

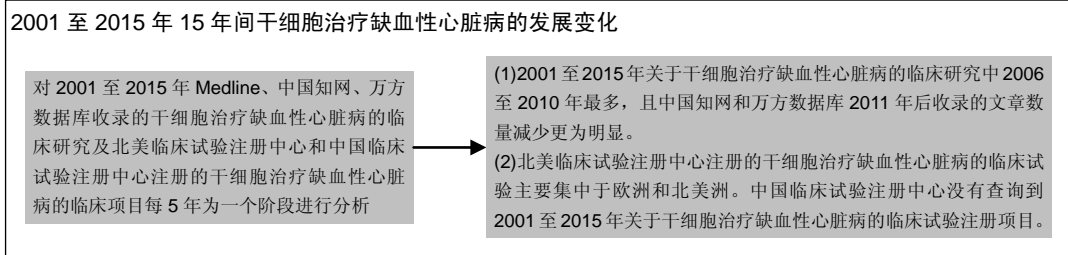
干细胞治疗缺血性心脏病

苗磊, 刘培良(辽宁省金秋医院心血管内科, 辽宁省沈阳市 110016)

引用本文: 苗磊, 刘培良. 干细胞治疗缺血性心脏病[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(6):906-912.

DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2016.06.021 ORCID: 0000-0002-7111-1301 (苗磊)

文章快速阅读:



苗磊, 男, 1974 年生, 汉族, 辽宁省辽阳市人, 2008 年中国医科大学毕业, 硕士, 主任医师, 主要从事心血管内科专业的研究。

通讯作者: 苗磊, 主任医师, 辽宁省金秋医院心血管内科, 辽宁省沈阳市 110016

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:2095-4344
(2016)06-00906-07
稿件接受: 2015-12-07
http://WWW.crter.org

文题释义:

移植细胞改善心脏功能的可能机制: ①移植的细胞在心脏缺血等损伤区以及周围微环境的作用下, 增殖和/或分化为形成心肌细胞和/或心肌样细胞, 增加心脏可收缩物质的成分, 从而改善心脏功能。②移植细胞分泌细胞因子, 进而改善心脏功能, 或表达具有调节细胞功能的肾上腺素能受体等, 从而调节心脏功能。③移植细胞促进宿主心脏缺血等损伤病灶的血管增殖与血管新生, 改善病灶与正常部位血管联系和血液循环, 防治心肌重构, 从而改善心脏功能。④增强宿主心脏的厚度、弹性, 这能减少室壁扩张, 改善心脏的几何构型, 防止梗死区变薄、扩张, 从而改善心脏功能。⑤抑制心肌细胞发生凋亡和/或死亡。⑥充当重组蛋白、生长因子和药物等分子的载体, 诱导宿主心肌分子变构, 实现基因治疗。

缺血性心脏病: 由于冠状循环改变引起冠状血流和心肌需求之间不平衡而导致心肌损害疾病的总称, 是冠状动脉疾病的后遗症, 是心血管疾病死亡的主要原因。

摘要

背景: 干细胞移植对缺血性心脏病患者而言是一种富有前景的治疗策略, 且近年来相关临床研究也已取得重要进展。

目的: 分析 2001 至 2015 年 Medline、中国知网、万方数据库收录的干细胞治疗缺血性心脏病的临床研究及北美临床试验注册中心和中国临床试验注册中心注册的干细胞治疗缺血性心脏病的临床项目的发展趋势。

方法: ①检索关键词: “stem cell transplantation”(干细胞移植), “ischemic heart disease”(缺血性心脏病)。②检索文献时间范围: 2001 至 2015 年, 分为 3 个统计时间段: 2001 至 2005 年, 2006 至 2010 年, 2011 至 2015 年。③检索信息来源: Medline、中国知网、万方数据库及北美临床试验注册中心和中国临床试验注册中心的临床试验项目。

结果与结论: ①在 Medline 数据库: 2001 至 2015 年关于干细胞治疗缺血性心脏病的临床研究的文献共 219 篇, 其中 2006 至 2010 年最多, 而在 2011 至 2015 年时间段出现下降。②中国知网和万方数据库: 2001 至 2015 年收录的关于干细胞治疗缺血性心脏病的临床研究的文献数量变化的整体趋势与 Medline 数据库相似, 且 2011 年后的数量减少更为明显。③北美临床试验注册中心: 在 2001 至 2015 年注册的干细胞治疗缺血性心脏病的临床试验共 63 项, 主要在 2006 至 2015 年注项目较多册, 注册机构主要集中于欧洲和北美洲。④中国临床试验注册中心: 没有查询到 2001 至 2015 年关于干细胞治疗缺血性心脏病的临床试验注册项目, 这可能与国内相关管理较为严格有关。

关键词:

干细胞; 移植; 缺血性心脏病; 心肌梗死; 心肌缺血; 文献分析

主题词:

干细胞移植; 心肌缺血; 组织工程

Miao Lei, Master, Chief physician, Department of Cardiology, Liaoning Jinqiu Hospital, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Corresponding author: Miao Lei, Department of Cardiology, Liaoning Jinqiu Hospital, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Stem cell therapy for ischemic heart disease

Miao Lei, Liu Pei-liang (Department of Cardiology, Liaoning Jinqiu Hospital, Shenyang 110016, Liaoning Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Stem cell transplantation is a promising strategy for treatment of ischemic heart diseases, which has obtained great achievements in recent years.

OBJECTIVE: To analyze the clinical trends of stem cell therapy for ischemic heart diseases reported from 2001 to 2015 in Medline, CNKI, Wanfang, ClinicalTrials.gov and Chinese Clinical Trial Register.

METHODS: The relevant articles addressing stem cell therapy for ischemic heart diseases were retrieved using the keywords of "stem cell transplantation" and "ischemic heart disease" in Chinese and English in Medline, CNKI, Wanfang, ClinicalTrials.gov and Chinese Clinical Trial Register followed by statistical analysis. The retrieval time was from 2001 to 2015, including 2001–2005, 2006–2010 and 2011–2015.

RESULTS AND CONCLUSION: In Medline database, there were 219 clinical studies about stem cell therapy for ischemic heart disease published from 2001 to 2015, and the number of retrieved articles was most from 2006 to 2010, and decreased from 2011 to 2015. In CNKI and Wanfang databases, the number of relevant articles which had a similar trend with that in the Medline database decreased remarkably after 2011. In ClinicalTrials.gov, there were 63 clinical trials about stem cell therapy for ischemic heart disease, most of which were registered from 2006 to 2015 and came from Europe and North America. In Chinese Clinical Trial Register, there was no clinical trial about stem cell therapy for ischemic heart disease, which may result from the strict management in China.

Subject headings: Stem Cell Transplantation; Myocardial Ischemia; Tissue Engineering.

Cite this article: Miao L, Liu PL. Stem cell therapy for ischemic heart disease. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2016;20(6):906-912.

0 引言 Introduction

缺血性心脏病的定义是指由于冠脉循环狭窄或堵塞引起心脏氧供与氧需的失衡, 并由此导致心肌细胞的缺失及心肌瘢痕形成, 最终致心室功能衰竭的一类疾病, 主要表现为心脏增大、心力衰竭和心律失常^[1-2]。由于成熟心肌缺乏有效的再生能力, 一旦心肌发生缺血性损伤, 会引起能量代谢障碍, 伴发急性慢性炎症反应, 病变血管远端大量心肌细胞死亡, 成纤维细胞增生, 导致瘢痕组织形成, 发生心室重塑, 心功能下降, 最终导致充血性心力衰竭^[3]。由于成体心肌细胞缺乏再生能力^[4-5], 虽然血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体阻断剂、 β -受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂等对该病理过程有一定的阻断或逆转作用, 但仍不能防止最终心力衰竭的发生^[6-7]。因此对大部分病程终末期患者来说, 心脏移植是其惟一选择, 但供体缺乏、长期使用免疫抑制剂的不良反应、预后的不确定性以及费用高昂等原因限制了心脏移植的大规模开展^[8]。

与骨髓、肝、皮肤、肠等具有再生能力的器官相比, 一般认为心脏缺乏自我更新和分化的干细胞池, 并且心肌细胞不能分裂。尽管这种传统的观点目前受到挑战^[9-11]。但由于缺乏有效的激活心脏干细

胞或/和恢复足够多的循环干细胞的分子信号而不能适应心脏大面积损伤或长期动脉硬化、心肌缺血修复所需。但研究显示异源细胞移植后会出现强烈的免疫排除反应, 而人胎心心肌细胞虽能有效改善缺血症状, 但其伦理问题和难以获得足够修复大面积损伤可移植的心肌细胞也使其应用受到很大限制。体外研究显示干细胞分化的心肌样细胞, 具有肌管样结构且同步跳动, 还存在典型的肌小节等心肌样超微结构, 同时可表达多种心肌收缩蛋白、显示窦房结样及心室细胞样动作电位等心肌特性^[12]。因此干细胞移植对缺血性心脏病患者而言是一种富有前景的治疗策略。有动物实验显示, 经冠脉内或心肌内注入间充质干细胞, 可在心肌微环境诱导下向心肌细胞分化^[13-18]。且移植的干细胞除具有分化为心肌组织细胞和新生血管外, 还能产生大量生物活性因子, 包括血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子、促肝细胞生长素、胰岛素样生长因子等, 这些旁分泌因子具有抗炎、抗凋亡、减轻纤维化、促进新生血管生成、调节机体免疫、减轻心脏负荷等作用, 可帮助修复受损组织并改善心脏功能^[19-28]。目前已证实缺血性心脏病动物模型移植胚胎干细胞、骨髓间充质干细胞、造血干细胞、内皮干细胞等后, 心脏功能出现不同程度地

改善。在2001年时Strauer等^[29]首次将自体干细胞用于临床缺血性心脏病的治疗,且患者缺血损伤明显改善,这是临床上第一次比较完整地证实经冠状动脉内移植自体骨髓细胞是安全可行的。且干细胞治疗缺血性心脏病的研究已显示出巨大的潜力,而近年进行的相关临床研究也已取得重要进展。因此作者拟对Medline、中国知网、万方数据库及北美临床试验注册中心和中国临床试验注册中心2001至2015年15年间收录的干细胞治疗缺血性心脏病的发展趋势进行分析。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 对Medline数据库的数据分析 第一作者于2016-01-05对2001至2015年Medline数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)、中国知网(<http://www.cnki.net/>)、万方数据库(<http://www.wanfangdata.com.cn/>)收录的文献进行计算机检索,检索主题为stem cell transplantation, ischemic heart disease, myocardial infarction, myocardial ischemia, 干细胞移植,缺血性心脏病,心肌梗死,心肌缺血。

纳入标准: ①干细胞治疗缺血性心脏病的临床研究。②发表时间为2001至2015年。③包括完整的摘要。

排除标准: ①非临床研究。②未正式出版的文章。

分析方法: 每5年作为一个阶段,分析干细胞治疗缺血性心脏病研究的数量变化,并应用Excel软件绘制结果图片。

1.2 对来自北美临床试验注册中心(Clinicaltrials.gov)和中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn/>)的数据分析

检索数据时间范围: 2001至2015年,分为3个统计时间段2001至2005年、2006至2010年以及2011至2015年。

检索关键词: “stem cell transplantation”, “ischemic heart disease”, “myocardial infarction”, “myocardial ischemia”, “干细胞移植”, “缺血性心脏病”, “心肌梗死”, “心肌缺血”。

纳入标准: 已注册的干细胞治疗缺血性心脏病的临床试验注册项目,包括实验前尚未招募或登记受试者的项目,招募受试者中的项目,试验在进行中尚未招募受试者的项目,研究已按计划完成暂停招募受试者的项目,研究已经终止的项目。

排除标准: ①单纯干细胞或缺血性心脏病的临床注册试验。②尚未完成注册的项目。③不能确定支架类型的研究。

2 结果 Results

2.1 国际数据库2001至2015年收录干细胞治疗缺血性心脏病文献分析 2001至2015年Medline数据库收录关于冠状动脉支架治疗心肌梗死研究的临床文献共219篇,其中2001至2005年为25篇,2006至2010年增长至105篇,2011至2015年明显下降至89篇(图1)。

中国知网在2001至2015年共收录129篇关于干细胞治疗缺血性心脏病的临床研究,其中2001至2005年为16篇,2006至2010年增长至76篇,2011至2015年明显下降至37篇(图2)。

2.2 国内数据库2001至2015年收录的干细胞治疗缺血性心脏病的文献分析 万方数据库在2001至2015年共收录关于干细胞治疗缺血性心脏病的临床研究比中国知网略少,为114篇,其中2001至2005年为14篇,2006至2010年增长至65篇,2011至2015年明显下降至35篇(图3)。万方数据库收录的关于干细胞治疗缺血性心脏病的临床研究的数量变化的整体趋势与中国知网相同。与Medline数据库相比,中国知网和万方数据库中2011年后的数量减少更为明显。

2.3 北美临床试验注册中心2001至2015年干细胞治疗缺血性心脏病临床试验注册情况分析 2001至2015年在北美临床试验注册中心注册的干细胞治疗缺血性心脏病的临床试验共63项,其中观察性试验26项,干预性试验37项;在2001至2005年为6项,2006至2010年为31篇,2011至2015年为26项。研究主要集中于欧洲和北美洲,占全球干细胞治疗缺血性心脏病的临床试验的2/3。美国为参与干细胞治疗缺血性心脏病临床试验注册项目最多的国家,而中国在2006至2010年和2011至2015年分别参与3和4项干细胞治疗缺血性心脏病临床试验(图4,表1)。

2.4 中国临床试验注册中心注册的干细胞治疗缺血性心脏病的数据分析 在中国临床试验注册中心没有查询到2001至2015年关于干细胞治疗缺血性心脏病的临床试验注册项目,这可能与国内相关研究管理较为严格有关,且由于在2012年1月6日卫生部下发了《关于开展干细胞临床研究和应用自查自纠工作的通知》要求停止在2012年7月1日前在治疗和临床试验中试用任何未经批准使用的干细胞,并停止接受新的干细

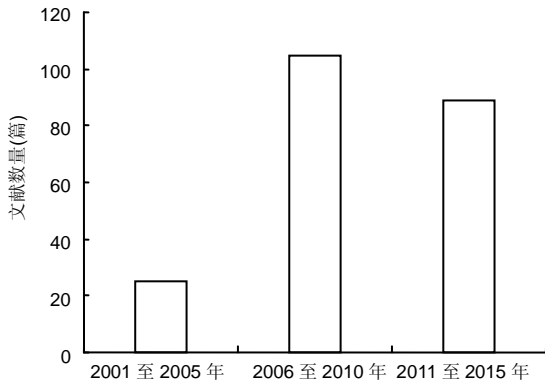


图1 Medline数据库 2001至2015年收录关于干细胞治疗缺血性心脏病临床研究的文献数量

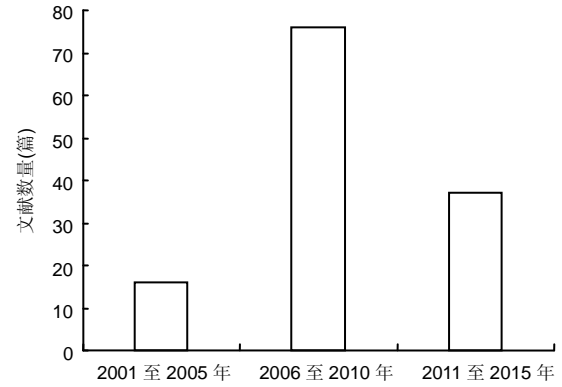


图2 中国知网2001至2015年收录关于干细胞治疗缺血性心脏病临床研究的文献数量

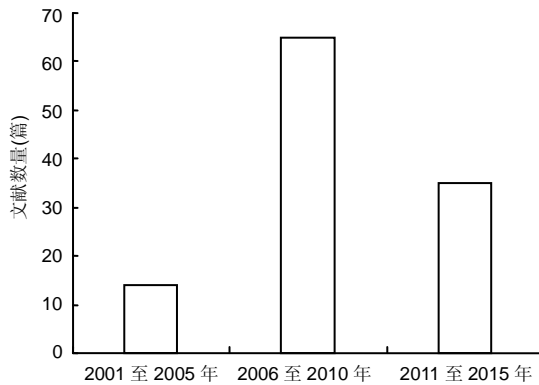


图3 万方数据库2001至2015年收录关于干细胞治疗缺血性心脏病临床研究的文献数量

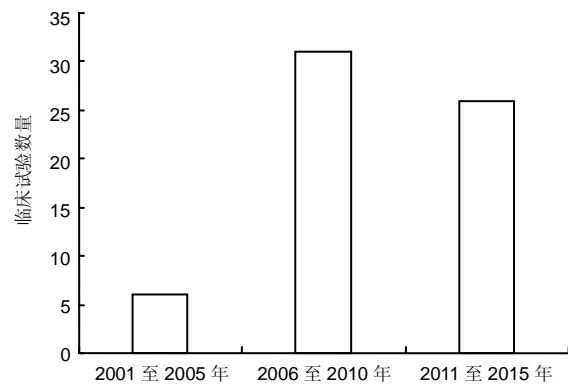


图4 在2001至2015年北美临床试验注册的干细胞治疗缺血性心脏病临床试验项目数量

表1 北美临床试验注册干细胞治疗缺血性心脏病临床试验项目的地区分布

地区	2001至2005年	2006至2010年	2011至2015年
东亚	1	5	6
日本	1	1	1
中国	0	3	4
欧洲	2	10	7
中东	0	0	2
北美洲	3	11	9
加拿大	0	1	0
墨西哥	0	1	0
哥美国	3	9	9
北亚	0	1	2
南美洲	0	2	1

胞项目申请。但在2015年7月20日国家卫生计生委与食品药品监管总局又共同组织制定了《干细胞临床研究管理办法(试行)》。相信未来国内将会出现更多有关干细胞治疗缺血性心脏病的规范的临床研究。

2.5 干细胞治疗缺血性心脏病的优秀临床研究介绍

在2001至2015年间国内外出现多种类型干细胞治疗

缺血性心脏病的临床试验(表2)。

3 讨论 Discussion

在Medline数据库、中国知网和万方数据库中2001至2015年关于干细胞治疗缺血性心脏病的临床研究中2006至2010年时间段数量最多,而在2011至2015年时间段出现下降,且中国知网和万方数据库2011年后的数量减少更为明显。而2001至2015年在北美临床试验注册中心注册的干细胞治疗缺血性心脏病的临床试验,也主要于2006至2015年,研究主要集中于欧洲和北美洲。2001至2015年没有在中国临床试验注册中心注册的干细胞治疗缺血性心脏病的临床试验注册项目。

干细胞移植用于缺血性心脏病的治疗目前已由动物前期实验研究进入了II期临床应用研究,多数研究结果得出干细胞具有改善缺血性心脏病心脏功能作用,但相关具体机制并不完全清楚,还有许多问题需要解决。目前干细胞治疗缺血性心脏病的临床实验纳入的患者数量偏少,且多数研究缺乏对照及长期随访结果,因此需要大规模多中心完全随机对照试验进一

表 2 多种类型干细胞治疗缺血性心脏病的临床研究

作者	干细胞类型	患者数量	评价指标	结果	结论
孙梅等 ^[30]	外周血干细胞	1	超声心动图	冠状动脉干细胞移植后第 1 天胸闷气喘即好转, 至第 5 天消失, 能轻微活动, 能平卧休息, 第 7 天超声心动图提示左心房内径变小, 左心室也较前缩小	自体外周血干细胞移植治疗缺血性疾病, 是一种简单、安全、有效的方法
张瑞成等 ^[31]	骨髓间充质干细胞	26	超声心动图、SF-36 健康量表、血浆脑钠素水平及不良反应	移植 12 周后, 患者心绞痛发作次数明显减少, 心功能提高 1 或 2 级, 生活质量明显改善; 左心室收缩末直径缩短, 心脏收缩速度、射血分数及心排量提高; 血浆脑钠素水平显著下降; 患者无死亡、低心排综合征、新的心肌损害及严重的心律失常	经皮冠状动脉内途径自体骨髓间充质干细胞移植治疗缺血性心力衰竭安全、有效、可行
廖德祥等 ^[32]	骨髓干细胞	21	左室射血分数、左室舒张末内径、24 h 动态心电图、临床心功能分级、不良事件和副反应	骨髓干细胞移植 6 个月后缺血性心脏病患者左室射血分数大于移植前, 左室舒张末内径小于移植前, 患者未出现新的心律失常类型, 亦无恶性心律失常增多, 心功能 III、IV 级患者数量减少。移植术中、术后均无支架内狭窄患者及死亡病例	经皮腔冠状动脉内移植骨髓干细胞治疗缺血性心脏病可行, 术后能提高左室射血分数, 心功能改善
王磊等 ^[33]	外周血干细胞	16	超声心动图	移植后 1 周, 患者左心室射血分数提高, 心功能改善	外周血干细胞是能够治疗缺血性心脏病等疾病的有效方法之一
刘平等 ^[34]	骨髓干细胞	30	超声心动图、单光子放射计算机断层显像术	移植后 6 个月后患者左室射血分数增加, 左室舒张末内径缩小, 心肌灌注缺损指数降低	经皮腔冠状动脉内移植骨髓干细胞治疗缺血性心脏病可行, 且能够有效提高左室射血分数, 并改善心肌缺血
张瑞成等 ^[35]	骨髓间充质干细胞	26	超声心动图、不良事件	骨髓间充质干细胞移植 3 个月后, 患者心绞痛发作次数明显减少, 心功能提高 I 或 II 级, 生活质量明显改善, 左心室收缩末直径缩短, 心脏收缩速度、射血分数及心排量均明显提高, 且未发生低心排综合征、新的心肌缺血及恶性心律失常等不良反应	经皮冠状动脉内途径自体骨髓间充质干细胞治疗冠心病并心力衰竭是安全、有效、可行的, 且近期疗效与冠状动脉内支架置入接近
张明等 ^[36]	外周血干细胞	35	超声心动图	移植后 6 个月, 患者左室收缩末容积、室壁节段性运动积分指数均下降, 左室射血分数升高	经皮腔冠状动脉移植自体外周血干细胞治疗急性心肌梗死, 可在近期有效地减少心肌梗死缺血面积, 减轻左室重构, 改善心功能
刘盛等 ^[37]	骨髓干细胞	9	磁共振成像、不良事件	晚期冠心病陈旧性心肌梗死患者左心室射血分数明显提高, 左心室壁增厚率增大, 治疗早期无不良反应	冠状动脉旁路移植同期自体骨髓单个核细胞经桥血管心肌内移植是安全的
Chugh 等 ^[38]	心脏干细胞	20	心脏磁共振	心脏干细胞移植可改善左心室功能, 减少梗死面积	心脏干细胞移植是治疗缺血性心脏病的有效方法
张晓霞等 ^[29]	脐带华通胶间充质干细胞	15	心电图、SF-36 健康量表	治疗后 3 及 6 个月缺血性心脏病患者左室舒张末容量和左室收缩末容量显著减小, 左室射血分数显著提高, SF-36 健康量表评分显著提高, 且随着时间的延长而增加	冠脉内移植脐带华通胶间充质干细胞可改善缺血性心脏病患者心功能, 是一种安全有效的治疗选择
杨华强等 ^[40]	脐血干细胞	26	超声心动图、SF-36 健康量表、临床症状及不良反应	脐血干细胞治疗后 1 周, 患者的临床症状明显改善, 术后 3 及 6 个月左室舒张末容量和左室收缩末容量均较术前显著减小, 左室射血分数较术前显著提高, SF-36 健康量表评分显著提高, 治疗中及术后随访 6 个月未观察到与治疗相关的不良反应	脐血干细胞经冠状动脉介入治疗缺血性心脏病, 短期内可以改善患者的临床症状和心功能, 是一种安全有效的治疗选择
李卫东等 ^[41]	脐血干细胞	65	超声心电图、SF-36 健康量表	治疗 3 个月后患者, 左室舒张末容量和右室舒张末容量减小、左室射血分数提高, 且身体功能、运动限制和总体健康评分明显增加	应用脐血干细胞移植治疗缺血性心脏病效果好, 能显著改善心功能, 提高生活质量, 且安全性良好, 值得临床推广
Gao 等 ^[42]	脐带间充质干细胞	58	二维超声心动图、正电子发射计算机断层显像、单光子发射计算机断层成像	脐带间充质干细胞移植 4 个月后患者梗死区域存活心肌增加、血流灌注加大, 左室射血分数升高, 左室舒张末容量和左室收缩末容量显著减小	经冠状动脉途径输送脐带间充质干细胞治疗心肌梗死患者是安全的
Golpanian 等 ^[43]	间充质干细胞	19	6 min 行走距离、明尼苏达心功能不全生命质量量表	间充质干细胞经心内膜注射 1 年后, 缺血性心脏病患者 6 min 行走距离增加、明尼苏达心功能不全生命质量量表评分上升, 心肌梗死体积缩小	间充质干细胞经心内膜注射能有效改善缺血性心脏病患者心脏功能

步评价干细胞治疗缺血性心脏病的效果和风险。目前国内也对外对干细胞治疗缺血性心脏病的最佳移植细胞源、最佳移植时机、最佳移植途径等进行不断深入的探索, 为未来的临床应用提高更多更有效的信息。但是随着分子生物学、细胞生物学及生物工程学研究的飞速发展, 这一新兴的治疗手段将会日趋成熟和安全有效。

作者贡献: 两位作者共同进行文献检索及实验设计, 并进行分析及成文。

利益冲突: 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

伦理问题: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 本刊实行双盲外审制度, 文章经国内小同行外审专家审核, 符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 文章第一作者对研究和撰写的论文中出现的不良行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁, 可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

4 参考文献 References

- [1] Effat MA. Pathophysiology of ischemic heart disease: an overview. AACN Clin Issues. 1995;6(3):369-374.
- [2] Wong ND. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. Nat Rev Cardiol. 2014;11(5):276-289.
- [3] Reinhardt D, Sigusch HH, Hensse J, et al. Cardiac remodelling in end stage heart failure: upregulation of matrix metalloproteinase (MMP) irrespective of the underlying disease, and evidence for a direct inhibitory effect of ACE inhibitors on MMP. Heart. 2002;88(5):525-530.
- [4] Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. New Engl J Med. 2001;344(23):1750-1757.
- [5] Müller P, Pfeiffer P, Koglin J, et al. Cardiomyocytes of noncardiac origin in myocardial biopsies of human transplanted hearts. Circulation. 2002;106(1):31-35.
- [6] Kirichenko LL, Iarygina MA, Korolev AP, et al. Assessment of effects of angiotensin converting enzyme inhibitor perindopril on function of endothelium of arterial vessels in patients with ischemic heart disease and hypertension. Kardiologiia. 2004; 44(10):54-56.
- [7] Asakura M, Yamamoto H, Asai K, et al. Rationale and Design of the Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Multicenter Trial on Efficacy of Early Initiation of Eplerenone Treatment in Patients with Acute Heart Failure (EARLIER). Cardiovasc Drugs Ther. 2015;29(2):179-185.
- [8] Chang CY, Tsai CS, Peng YJ, et al. Large B-cell lymphoma mimicking ischemic heart disease demonstrated by F-18 fluorodeoxyglucose PET/CT in a heart transplant patient. J. Nucl. Cardiol. 2007;14(5):754-757.
- [9] Ellison Georgina m, Vicinanza C, Smith Andrew j, et al. Adult c-kit(pos) cardiac stem cells are necessary and sufficient for functional cardiac regeneration and repair. Cell. 2013;154(4):827-842.
- [10] Nadal-Ginard B, Ellison GM, Torella D. The cardiac stem cell compartment is indispensable for myocardial cell homeostasis, repair and regeneration in the adult. Stem Cell Research. 2014;13(3 Pt B):615-630.
- [11] Ellison GM, Nadal-Ginard B, Torella D. Optimizing cardiac repair and regeneration through activation of the endogenous cardiac stem cell compartment. J Cardiovasc Transl Res. 2012;5(5):667-677.
- [12] Zhao P, Ise H, Hongo M, et al. Human amniotic mesenchymal cells have some characteristics of cardiomyocytes. Transplantation. 2005;79(5):528-535.
- [13] Hattan N, Kawaguchi H, Ando K, et al. Purified cardiomyocytes from bone marrow mesenchymal stem cells produce stable intracardiac grafts in mice. Cardiovasc Res. 2005;65(2):334-344.
- [14] Tomita Y, Makino S, Hakuno D, et al. Application of mesenchymal stem cell-derived cardiomyocytes as bio-pacemakers: current status and problems to be solved. Med Biol Eng Comput. 2007;45(2):209-220.
- [15] Zhang F, Pasumarthi KB. Embryonic stem cell transplantation: promise and progress in the treatment of heart disease. BioDrugs. 2008;22(6):361-374.
- [16] Fukuda K. Progress in myocardial regeneration and cell transplantation. Circ J. 2005;69(12):1431-1446.
- [17] Fukuda K, Fujita J. Mesenchymal, but not hematopoietic, stem cells can be mobilized and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction in mice. Kidney Int. 2005;68(5):1940-1943.
- [18] Fukuda K. Application of mesenchymal stem cells for the regeneration of cardiomyocyte and its use for cell transplantation therapy. Hum Cell. 2003;16(3):83-94.
- [19] Ghadge SK, Mühlstedt S, Ozcelik C, et al. SDF-1 α as a therapeutic stem cell homing factor in myocardial infarction. Pharmacol Ther. 2011;129(1):97-108.

- [20] Maslov LN, Podoksenov IuK, Portnichenko AG, et al. Hypoxic preconditioning of stem cells as a new approach to increase the efficacy of cell therapy for myocardial infarction. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2013;(12):16-25.
- [21] Jaerve A, Schira J, Müller HW. Concise review: the potential of stromal cell-derived factor 1 and its receptors to promote stem cell functions in spinal cord repair. *Stem Cells Transl Med*. 2012;1(10):732-739.
- [22] Marquez-Curtis LA, Janowska-Wieczorek A. Enhancing the migration ability of mesenchymal stromal cells by targeting the SDF-1/CXCR4 axis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:561098.
- [23] Burlacu A. Tracking the mesenchymal stem cell fate after transplantation into the infarcted myocardium. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2013 Jul;8(4):284-291.
- [24] Wang Y, Luther K. Genetically manipulated progenitor/stem cells restore function to the infarcted heart via the SDF-1 α /CXCR4 signaling pathway. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2012;111:265-284.
- [25] Kwon SM, Lee YK, Yokoyama A, et al. Differential activity of bone marrow hematopoietic stem cell subpopulations for EPC development and ischemic neovascularization. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51(3):308-317.
- [26] Zisa D, Shabbir A, Suzuki G, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) as a key therapeutic trophic factor in bone marrow mesenchymal stem cell-mediated cardiac repair. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2009;390(3):834-838.
- [27] 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 1):S247-254.
- [28] 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.
- [29] Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001;126(34-35):932-938.
- [30] 孙梅,顾健,孙爱红,等.自体外周血干细胞移植治疗糖尿病性下肢动脉闭塞症及缺血性心脏病[J].*血栓与止血学*, 2006,12(6):259-261.
- [31] 张瑞成,法宪恩,董念国,等.经皮冠状动脉自体骨髓间充质干细胞移植治疗缺血性心力衰竭26例[J].*山东医药*, 2006,46(23):58-59.
- [32] 廖德祥,彭枝柳,刘平,等.自体骨髓干细胞移植治疗缺血性心脏病心力衰竭患者近期心功能变化:6个月21例随访[J].*中国组织工程研究与临床康复*, 2007,11(11):2187-2189.
- [33] 王磊,顾健,顾翔,等. APBSCT治疗缺血性心脏病等临床研究[J].*血栓与止血学*, 2007,13(5):206-208.
- [34] 刘平,曾建平,黄河,等.自体骨髓干细胞移植治疗缺血性心脏病的临床研究[J].*中国医刊*, 2007,42(6):43-44.
- [35] 张瑞成,法宪恩,董念国,等.骨髓干细胞移植与冠状动脉腔内支架置入术治疗冠心病疗效对比[J].*临床心血管病杂志*, 2007,23(1):40-42.
- [36] 张明,李占全,金元哲,等.自体外周血干细胞经冠状动脉移植治疗急性心肌梗死:近期疗效随访[J].*中国组织工程研究与临床康复*, 2007,11(20):3944-3947.
- [37] 刘盛,胡盛寿,宋云虎,等.冠状动脉旁路移植术同期自体骨髓干细胞移植治疗晚期缺血性心脏病临床研究的早期结果[J].*中国循环杂志*, 2009,24(4):300-303.
- [38] Chugh AR, Beache G, Loughran JH, et al. Administration of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the SCIPIO trial: surgical aspects and interim analysis of myocardial function and viability by magnetic resonance. *Circulation*. 2012;126(11 Suppl 1):S54-S64.
- [39] 张晓霞,王晓曦,段海峰,等.脐带华通胶间充质干细胞治疗缺血性心脏病临床疗效观察[J].*军医进修学院学报*, 2013,34(5):431-434.
- [40] 杨华强,李红,李玉玲,等.脐血干细胞移植治疗缺血性心脏病的临床研究[J].*疑难病杂志*, 2014,13(4):361-364.
- [41] 李卫东,王玉兵,陈丽,等.脐血干细胞移植治疗缺血性心脏病的临床疗效及安全性分析[J].*现代生物医学进展*, 2015,15(24):4677-4679.
- [42] Gao LR, Chen Y, Zhang NK, et al. Intracoronary infusion of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells in acute myocardial infarction: double-blind, randomized controlled trial. *BMC Med*. 2015;13:162.
- [43] Golpanian S, El-Khorazaty J, Mendizabal A, et al. Effect of aging on human mesenchymal stem cell therapy in ischemic cardiomyopathy patients. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(2):125-132.