

# C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞在心肌修复中的作用

龚剑萍 综述 刘剑 审校

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

**【摘要】** 终末期冠心病是因大量心肌细胞丧失功能而致不可逆性损害, 以心力衰竭为主要表现的临床综合征。自发现 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞可分化为心肌细胞后, 移植 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞促进心肌的修复便成为基础和临床研究的热点之一。尽管还有诸多问题尚待解决, 但这为终末期心肌修复的研究带来新的方向。现就 C-Kit 受体及配体、C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞及其在心肌修复中的作用、局限性做一综述。

**【关键词】** C-Kit 受体; 心脏干细胞; 心肌修复

**【中图分类号】** R542.2

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.01.016

## Action of C-Kit<sup>+</sup> Cardiac Stem Cells in Myocardial Repairment

GONG Jianping, LIU Jian

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**【Abstract】** End-stage coronary heart disease is caused by the loss of function of myocardial cells in large quantities resulting in direct irreversible damage and manifested into heart failure. As C-Kit<sup>+</sup> cardiac stem cells (C-Kit<sup>+</sup> CSCs) have been reported to differentiate into myocardial cells, the basic and clinical research has focused on transplanting C-Kit<sup>+</sup> CSCs to the myocardial lesions to promote the repair of myocardial cell. Although many problems remain unsolved, this focus has developed a new direction in the research of cardiac treatment. In this paper, we reviewed the C-Kit receptor and its ligand, C-Kit<sup>+</sup> CSCs and their actions in myocardial repair as well as relevant limitations.

**【Key words】** C-Kit receptor; Cardiac stem cells; Myocardial repairment

冠心病是一类因冠状动脉粥样硬化, 使血管腔狭窄或阻塞, 和因冠状动脉功能性改变(痉挛), 导致心肌缺血缺氧坏死而引起的心脏病, 以心绞痛和心肌梗死最为常见, 严重危害人类健康, 位居中国致死疾病的前三位。目前临床常见的用于治疗冠心病的方法包括: 药物治疗、介入治疗、冠状动脉旁路移植手术等, 但均无法逆转心肌缺血缺氧这一病理过程。

自 2003 年心脏干细胞被报道以来, 相关的研究迅速成为热点。根据表面标志物, 心脏干细胞可分为 C-Kit<sup>+</sup> 细胞、Scal-1<sup>+</sup> 细胞等几种类型。C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞可定向分化为心肌细胞、内皮细胞和平滑肌细胞, 提示其在冠心病治疗中修复缺血缺氧心肌的巨大潜能。大量的相关实验证据表明, 心肌细胞具有可再生性, 这为临床上使用 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞治疗心脏病、修复心肌提供新思路。

### 1 C-Kit 受体

C-Kit 受体是由位于 4q11-12 染色体上的 C-Kit 基

因(在哺乳动物细胞内发现的 12-15Kb 大小的一段保守序列)编码, 约含 975 个氨基酸、分子量 109kD ( $\approx 10.9 \times 10^4$ ) 的一类在多能干细胞表面表达的 III 型跨膜蛋白酪氨酸激酶受体蛋白, 又称干细胞因子(stem cell factor, SCF)受体、肥大细胞因子受体, 也即 CD117。C-Kit 受体由膜外区、跨膜区和胞内区 3 部分组成。其中, 膜外区由 cDNA 的 1-9 号外显子编码表达的 5 个免疫球蛋白区域组成, D1-D3 区域为 C-Kit 受体在配体驱动下与配体发生二聚体化形成复合物的关键部位, D4、D5 区域则影响复合物之间的通讯。C-Kit 受体与配体形成复合物后, 内源性酪氨酸激酶被激活, 受体发生自身酪氨酸残基磷酸化, 导致细胞内结构域形成一个信号复合物, 而磷酸化的酪氨酸部位又可作为新的结合位点, 激活 10~20 种不同的细胞内信号蛋白, 再次形成新的胞内复合物后, 激活信号传导通路下游的各种蛋白靶分子的级联放大反应, 从而产生一系列生物学效应<sup>[1]</sup>。

C-Kit 受体与配体结合后,可通过多条信号通路和串道反应,以及诸多旁分泌或自分泌过程,影响心脏干细胞的迁移、增殖、分化,参与心肌修复。其中,最为重要的有 PI3K 通路、JAK-STAT 通路、P38MAPK 通路、Smads 通路、Ras-Erk 通路、SFK 通路、磷脂酶 C $\gamma$  通路等。如下所述:(1) 基质细胞衍生因子-1 $\alpha$  (stromal cell-derived factor, SDF-1 $\alpha$ ) 或趋化因子受体-4 (chemokine receptor-4, CXCR4) 信号轴,可上调 C-Kit 受体在心脏干细胞上的表达,同时可激活 MAPKp42 /44-ELK-1、PI3K/PLC- $\gamma$ -AK/FAK/NF- $\kappa$ B、JAK-STAT 等多条下游途径,促进 C-Kit $^{+}$  心脏干细胞迁移至病变心肌。当使用抑制剂 AMD3100 和 LY294002 抑制 SDF-1 $\alpha$  并减少 CXCR4 的表达后,C-Kit $^{+}$  心脏干细胞的迁移可被抑制,从另一方面证实了 C-Kit $^{+}$  心脏干细胞的迁移、归巢是存在的,具体机制不清楚<sup>[1-3]</sup>。(2) 当 C-Kit $^{+}$  心脏干细胞迁移至病灶后,C-Kit 受体可与相关细胞因子或物质结合如骨形态发生蛋白,激活 Smads 和 P38MARK 两条通路并促进通路间的串道反应,作用于细胞核内转录途径中的辅助因子或转录因子,刺激基因表达,促进心脏干细胞分化为心肌细胞<sup>[4-7]</sup>。(3) 体外培养的 C-Kit $^{+}$  心脏干细胞可分化为心肌细胞和血管,为心肌再生作用提供事实依据<sup>[8]</sup>。(4) 体外诱导人心脏干细胞表达 C-Kit 受体后再进行培养,发现 C-Kit $^{+}$  心脏干细胞不仅可分化为功能性心肌细胞,还可分化为血管内皮细胞和平滑肌细胞,促进心肌修复<sup>[9]</sup>。

## 2 C-Kit 受体的配体 SCF

SCF 是 C-Kit 受体发挥其生物学功能最为重要的配体。SCF 最初是在鼠类身上发现的,由 10 号染色体上 SI 基因编码,含有 220 个氨基酸,在哺乳动物中具有高度同源性。而人 SCF 是由 12q22-24 基因编码的包含信号肽、胞外区和胞浆区三部分的糖蛋白。其中,胞外区是两个 SCF 单体的相互作用形成二聚体的区域,由 4 个反向平行的螺旋束折叠形成的短链构成。而在每个 SCF 单体的尾部,有一疏水性的裂缝和带电荷的区域,是与 C-Kit 受体形成复合体的重要部位。SCF 与 C-Kit 受体形成复合体后,可促使酪氨酸激酶自磷酸化并募集信号蛋白质,促进底物磷酸化,激活多条下游信号通路。

SCF 与 C-Kit 受体形成二聚体复合物后,可通过激活多条信号通路或旁分泌作用,如通过 P38MARK 信号通路介导心肌干细胞和自然杀伤细胞的活化,在心肌梗死后心肌修复过程中起到促进 C-Kit $^{+}$  心脏干细胞迁移、增殖和分化,动员血管形成和强化免疫防御的作用,从而促进心脏功能的恢复。早前的研究显示,在心肌病变部位的 SCF 表达(包括相关蛋白及 mRNA 水平)和心脏干细胞数量呈同比升高,若同时

干扰 SCF 与 C-Kit 受体的二聚化或使用选择性抑制剂如 SB203580 抑制 SCF 与心脏干细胞数量同比升高这一效应,可影响心脏干细胞的迁移数量<sup>[10]</sup>。将 SCF 基因导入小鼠心肌梗死模型中,发现 SCF 局部浓度可较对照组明显增高,而高浓度的 SCF 与促进心肌干细胞迁移至梗死灶、心脏干细胞增殖及分化,减少瘢痕纤维化及梗死灶面积,改善心功能和愈合密切相关<sup>[11]</sup>,从基因层面进一步证实 SCF 可促进心肌修复。上述研究证实,SCF 介导了 C-Kit $^{+}$  心脏干细胞的活化、迁移和心肌修复过程。

## 3 C-Kit $^{+}$ 心脏干细胞

传统观念认为,心脏是终末分化的器官而心肌细胞是一种终末分化的细胞。但是,研究人员从心脏中发现并分离出来一定数量的心脏干细胞,是一类具有分化为心肌细胞、平滑肌细胞和内皮细胞潜能的、具备增殖能力的、定位于心脏的干细胞或在特殊微环境下迁徙至心脏的多潜能干细胞。根据细胞表面标志物的不同,可将心脏干细胞分为不同的类型。其中,细胞表面标志物 C-Kit 受体表达阳性的心脏干细胞(C-Kit $^{+}$  心脏干细胞)是心脏组织中最主要的心脏干细胞,在修复损伤心肌中起重要作用。C-Kit $^{+}$  心脏干细胞主要有以下三类<sup>[12]</sup>。

Lin-/C-Kit $^{+}$  心脏干细胞,是由 Beltrami 等在成年大鼠心脏组织中发现并分离出来的定植于心肌组织中数量最多的一类 C-Kit $^{+}$  心脏干细胞,10<sup>4</sup> 个心肌细胞中大约有 1 个,成簇状位于高分化的心肌细胞与活化的原始细胞之间的基质中,主要分布在心尖、心房和心室基中部区域,7% ~ 10% 可表达早期心肌转录因子 GATA4、Nkx2.5 和 MEF2 而不表达其他特异性蛋白,在大鼠、猪、狗等的心肌组织中无特异性<sup>[13]</sup>。Lin-/C-Kit $^{+}$  心脏干细胞可以自我克隆、增殖并分化为心肌细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞,体内和体外生物学行为无明显差异,在心脏的生理与病理过程中均有表达。动物实验表明,在心肌梗死后冠状动脉内或心肌内注射 Lin-/C-Kit $^{+}$  心脏干细胞,发现其在梗死区域均有表达增多,且能抑制左心室重构、改善心功能,为慢性缺血性心脏病的远期治疗带来新的希望<sup>[14-16]</sup>。而 SCPIO I 期临床实验也证实,移植 Lin-/C-Kit $^{+}$  心脏干细胞到心肌梗死后的患者体内可缩小梗死面积并改善心功能<sup>[17]</sup>。

心肌球样细胞(cardiosphere cells, CDCs)是从心房和心室中分离出来、在体外培养形成多种心脏干细胞成簇聚集的细胞团(“心肌球”)并传代扩增得到的单层干细胞,称为 CDCs 干细胞,当表达 C-Kit 受体时即为 C-Kit $^{+}$  CDCs。C-Kit $^{+}$  CDCs 具有明显的自我更新、克隆和多向分化的潜能,能分化为心肌细胞、血管

内皮细胞和平滑肌细胞<sup>[18]</sup>。动物实验表明,在心肌梗死后冠状动脉内或心肌内注射 C-Kit<sup>+</sup> CDCs,可促进心肌细胞再生、减少梗死灶、改善心功能<sup>[19-21]</sup>。而 SCPIO I 期临床实验也得到类似结果,证实移植 C-Kit<sup>+</sup> CDCs 可促进心肌细胞再生、减小心肌梗死灶瘢痕面积并增加左室射血分数<sup>[17]</sup>。

Nkx2.5<sup>+</sup> 细胞是近几年从小鼠胚胎的心脏组织中分离出的一类干细胞,目前的研究暂未得到其准确的分布。当 Lin-/C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞和 C-Kit<sup>+</sup> CDCs 表达 Nkx2.5<sup>+</sup> 时,即 Nkx2.5<sup>+</sup> 干细胞<sup>[18, 22]</sup>。大多数 Nkx2.5<sup>+</sup> 干细胞可分化为心肌细胞和传导系统细胞,甚至平滑肌细胞,以干预传导系统为其特点,但具体的细胞生物学功能还在进一步研究中。

以上三种是迄今为止发现的表达干细胞表面标志物 C-Kit 受体的几类干细胞,均可分化为心肌细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞,前两者有明确的改善心功能作用,尤其在心肌梗死的修复研究中显示出明确的效果,但其具体的起源及分化方式目前尚存有争议。

#### 4 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞在心肌修复中的作用

自发现 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞为定植于心肌中数量最多的一类干细胞,并可分化为心肌细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞,具有明确的改善心功能作用以来,国内外诸多动物试验及临床研究依此展开,有望在心肌修复治疗方面体现其强大的优势并为临床治疗提供新的手段。

在动物试验中,研究人员建立了小鼠急性和慢性心肌梗死后心力衰竭的动物模型,并将 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞移植到梗死区,发现 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞可与配体结合,级联激活多条信号通路、刺激旁分泌作用,促进 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞分化为心肌细胞、血管内皮细胞及平滑肌细胞。实验组可观察到小鼠心肌细胞代偿性肥大减轻、毛细血管密度增加、心肌梗死面积缩小、心功能得到明显改善<sup>[23-24]</sup>。在猪、犬心肌梗死模型上,将 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞注射到心肌梗死区域或心肌梗死后冠状动脉内,均证实实验组心室重构明显延缓,左心室功能明显改善<sup>[24]</sup>。

一项针对移植 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞治疗心肌梗死后心功能不全患者的 I 期临床试验 (SCPIO) 取得积极结果,证实 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞可促进心肌再生。该试验选取射血分数 <40% 并拟行冠状动脉搭桥手术的患者,术中从患者心脏右心耳部分分离出心脏组织,在体外获得 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞并进行扩增。术后 4 个月,将扩增的 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞注射入 20 例患者的冠状动脉内,而 13 例对照组患者不处理。4 个月后,试验组左心室射血功能从 (27.5 ± 1.2)% 增加到 (35.1 ± 2.4)%,1 年后增加到 (41.2 ± 4.5)%,而对

照组没有明显变化。同时,磁共振成像显示,试验组心肌梗死面积明显缩小<sup>[17, 25]</sup>。而在另一项随机 I 期临床研究 (CADUCEUS 试验) 中,双中心随机选取心肌梗死后左心室功能不全患者,由心内膜活检收集组织培养 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞,17 例为实验组,8 例为对照组,6 个月后磁共振成像检查显示实验组心肌梗死瘢痕减少,存活心肌、局部收缩力、室壁厚度显著增加<sup>[26]</sup>。这些早期临床证据在一定层面上证实了 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞的心肌再生潜能及其短期应用的有效性和安全性。

#### 5 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞在心肌修复中的局限性

目前的研究展现了 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞应用于心肌修复的广阔前景。但在 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞的移植实验中观察到,随着时间的推移,心肌内的干细胞数量成大比例的下降,可能是心肌梗死后炎性细胞和细胞因子激活、营养物质缺乏等促进移植细胞发生程序性细胞死亡所致<sup>[16]</sup>,而其生物学功能的维持考虑与激活的旁分泌作用相关。此外,有研究人员在体外孵育 C-Kit 心脏干细胞及心肌梗死后修复实验中,未能得出 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞分化为心肌细胞的结论<sup>[27-29]</sup>,结合临床 SCPIO 试验本身的自限性,仍需客观看待 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞在心肌修复中的局限性。

C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞在心肌修复中的作用的局限性主要表现在以下几个方面:(1) 自体心肌组织中分离提取出 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞后,虽没有移植时免疫排斥的困扰,但较难成功培养和扩增,而异源细胞则存在移植后的免疫排斥反应;(2) 目前常用的细胞移植方法有:直接的心内外膜下注射、静脉注射、冠状动脉注射或经主动脉直接输入等,但任何一种方式都可观察到 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞严重流失的现象,不能排除心脏功能的改善与 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞激发的旁分泌作用相关;(3) 移植到心脏中的 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞增殖、分化与微环境密切相关,临床研究分化成功与否还需结合个体差异后进一步研究;(4) 目前的研究历时较短,暂未有前瞻性的研究证实其安全可靠,对于 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞用于心肌修复的远期不良反应仍需警惕<sup>[30]</sup>。

#### 6 结语与展望

随着近年来对干细胞研究的深入,研究人员成功发现 C-Kit 原癌基因的表达产物 C-Kit 受体,并定义了 C-Kit<sup>+</sup> 表型干细胞,这些都成为研究 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞治疗心肌梗死,并促进受损的心肌细胞修复、改善心脏重构这一过程的理论基础。本文通过讨论 C-Kit 受体在心脏干细胞上的表达,以及 C-Kit 对于心脏干细胞迁移、增殖和分化的影响,并结合多项临床研究,可初步证实心脏干细胞修复心肌梗死患者的心肌和降低病死率的作用<sup>[16]</sup>。但是,还有许多需要进一步探

索的问题,如心脏干细胞来源的选择、移植心脏干细胞的最佳时机与方式、心脏干细胞迁徙组织区域的限定、心脏干细胞移植修复心肌的远期疗效等。或可利用现在飞速发展的纳米医学和再生医学技术,如构建纳米支架为心脏干细胞的生长提供依附,促进体外扩增细胞成活率;利用生物电喷镀和空气动力学技术减少心脏干细胞的注射位点的流失;结合缓释技术局部放大心脏干细胞治疗的潜在功效等。这些新方法、新技术的使用,使得大家对 C-Kit<sup>+</sup> 心脏干细胞广泛应用于临床心肌修复的前景充满信心。

### 【参 考 文 献】

- [1] Liang J, Wu YL, Chen BJ, et al. The C-Kit receptor-mediated signal transduction and tumor-related diseases[J]. *Int J Biol Sci*, 2013, 9(5): 435-443.
- [2] Wang K, Zhao X, Kuang C, et al. Overexpression of SDF-1 $\alpha$  enhanced migration and engraftment of cardiac stem cells and reduced infarcted size via CXCR4/PI3K pathway[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e43922.
- [3] Stamatopoulos B, Meuleman N, de Bruyn C, et al. AMD3100 disrupts the cross-talk between chronic lymphocytic leukemia cells and a mesenchymal stromal or nurse-like cell-based microenvironment: pre-clinical evidence for its association with chronic lymphocytic leukemia treatments[J]. *Haematologica*, 2012, 97(4): 608-615.
- [4] Lim JA, Baek HJ, Jang MS, et al. Loss of beta2-spectrin prevents cardiomyocyte differentiation and heart development[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 101(1): 39-47.
- [5] Li CJ, Madhu V, Balian G, et al. Cross-Talk Between VEGF and BMP-6 Pathways Accelerates Osteogenic Differentiation of Human Adipose-Derived Stem Cells[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(11): 2671-2682.
- [6] Wu J, Kubota J, Hirayama J, et al. p38 Mitogen-activated protein kinase controls a switch between cardiomyocyte and neuronal commitment of murine embryonic stem cells by activating myocyte enhancer factor 2C-dependent bone morphogenetic protein 2 transcription[J]. *Stem Cells Dev*, 2010, 19(11): 1723-1734.
- [7] Consoli C, Gatta L, Iellamo F, et al. Severity of left ventricular dysfunction in heart failure patients affects the degree of serum-induced cardiomyocyte apoptosis. Importance of inflammatory response and metabolism[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(6): 2859-2866.
- [8] Campagnolo P, Tsai TN, Hong X, et al. c-Kit<sup>+</sup> progenitors generate vascular cells for tissue-engineered grafts through modulation of the Wnt/Klf4 pathway[J]. *Biomaterials*, 2015, 60: 53-61.
- [9] Ding R, Jiang X, Ha Y, et al. Activation of Notch1 signalling promotes multi-lineage differentiation of c-Kit(POS)/NKX2.5(POS) bone marrow stem cells: implication in stem cell translational medicine[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 91.
- [10] She T, Wang X, Gan Y, et al. Hyperglycemia suppresses cardiac stem cell homing to peri-infarcted myocardium via regulation of ERK1/2 and p38 MAPK activities[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(6): 1313-1320.
- [11] Yaniz-Galende E, Chen J, Chemaly E, et al. Stem cell factor gene transfer promotes cardiac repair after myocardial infarction via in situ recruitment and expansion of c-kit<sup>+</sup> cells[J]. *Circ Res*, 2012, 111(11): 1434-1445.
- [12] Ellison GM, Vicinanza C, Smith AJ, et al. Adult c-kit(pos) cardiac stem cells are necessary and sufficient for functional cardiac regeneration and repair[J]. *Cell*, 2013, 154(4): 827-842.
- [13] Ye J, Yeghiazarians Y. Cardiac stem cell therapy: review of the native cardiac progenitor cells and future direction[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 63(2): 85-94.
- [14] Yan F, Yao Y, Chen L, et al. Hypoxic preconditioning improves survival of cardiac progenitor cells: role of stromal cell derived factor-1 $\alpha$ -CXCR4 axis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e37948.
- [15] Welt FG, Gallegos R, Connell J, et al. Effect of cardiac stem cells on left-ventricular remodeling in a canine model of chronic myocardial infarction[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(1): 99-106.
- [16] Hong KU, Bolli R. Cardiac stem cell therapy for cardiac repair[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2014, 16(7): 324.
- [17] 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[J]. *Lancet*, 2011, 378(9806): 1847-1857.
- [18] Barile L, Gherghiceanu M, Popescu LM, et al. Human cardiospheres as a source of multipotent stem and progenitor cells[J]. *Stem Cells Int*, 2013, 2013: 916837.
- [19] Johnston PV, Sasano T, Mills K, et al. Engraftment, differentiation, and functional benefits of autologous cardiosphere-derived cells in porcine ischemic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2009, 120(12): 1075-1083, 1077 following 1083.
- [20] Cheng K, Li TS, Malliaras K, et al. Magnetic targeting enhances engraftment and functional benefit of iron-labeled cardiosphere-derived cells in myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2010, 106(10): 1570-1581.
- [21] Li TS, Cheng K, Lee ST, et al. Cardiospheres recapitulate a niche-like microenvironment rich in stemness and cell-matrix interactions, rationalizing their enhanced functional potency for myocardial repair[J]. *Stem Cells*, 2010, 28(11): 2088-2098.
- [22] Chong JJ. Cell therapy for left ventricular dysfunction: an overview for cardiac clinicians[J]. *Heart Lung Circ*, 2012, 21(9): 532-542.
- [23] Fuentes T, Kearns-Jonker M. Endogenous cardiac stem cells for the treatment of heart failure[J]. *Stem Cells Cloning*, 2013, 6: 1-12.
- [24] Zakharova L, Nural-Guvenier H, Feehery L, et al. Retrograde coronary vein infusion of cardiac explant-derived c-Kit<sup>+</sup> cells improves function in ischemic heart failure[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33(6): 644-653.
- [25] Chugh AR, Beach GM, 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[J]. *Circulation*, 2012, 126(11 Suppl 1): S54-64.
- [26] Malliaras K, Makkar RR, Smith RR, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells after myocardial infarction: evidence of therapeutic regeneration in the final 1-year results of the CADUCEUS trial (CARDiosphere-Derived aUtologous stem CElls to reverse ventricUlar dySfunction)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(2): 110-122.
- [27] Keith MC, Bolli R. "String theory" of c-kit(pos) cardiac cells: a new paradigm regarding the nature of these cells that may reconcile apparently discrepant results[J]. *Circ Res*, 2015, 116(7): 1216-1230.
- [28] Tang XL, Rokosh G, Sanganalmath SK, et al. Intracoronary administration of cardiac progenitor cells alleviates left ventricular dysfunction in rats with a 30-day-old infarction[J]. *Circulation*, 2010, 121(2): 293-305.
- [29] Li Q, Guo Y, Ou Q, et al. Intracoronary administration of cardiac stem cells in mice: a new, improved technique for cell therapy in murine models[J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106(5): 849-864.
- [30] Hartman ME, Dai DF, Laflamme MA. Human pluripotent stem cells: prospects and challenges as a source of cardiomyocytes for in vitro modeling and cell-based cardiac repair[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, May 14. pii: S0169-409X(15)00097-6.

收稿日期: 2015-06-11 修回日期: 2015-09-24