都需要进一步研究探索。

侯红★, 女, 1976 年生, 陕西省乾县人, 汉族, 解放军第四军医大学在读硕士, 主治医师, 主要从事心脏干细胞治疗缺血性心肌病的研究。  
sunlight-hong@163.com

通讯作者: 吕安林, 副教授, 副主任医师, 解放军第四军医大学第一附属医院心内科, 陕西省西安市 710032  
lvlinlin@yahoo.com.cn

中图分类号:R318  
文献标识码:B  
文章编号:2095-4344  
(2013)19-03589-07

收稿日期: 2012-10-09  
修回日期: 2012-11-10  
(20120611004/G·S)

## Research progress in autologous cardiac stem cell transplantation for treatment of ischemic cardiomyopathy

Hou Hong, Lü An-lin, Hou Jing, Liu Bo-wu, Da Jing, Hou Zhao-lei, Yang Na

Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Fourth Military Medical University of Chinese PLA, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

### Abstract

**BACKGROUND:** Drugs, interventional or surgical treatment cannot fundamentally solve the loss of

Hong Hou★, Studying for master's degree, Attending physician, Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Fourth Military Medical University of Chinese PLA, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China  
sunlight-hong@163.com

Corresponding author: Lü An-lin, Associate professor, Associate chief physician, Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Fourth Military Medical University of Chinese PLA, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China  
lvanlin@yahoo.com.cn

Received: 2012-10-09  
Accepted: 2012-11-10

myocardial cells after ischemic infarction. Many studies have shown that autologous cardiac stem cells transplantation for treatment of ischemic cardiomyopathy is safe and feasible, and it can produce the neonatal cardiac myocytes, reduce the size of infarct scar, inhibit the ventricular remodeling and improve cardiac function. At present, autologous cardiac stem cells transplantation for treatment of ischemic cardiomyopathy has entered clinical trials.

**OBJECTIVE:** To summarize the research progress of autologous cardiac stem cells transplantation for treatment of ischemic cardiomyopathy at home and abroad in recent years.

**METHODS:** The first author retrieved PubMed database and China Academic Journal article from January 1998 to April 2012 using computer. The key words were "autologous, cardiac stem cells, ischemic cardiomyopathy, transplantation, treatment". We retrieved 82 articles, and 57 articles were included in the review.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Transplantation of cardiac stem cells derived from autologous heart tissue to the ischemic infarction region of the heart can differentiate and generate new cardiomyocytes as well as endothelial cells, inhibit ventricular remodeling, and improve cardiac regional systolic and diastolic function. Transplantation of autologous cardiac stem cells provides a new therapeutic approach for the treatment of ischemic cardiomyopathy. Compared to other sources of stem cells, transplantation of autologous cardiac stem cells for treatment of ischemic cardiomyopathy has higher clinical value.

**Key Words:** stem cells; stem cell academic discussion; autologous; cardiac stem cells; transplantation; ischemic cardiomyopathy; myocardial infarction; treatment; ventricular reconstruction; immunogenicity; immunological rejection; research progress

Hou H, Lü AL, Hou J, Liu BW, Da J, Hou ZL, Yang N. Research progress in autologous cardiac stem cell transplantation for treatment of ischemic cardiomyopathy. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2013;17(19): 3589-3595.

## 0 引言

传统的观点认为心脏属于终末分化器官, 无再生和自我修复能力, 心肌细胞同样不能自我更新, 在负荷量增大或疾病的代偿中其惟一的变化就是心肌细胞体积增大<sup>[1]</sup>, 即所谓的心肌细胞肥大。但是自从1998年Kajstura等<sup>[2]</sup>在终末期心衰患者心脏中发现存在正在分裂增殖的表达心肌细胞标志的细胞后, 心脏属于终末分化器官的理论受到了极大的挑战。随后在多种形式的心脏损伤中均发现一些进行有丝分裂有类心肌细胞表型的小细胞<sup>[3-4]</sup>。同时在包括小鼠、大鼠、狗、猪等动物心脏也发现同样的细胞, 这些细胞具有自我更新、克隆形成、多种分化潜能干细胞的特性, 并且在体内、外能分化成心肌细胞、平滑肌细胞和内皮细胞<sup>[5-9]</sup>, 被定义为心脏干细胞。心脏干细胞有定向分化为心脏细胞系的趋势<sup>[10]</sup>, 自体移植治疗不存在伦理问题、无免疫排斥反应, 是治疗缺血性心肌病理想的种子细胞。关于心脏干细胞的类型, 不同实验室有不同的报道, 目前主要根据心脏干细胞表面的标志和来源不同心脏干细胞可分为以下8种类型: c-kit<sup>+</sup>/Lin<sup>-</sup>心脏干细胞<sup>[11]</sup>、Sca-1<sup>+</sup>心脏干细胞<sup>[12-13]</sup>、Isl1<sup>+</sup>心脏干细胞<sup>[14]</sup>、the cardiac side population(SP)<sup>[15-16]</sup>、the cardiosphere-derived stem cells(CDCs)<sup>[17]</sup>和the cardiosphere(CSph)<sup>[18]</sup>、SSEA-1<sup>+</sup>心脏干细胞<sup>[19]</sup>、Epicardium-derived cells (EPDCs)<sup>[20]</sup>等类型。这些不同种类的心脏干细胞之间存在一定的交叉现象, 不同的标志的心脏干细胞可能是同一种心脏干细胞, 仅仅是心脏干细胞发育不同阶段有不同的标志而已, 也可能是不同的心脏干细胞特有的标志, 而它们之间的关系和心脏干细胞特有的标志有待于进一步探究。

2006年心脏干细胞巢的发现为心脏干细胞的存在提供了更有利的解剖证据<sup>[21]</sup>。Bergmann等<sup>[22]</sup>通过冷战期间原子弹爆炸时产生的整合到人类心脏细胞DNA中的C<sub>14</sub>, 建立人类心肌的年龄, 证实心脏是不断更新的器官, 在人的寿命中大约有50%的心肌细胞被更新。心脏干细胞的存在使心脏像肝脏、脑和皮肤组织一样具有再生功能和自我修复能力。心脏干细胞的发现是一场革命, 不仅改变了心脏属于终末分化器官的传统的认识,

而且为心脏疾病的治疗提供了更为理想的种子细胞。在动物急、慢性心肌梗死、缺血性心肌病模型中, 自体、异体心脏干细胞经过体外分离、培养、增殖后, 通过心肌内注射或者冠脉内注射等方法移植到缺血梗死的的心脏, 可生成新的心肌细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞, 增加心肌细胞的数量, 替补缺血死亡的心肌细胞, 增加局部毛细血管密度, 改善局部缺血心肌细胞的血液供应, 修复缺血受损的心肌细胞, 抑制心室重构, 提高心脏功能, 从根本上达到治疗缺血性心肌病的目的。

大量的小动物实验和大型动物的前临床实验的都取得了很好的治疗效果, 相关技术也日臻成熟, 目前心脏干细胞治疗缺血性心肌病已经进入了临床试验阶段, 早期的临床结果显示, 自体心脏干细胞移植治疗缺血性心肌病可行、安全, 并取得了一定的临床疗效: 患者心脏缺血损伤后的瘢痕大小明显减少, 心脏局部收缩、舒张功能改善, 部分患者心功能改善明显, 左室射血分数可提高12%, 生活质量明显提高。本文就自体心脏干细胞治疗缺血性心肌病的研究进展做一综述。

## 1 资料和方法

**1.1 资料来源** 文章由第一作者应用计算机检索PubMed数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>)和中国期刊全文数据库(<http://www.cnki.net>)。检索时间范围: 1998年1月至2012年4月。英文检索词为“autologous, cardiac stem cells, ischemic cardiomyopathy, transplantation, treatment”;中文检索词为“自体, 心脏干细胞, 缺血性心肌病, 移植, 治疗”。检索的文献包括心脏干细胞的基础研究和心脏干细胞治疗缺血性心肌病临床研究的论著和综述文献, 不限体内或体外研究, 共检索到82篇文献。

### 1.2 纳入与排除标准

**纳入标准:** ①文章所述内容应与心脏干细胞的来源、分布、种类、再生、分化、移植、治疗等基础和临床研究密切相关。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陈旧性文献。②重复性同类文献。

**1.3 质量评估** 对每一篇符合纳入标准的文献进行以

下几个方面的评价: ①基础研究主要涉及心脏干细胞的来源、分布、种类、特征、再生、分化、增殖、体外培养、对心肌损伤的修复和心脏干细胞巢。②临床研究主要涉及自体心脏干细胞移植对心肌梗死、缺血性心肌病的心肌再生、心室重构和心功能方面的治疗作用。文献评价由第一作者和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3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。

**1.4 数据的提取** 由第一作者仔细阅读所获取文献的文题、摘要进行初筛, 排除研究内容与此文内容无关及内容陈旧重复性研究, 最后与第二作者共同确定符合纳入标准的文献。如遇分歧则通过讨论或征求第三方的意见解决。

**1.5 文献分析** 共检索到82篇相关文献, 57篇文献符合纳入标准, 排除的25篇文献为重复或者相关性不大的文献。符合纳入标准的57篇文献中, 有4篇是国内的, 其余都是国外的相关研究报告; 包括16篇综述, 41篇专著文献; 其中16篇是关于心脏干细胞的来源、分类、特征、分化等基础性实验研究, 11篇是关于心脏干细胞在心肌再生方面的实验和临床研究, 7篇是自体心脏干细胞移植治疗心衰和缺血性心肌病的实验和临床研究, 6篇是心脏干细胞相关机制的实验研究。

## 2 结果

**2.1 影响心脏干细胞数量的因素** 从心脏获得治疗量的心脏干细胞是实现自体心脏干细胞移植治疗的关键。动物实验和临床试验结果均显示急、慢性心肌梗死、终末期心力衰竭的心脏和健康心脏一样都含有心脏干细胞<sup>[23-24]</sup>。但疾病的类型与心脏干细胞数量关系没有统一的认识。一种观点认为冠状动脉疾病和慢性缺血性疾病不会影响心脏中心脏干细胞的数量<sup>[25]</sup>; 另一种观点支持慢性缺血性心肌病患者的心脏干细胞的数量会减少<sup>[26]</sup>。Itzhaki-Alfia等<sup>[27]</sup>的研究提示23-80岁心脏病患者的心脏都存在c-kit<sup>+</sup>/Lin<sup>-</sup>心脏干细胞。Mishra等<sup>[28]</sup>的实验显示随着年龄增加心脏干细胞的数量会逐步减少, 再生能力降低。但是Kajstura等<sup>[29]</sup>的研究却提出: 年龄不是心脏干细胞量

和功能的主要决定因素, 这可能与心脏干细胞在心脏中的特殊存在环境——心肌巢相关<sup>[30]</sup>。Itzhaki-Alfia等<sup>[27]</sup>和Kajstura等<sup>[31]</sup>的研究显示, 女性心脏较男性心脏拥有更多的心脏干细胞。大量实验均显示从不同年龄段缺血性心肌病患者心脏均能有效分离培养出治疗量的心脏干细胞。

**2.2 心脏干细胞的来源与分布** 关于心脏干细胞的来源, Quaini等<sup>[32]</sup>通过性别错配心脏移植的实验研究, 认为心脏干细胞来源于骨髓。但是随着研究的进一步深入, 大量的实验结果显示心脏干细胞来自心脏, 心脏干细胞巢是心脏干细胞来自心脏有力的证据<sup>[21]</sup>。心脏干细胞存在于在心房、心室、房室沟<sup>[33]</sup>、心耳<sup>[10]</sup>、心外膜<sup>[34]</sup>。但分布不均匀, 分布位置与组织所受压力成反比<sup>[35]</sup>, 心房多于心室<sup>[36]</sup>。Itzhaki-Alfia等<sup>[27]</sup>的研究显示从患病右心耳分离出来的c-kit<sup>+</sup>心脏干细胞多于心脏其他部位。

### 2.3 心脏干细胞的分离、培养、纯化、扩增

**心脏干细胞的分离:** 如何安全获取用于分离、培养心脏干细胞的心脏组织是临床应用主要难题。目前主要包括外科手术法和经皮心内膜心肌活检法。外科手术方法是心脏手术时获取心脏组织, 最常获取的是右心耳组织, 因右心耳组织容易获得, 相对安全, c-kit<sup>+</sup>/Lin<sup>-</sup>心脏干细胞含量较多<sup>[27]</sup>。但是, 开胸创伤较大, 仅限于必须手术的患者, 适应性有限。经皮心内膜心肌活检法技术在临床已广泛应用<sup>[24]</sup>, 其创伤性小, 安全性高, 易于患者接受, 不易受疾病类型的影响。不足之处是获得取的组织量相对比较少, 但是随着分离、培养技术的改进, 即使很少的组织量也能有效分离扩增获得治疗量的心脏干细胞<sup>[24]</sup>。

**心脏干细胞的培养、纯化:** 获取的心肌组织通过单细胞培养法、组织块培养法等均可培养出心脏干细胞<sup>[10, 37]</sup>, 但是获取的心脏干细胞数量都比较少, 同时还混含有其他类型的细胞, 必须经过进一步纯化、扩增才能满足临床治疗。传统的纯化方法有传代法, 通过多次传代去除杂质细胞, 达到纯化、增殖目的, 但是这种方法获得的纯度有限, 一般可把心脏干细胞纯度提高到10%–40%<sup>[10]</sup>。目前临床常用的纯化方法有: 通过用流式细胞分析仪分选纯化法和免疫磁珠分选纯化法, SCIPIO试验中经过免疫磁珠分选法<sup>[27, 38-39]</sup>, c-kit<sup>+</sup>心脏干细胞纯化达75%–98%。

**心脏干细胞的扩增:** 心脏干细胞快速扩增到治疗量也是临床应用的一大难题。目前有许多方法可以使心脏干细胞快速增殖, 例如, 在培养基中加入各种细胞因子, 如碱性成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子1; 通过改变培养条件, 如低氧(体积分数5%的O<sub>2</sub>)条件下培养(常规的细胞培养条件均为体积分数20%的O<sub>2</sub>)<sup>[25]</sup>; 通过特定的培养过程, 如“心肌球”的培养过程<sup>[40]</sup>, 即可在短时间内获得大量纯度较高的心脏干细胞等等。

### 2.4 自体心脏干细胞的移植

**自体心脏干细胞的移植方法:** 目前, 自体心脏干细胞移植的方法有2种, 分别为经皮冠状动脉内输入移植法和开胸心肌层内注射移植法。经皮冠状动脉输入移植法操作相对比较简单, 创伤小, 适应性广, 移植数量相对较多, 移植后分布较均匀, 但有发生栓塞的危险。已广泛应用于骨髓源性干细胞移植的动物和临床试验中<sup>[41]</sup>, 是目前应用较多, 移植效果较好的移植方法<sup>[42]</sup>, 也是心脏干细胞最常用的移植方法<sup>[43]</sup>。开胸心肌层内注射移植法<sup>[44-45]</sup>。适用于需要开胸手术的患者, 创伤大, 临床应用局限。但是可以直视下多点注射, 避免血管输入发生栓塞的危险。可只在梗死周边区注射心脏干细胞, 提高移植效率。因为Lee等<sup>[45]</sup>在猪的前临床实验中证实, 开胸直视下心肌层内注射心脏干细胞24 h后, 在梗死区内注射的细胞无存活, 在梗死周边区和边远的正常心肌区注射的细胞存活率为8%–9%。

此外, 已经在临床中用于骨髓源性干细胞的移植的经皮心内膜穿刺移植法<sup>[46-47]</sup>, 有待成为另一种安全、有效的自体心脏干细胞移植方法。同时人们也在尝试不同的移植方法, 如通过其他的介质把心脏干细胞移植到受损的心脏区<sup>[48]</sup>。

**心脏干细胞自体移植的时机:** 自体心脏干细胞移植的时机也是备受关注的问题, 大量动物实验显示: 早期移植, 干细胞易于迁移, 移植后治疗效果好。但是从心脏组织中分离出心脏干细胞至少需要3周才能培养扩增到治疗量<sup>[49]</sup>。在前临床的动物实验中多选择在梗死后4周进行心脏干细胞移植<sup>[43]</sup>, 因为此时心脏因缺血梗死后的自身修复基本结束, 心脏结构功能趋于稳定。临床试验中一般选择在心脏干细胞增殖到治疗量后进行移植<sup>[39, 50]</sup>。

自体心脏干细胞的移植数量: 因移植方法不同自体心脏干细胞的移植的数量也不同。Johnston等<sup>[43]</sup>动物实验显示CDCs经冠脉移植安全有效的输入剂量是 $1 \times 10^7$ – $2.5 \times 10^7$ , 临床合适输入剂量为 $3 \times 10^5$ /kg, 不能高于 $6.5 \times 10^5$ /kg ( $-2.5 \times 10^7$ )。SCIPIO和CADUCEUS临床试验均选用此范围剂量<sup>[39-50]</sup>; Lee等<sup>[45]</sup>开胸心肌内注射移植试验结果显示合适的CDCs注射剂量为 $0.5 \times 10^7$ /注射点, 总量不超过 $1 \times 10^7$ 。

**2.5 心脏干细胞修复心脏的机制** 心脏干细胞修复心脏的机制主要有心脏干细胞直接分化机制和心脏干细胞旁分泌机制<sup>[43, 51]</sup>。直接分化机制支持心脏干细胞移植到受损心脏后可以分化成心肌细胞、内皮细胞和平滑肌细胞, 通过增加心脏功能细胞的数量, 从而改善心脏功能。

但是, 许多的实验结果显示心脏干细胞分化的心肌细胞数量不足以替补心脏受损死亡的细胞数量, 心脏功能的改善不能用心脏干细胞分化来解释, 从而引出了心脏干细胞的旁分泌机制, 此观点认为心脏干细胞移植到受损的心脏后除了能分化生成新的心脏细胞外, 还能分泌出许多的细胞因子, 如血管内皮生长因子、肝细胞生长因子、胰岛素样生长因子1、基质细胞衍生因子1、血管细胞黏附分子1等<sup>[52-54]</sup>, 这些细胞因子有促进干细胞生存、分化、血管新生、抗凋亡的作用, 同时能促进受损细胞的修复生存。多数实验结果显示心脏干细胞的旁分泌作用大于心脏干细胞的直接分化作用<sup>[55]</sup>。

**2.6 自体心脏干细胞心脏干细胞移植治疗缺血性心脏病** 心脏干细胞具有定向心脏细胞分化趋势, 致癌率低; 自体移植心脏干细胞不存在移植后免疫排斥反应和伦理问题; 而且可以冻存, 重复多次使用。这些特点使心脏干细胞更适合临床治疗。大量动物实验显示, 无论是经冠状动脉移植或开胸直接心肌内注射治疗缺血性心脏病均能明显促进心肌细胞新生, 使左心室质量增加, 瘢痕减少, 改善心脏收、舒张末期的容积, 抑制心室重构、改善血流动力学和左室射血分数<sup>[17, 56]</sup>。同时能够改善心室纤颤阈值, 调节心脏电生理失常<sup>[57]</sup>。自体心脏干细胞移植治疗缺血性心脏病的I期临床试验(SCIPIO和CADUCEUS)显示通过冠脉内移植自体心脏干细胞治疗缺血性心脏病是可行、安全的, 并取得一定的临床疗效<sup>[39, 50]</sup>。在SCIPIO试验中, 冠状

动脉内输入自体心脏干细胞的治疗组患者的左室射血分数显著提高, 4个月后左室射血分数值从移植前的30.3%增加到38.5% ( $P=0.001$ ), 1年后增加到42.5%, 比基础值增加了12.2个单位<sup>[39]</sup>。对照组相同时间段左室射血分数从30.1%到30.20% ( $P=0.899$ ), 无改变; 同时4个月时间梗死面积较少24%。CADUCEUS临床试验显示, 治疗组治疗6, 12个月后瘢痕质量占左室质量从基础值24%分别减少7.7% (组内 $P < 0.0001$ )、12.3% (组内 $P=0.001$ ), 瘢痕减少可达50%以上<sup>[50]</sup>。对照组仅减少0.3% (组内 $P=0.89$ ), 2.2% (组内 $P=0.452$ ), 均无明显变化。自体心脏干细胞移植治疗缺血性心脏病的临床试验中都有心肌细胞生成, 局部心脏收缩功能改善, 这种改善甚至可以长达1年。但是左室射血分数增加和左室心腔大小变化并不一致, 这有待于进一步的试验研究。

### 3 讨论

近年来研究发现心脏像皮肤、脑、肝脏等组织一样属于可再生器官, 心脏中也存在自体干细胞——心脏干细胞, 心脏干细胞具有自我更新、克隆形成、定向分化成心脏细胞的干细胞特性, 在体内、外可分化成心肌细胞、平滑肌细胞和内皮细胞, 参与心脏的自我更新和损伤修复。大量的动物实验显示从心脏分离获得心脏干细胞经体外培养扩增后移植到缺血梗死的心脏中, 可生成新的心肌细胞、内皮细胞和平滑肌细胞, 补充缺血死亡的心脏细胞, 同时改善心脏功能。

经过大量小动物实验和大型动物的前临床实验准备阶段, 目前自体心脏干细胞移植治疗缺血性心脏病已经进入临床试验阶段, 初步临床试验结果显示自体心脏干细胞移植治疗缺血性心脏病安全、可行、有效。与胚胎干细胞、骨骼肌成肌细胞、骨髓、脂肪等来源的间充质干细胞相比较, 心脏干细胞来源于心脏本身, 自体移植治疗缺血性心脏病无免疫源性, 不存在免疫排斥反应; 不存在伦理问题; 其趋向分化成心脏细胞系, 成瘤率低, 相对安全; 移植后能替补缺血死亡的心肌细胞、内皮细胞和平滑肌细胞, 减少心肌缺血梗死后瘢痕的大小, 抑制心室重构, 改善心脏局部收缩舒张功能。同时新生细胞能有效地和心脏自身细胞形成偶联, 减少了恶性心律失常的发生, 其治疗效果优于其他组织来源的干细胞。随着技术的不断提高, 通过心内膜活检获得的少量组织既可体外分离扩

增到治疗量的心脏干细胞, 而且心脏干细胞也可以冻存、复苏, 多次应用, 满足临床长期多次治疗的要求。自体心脏干细胞移植到缺血性心脏病心脏中分化成心肌细胞、内皮细胞和平滑肌细胞补充缺血死亡的心脏细胞, 从根本上解决心脏受损后有效心脏功能细胞数量减少的问题, 达到从根本上治疗缺血性心脏病的目的, 同时可明显改善心脏功能, 改善临床症状, 提高生活质量。自体心脏干细胞移植开辟了缺血性心脏病治疗的新篇章, 具有更广阔的临床应用前景。

虽然心脏干细胞自体移植治疗缺血性心脏病大量的动物实验取得了很好的预期结果, I 期临床试验也显示其治疗安全、有效。但是心脏干细胞自体移植治疗缺血性心脏病仍处于初始阶段, 但是还有许多问题急待继续解决。如: 如何更微创地获得用于分离心脏干细胞的心肌组织? 如何更高效的从心肌组织中分离出心脏干细胞? 如何短时期内使心脏干细胞扩增到治疗量? 如何使心脏干细胞移植更安全有效? 如何使更多的心脏干细胞归巢到目标区? 如何提高心脏干细胞移植后的存活、增殖、分化率? 如何更有效地追踪心脏干细胞移植后命运? 心脏干细胞治疗缺血性心脏病机制? 同时, 目前开展的临床试验较少, 观测时间不够长, 缺少多中心大样本量的临床试验等, 这些都需要进一步研究探索。

**作者贡献:** 第一作者和通讯作者构思并设计本综述, 分析并解析数据, 所有作者共同起草, 经通讯作者审校, 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。

**伦理要求:** 无涉及伦理冲突的内容。

**作者声明:** 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

#### 4 参考文献

- [1] Soonpaa MH, Field LJ. Survey of studies examining mammalian cardiomyocyte DNA synthesis. *Circ Res.* 1998; 83(1):15-26.
- [2] Kajstura J, Leri A, Finato N, et al. Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95(15):8801-8805.
- [3] Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;344(23):1750-1757.
- [4] Urbanek K, Torella D, Sheikh F, et al. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(24):8692-8697.
- [5] Urbanek K, Rota M, Cascapera S, et al. Cardiac stem cells possess growth factor-receptor systems that following activation regenerate the infarcted myocardium improving ventricular function and long-term survival. *Circ Res.* 2005; 97(7):663-673.
- [6] Messina E, De Angelis L, Frati G, et al. Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart. *Circ Res.* 2004;95(9):911-921.
- [7] Linke A, Muller P, Nurzynska D, et al. Stem cells in the dog heart are self-renewing, clonogenic, and multipotent and regenerate infarcted myocardium, improving cardiac function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(25):8966-8971.
- [8] Johnston PV, Sasano T, Mills K, et al. Engraftment, and functional benefits of autologous cardiophere-derived differentiation, cells in porcine ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2009;120(12):1075-1083.
- [9] He JQ, Vu DM, Hunt G, et al. Human Cardiac Stem Cells Isolated from Atrial Appendages Stably Express c-kit. *PLoS One.* 2011;6(11):e27719.
- [10] Bollini S, Smart N, Riley PR, et al. Resident cardiac progenitor cells: at the heart of regeneration. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;50(2):296-303.
- [11] Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell.* 2003;1(14):763-776.
- [12] Matsuura K, Nagai T, Nishigaki N, et al. Adult cardiac Sca-1-positive cells differentiate into beating cardiomyocytes. *J Biol Chem.* 2004; 279(12):11384-11391.
- [13] Huang C, Gu H, Yu Q, et al. Sca-1+ Cardiac Stem Cells Mediate Acute Cardioprotection via Paracrine Factor SDF-1 following Myocardial Ischemia/Reperfusion. *PLoS ONE.* 2011; 6(12): e29246.
- [14] Bu L, Jiang X, Martin-Puig S, et al. Human ISL1 heart progenitors generate diverse multipotent cardiovascular cell lineages. *Nature.* 2009;460(7251):113-117.
- [15] Liang SX, Tan TY, Gaudry L, et al. Differentiation and migration of Sca1+/CD31- cardiac side population cells in a murine myocardial ischemic model. *Int J Cardiol.* 2010;138(1):40-49.
- [16] Yamahara K, Fukushima S, Coppens SR, et al. Heterogeneous nature of adult cardiac side population cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;371(4):615-620.
- [17] Carr CA, Stuckey DJ, Tan JJ, et al. Cardiosphere-Derived Cells Improve Function in the Infarcted Rat Heart for at Least 16 Weeks-an MRI Study. *PLoS One.* 2011;6(10):e25669.
- [18] Davis DR, Ruckdeschel Smith R, Marban E, et al. Human cardiopheres are a source of stem cells with cardiomyogenic potential. *Stem Cells.* 2010;28(5):903-904.
- [19] Ott HC, Matthiesen TS, Brechtken J, et al. The adult human heart as a source for stem cells: repair strategies with embryonic-like progenitor cells. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4(1):S27-39.
- [20] Vieira JM, Riley PR. Epicardium-derived cells: a new source of regenerative capacity. *Heart.* 2011;97(1):15-19.

- [21] Urbanek K, Cesselli D, Rota M, et al. Stem cell niches in the adult mouse heart. *PNAS*. 2006;103(24): 9226-9231.
- [22] Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 2009; 324(5923): 98-102.
- [23] Smith RR, Barile L, Cho HC, et al. Regenerative potential of cardiosphere-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens. *Circulation*. 2007;115(7): 896-908.
- [24] D'Amario D, Fiorini C, Campbell PM, et al. Functionally competent cardiac stem cells can be isolated from endomyocardial biopsies of patients with advanced cardiomyopathies. *Circ Res*. 2011; 108(7):857-861.
- [25] 金秋,李一文.心脏原位干细胞修复心肌的研究[J].国际心血管病杂志, 2011, 38(2): 86-88.
- [26] Pouly J, Bruneval P, Mandet C, et al. Cardiac stem cells in the real world. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(3) : 673-678.
- [27] Itzhaki-Alfia A, Leor J, Raanani E, et al. Patient characteristics and cell source determine the number of isolated human cardiac progenitor cells. *Circulation*.2009; 120(25): 2559-2566.
- [28] Mishra R, Vijayan K, Colletti EJ, et al. Characterization and functionality of cardiac progenitor cells in congenital heart patients. *Circulation*. 2011;123(4):364-373.
- [29] Kajstura J, Urbanek K, Rota M, et al. Cardiac stem cells and myocardial disease. *J Mol Cell Cardiol*.2008;45(4):5055-513.
- [30] Hosoda T, Rota M, Kajstura J, et al. Role of stem cells in cardiovascular biology. *J Thromb Haemost*.2011;9(1): 151161.
- [31] Kajstura J, Gurusamy N, Ogorek B, et al. Myocyte Turnover in the Aging Human Heart. *Circ Res*. 2010; 107(11): 1374-1386.
- [32] Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med*. 2002;346(1):5-15.
- [33] van Vliet P, Rocco M, Smits AM, et al. Progenitor cells isolated from the human heart: a potential cell source for regenerative therapy. *Neth Heart J*.2008;16(5):163-169.
- [34] Limana F, Capogrossi MC, Germani A. The epicardium in cardiac repair: From the stem cell view. *Pharmacol Ther*. 2011;129 (1) 82-96.
- [35] Leri A, Kajstura J, Anversa P. Cardiac stem cells and mechanisms of myocardial regeneration. *Physiol Soc*. 2005; 265(4):142-154.
- [36] Arsalan M, Woitek F, Adams V, et al. Distribution of cardiac stem cells in the human heart. *ISRN Cardiol*. 2012; 483407:1-4.
- [37] Kurazumi H, Kubo M, Ohshima M, et al. The Effects of Mechanical Stress on the Growth, Differentiation, and Paracrine Factor Production of Cardiac Stem Cells. *PLoS ONE*. 2011;6 (12) e28890.
- [38] Tang YL, Zhu W, Cheng M, et al. Hypoxic preconditioning enhances the benefit of cardiac progenitor cell therapy for treatment of myocardial infarction by inducing CXCR4 expression. *Circ Res*. 2009;104(10):1209-1216.
- [39] Bolli R, Chugh AR, D'Amario D, et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet*. 2011; 378 (9806):1847-1857.
- [40] Tan JJ, Carr CA, Stuckey DJ, et al. Isolation and Expansion of Cardiosphere-Derived Stem Cells. *Biol Curr Prot Stem Cell Biol*. 2011;16:2C.3.1-2C.3.12.
- [41] Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, et al. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (10): 989-997.
- [42] 陈新云,曾智.干细胞治疗缺血性心脏病的主要问题[J].心血管病学进展, 2010,31(6): 908-909.
- [43] Johnston PV, Sasano T, Mills K, et al. Engraftment, differentiation, and functional benefits of autologous cardiosphere-derived cells in porcine ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 2009; 120 (12):1075-1083.
- [44] 陈振,王联发,周文兵.干细胞移植治疗心脏病进展[J].疑难杂症. 2011, 10(3):236-239.
- [45] Lee ST, White AJ, Matsushita S, et al. Intramyocardial injection of autologous cardiospheres or cardiosphere-derived cells preserves function and minimizes adverse ventricular remodeling in pigs with heart failure post-myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(4):445-465.
- [46] 皮淑芳,王怀祯,李彤,等.干细胞移植与心脏疾病治疗[J].生物工程与临床,2010,14(2):180-183.
- [47] Williams AR, Trachtenberg B, Velazquez DL, et al. Intramyocardial Stem Cell Injection in Patients With Ischemic Cardiomyopathy Functional Recovery and Reverse Remodeling. *Circ Res*. 2011; 108(7):792-796.
- [48] Zakharova L, Mastroeni D, Mutlu N, et al. Transplantation of cardiac progenitor cell sheet onto infarcted heart promotes cardiogenesis and improves function. *Cardiovasc Res*. 2010; 87(1):40-49.
- [49] Li TS, Cheng K, Malliaras K, et al. Expansion of human cardiac stem cells in physiological oxygen improves cell production efficiency and potency for myocardial repair. *Cardiovasc Res*. 2011;89(1):157-165.
- [50] Makkar RR, Smith RR, Cheng K, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet*. 2012;379(9819):895-904.
- [51] Maxeiner H, Krehbiel N, Muller A, et al. New insights into paracrine mechanisms of human cardiac progenitor cells. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(7):730-737.
- [52] Kawaguchi N, Smith AJ, Waring CD, et al. c-kit positive GATA-4 High Rat Cardiac Stem Cells Foster Adult Cardiomyocyte Survival through IGF-1 Paracrine Signalling. *PLoS ONE*.2010; 5(12): e14297.
- [53] Matsuura K, Honda A, Nagai T, et al. Transplantation of cardiac progenitor cells ameliorates cardiac dysfunction after myocardial infarction in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(8): 2204-2217.
- [54] Chimenti I, Smith RR, Li TS, et al. Relative Roles of Direct Regeneration Versus Paracrine Effects of Human Cardiosphere-Derived Cells Transplanted Into Infarcted Mice. *Circ Res* 2010; 106(5):971-80.
- [55] Chimenti I, Smith RR, Leppo MK, et al. Human cardiac progenitor cells secrete paracrine factors in vitro and in vivo. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;44(4):802-803.
- [56] Tang XL, Rokosh G, Sanganalalath SK, et al. Intracoronary administration of cardiac progenitor cells alleviates left ventricular dysfunction in rats with a 30-day-old infarction. *Circulation*. 2010;121(2):293-305.
- [57] Zheng S, Zhou C, Weng Y, et al. Improvements of cardiac electrophysiological stability and ventricular fibrillation threshold in rats with myocardial infarction treated with cardiac stem cells. *Crit Care Med*. 2011;39(5):1082-1088.