

- signaling protects cardiomyocytes from hyperglycemia induced apoptosis: role of the renin-angiotensin system[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(5):1292-1307.
- [12] Kumar R, Yong QC, Thomas CM, et al. Intracardiac intracellular angiotensin system in diabetes[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2012, 302(5):R510-R517.
- [13] Kurdi M, Booz GW. New take on the role of angiotensin II in cardiac hypertrophy and fibrosis[J]. *Hypertension*, 2011, 57(6):1034-1038.
- [14] Thomas CM, Yong QC, Seqqat R, et al. Direct renin inhibition prevents cardiac dysfunction in a diabetic mouse model: comparison with an angiotensin receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor[J]. *Clin Sci*, 2013, 124(8):529-541.
- [15] Hohensinner PJ, Niessner A, Huber K, et al. Inflammation and cardiac outcome[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2011, 24(3):259-264.
- [16] Tanaka K, Essick EE, Doros G, et al. Circulating matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in cardiac amyloidosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(2):e005868.
- [17] Wauman J, Tavemier J. Leptin receptor signaling: pathways to leptin resistance[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2011, 17(16):2771-2793.
- [18] Vasselli JR. The role of dietary components in leptin resistance[J]. *Adv Nutr*, 2012, 3(5):736-738.
- [19] Erickson JR, Pereira L, Wang L, et al. Diabetic hyperglycemia activates CaMK II and arrhythmias by O-linked glycosylation[J]. *Nature*, 2013, 502(7471):372-376.
- [20] Dhalla NS, Takeda N, Rodriguez-Leyya D, et al. Mechanisms of subcellular remodeling in heart failure due to diabetes[J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(1):87-99.
- [21] Kumar S, Kain V, Sitasawad SL. High glucose-induced Ca^{2+} overload and oxidative stress contribute to apoptosis of cardiac cells through mitochondrial dependent and independent pathways[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(7):907-920.
- [22] Liu C, Wang L, He K. Diabetic cardiomyopathy and autophagy[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2015, 44(2):146-149.
- [23] Kubli DA, Gustafsson AB. Unbreak my heart: targeting mitochondrial autophagy in diabetic cardiomyopathy[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(17):1527-1544.
- [24] Bariow AD, Thomas DC. Autophagy in diabetes: β -cell dysfunction, insulin resistance, and complications[J]. *DNA Cell Biol*, 2015, 34(4):252-260.
- [25] Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology, diagnostic evaluation and management[J]. *World J Diabetes*, 2013, 4(5):177-189.
- [26] Adameova A, Dhalla NS. Role of microangiopathy in diabetic cardiomyopathy[J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(1):25-33.
- [27] Dimitropoulos J, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus[J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(1):17-39.
- [28] Kuehl M, Stevens MJ. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(7):405-416.

收稿日期:2015-12-31 修回日期:2016-03-01

心肌干细胞与心肌微环境研究进展

陈芸¹ 综述 吕湛^{1,2} 审校

(1. 川北医学院, 四川 南充 637000; 2. 川北医学院附属医院心内科, 四川 南充 637000)

【摘要】 心肌梗死等心脏疾病会造成心脏相应部位的心肌细胞损伤坏死, 随后出现瘢痕、心室重塑、心脏增大, 最终导致心力衰竭, 从而威胁患者的生命。目前主要的治疗手段是通过药物治疗、支架植入、外科手术、器官移植, 但这些方法都存在各自的缺陷, 寻求更优的治疗手段成为现今的一个热点。以前认为心肌细胞不可再生, 不能自我更新、修复, 但越来越多的研究显示心脏中存在心肌干细胞。许多学者通过研究发现干细胞移植能够修复坏死的心肌, 为心脏的再生提供可能, 心肌干细胞的发现为心脏疾病的治疗提供了一个广阔的前景。干细胞的增殖与分化受心肌组织中微环境的调控, 但心肌梗死后会造成梗死区心肌组织的微环境发生改变如内分泌因子、渗透压、pH 值等, 从而影响干细胞的迁移、存活、定向分化。移植后的心肌干细胞能否向心肌坏死区域迁移, 并且存活, 然后定向分化为心肌细胞受许多因素影响, 主要就心肌组织中微环境对心肌干细胞的调控进行相关阐述。

【关键词】 心肌修复; 心肌干细胞; 微环境; 调控**【中图分类号】** R457.7**【文献标志码】** A**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.023

Advances in Association Between Myocardial Stem Cells and Its Microenvironment

作者简介: 陈芸 (1991—), 在读硕士, 主要从事高血压及冠心病研究。Email: 1017414211@qq.com

通信作者: 吕湛 (1967—), 主任医师, 主要从事高血压及冠心病研究。Email: Doctor_LZ@163.com

CHEN Yun¹, LÜ Zhan^{1,2}

(1. North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China; 2. Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 Myocardial cells damaged by myocardial infarction, may lead to ventricular scar and remodeling, and these changes ultimately lead to heart failure thereby threatening the lives of patients. Many research have focused on sufficient methods and treatment options for this disease, because traditional therapeutic program such as medication, surgery, stent implants and even organ transplantation have their shortcomings and can not provide sufficient protection. An increasing number of studies find that stem cells located in myocardial tissue are different to myocardial cells and are capable of renovating the damaged myocardial cells, a concept previously thought to be impossible. Although the findings of stem cell research provides a broad prospect for the treatment of various heart disease, there are many factors that can affect the stem cell transfer to infarcted areas and whether it can be differentiated into functional myocardial cells. In this review, the regulation of myocardial microenvironment and cytokines on myocardial stem cell will be discussed.

【Key words】 Myocardial rebuilding; Myocardial stem cells; Microenvironment; Regulation

1 心肌干细胞概论

心肌梗死等心肌损伤性心脏疾病会使心肌细胞数量减少,从而导致无收缩功能的纤维瘢痕增生,继之出现心肌结构重塑、残存心肌失代偿、心肌弹性下降、心脏扩张变薄、心功能下降等,最终造成充血性心力衰竭,从而严重影响患者的生活质量,甚至导致患者死亡^[1],增加了患者及社会的负担。而目前治疗这些疾病的方法主要有药物治疗、支架植入、外科搭桥、心脏移植;但药物治疗、支架植入、外科手术只能改善相应的症状,不能达到使坏死心肌细胞再生,而心脏移植面临着费用昂贵、供体难寻、免疫排斥、手术复杂等问题。经过大量的实验,研究人员提出了干细胞治疗这一概念,从而为心肌损伤性心脏病提供了一个新的可能的治疗途径。研究发现骨髓间充质干细胞、脂肪干细胞、内皮干细胞、骨骼肌祖细胞、心肌干细胞、胚胎干细胞等能够诱导分化为心肌细胞,从而修复坏死的心肌。通过近年的研究发现心脏中存在心肌干细胞,当心肌梗死后心肌干细胞可以迁移至梗死区域并且定向分化为心肌细胞,实现心肌细胞的再生从而改善心功能,心肌干细胞的发现为心脏疾病的治疗提供了一个广阔的前景。

2 心肌干细胞概述

干细胞是指来源于胚胎或成体具有自我更新和多向分化潜能的细胞,按分化潜能可分为全能干细胞(具有分化为机体全部组织细胞类型的能力如受精卵)、多能干细胞(具有分化为多种组织细胞类型的能力如胚胎干细胞,骨髓多能造血干细胞)、专能干细胞(只能分化为某一特定组织类型的细胞如神经干细胞、表皮干细胞等)。以前的观点认为成熟哺乳动物

的心脏是一个没有再生能力的终末分化器官,但随着研究的进展及技术的提高,已发现心脏中存在可进行增殖并且能够进行分化的细胞,即心肌干细胞。2003年, Beltrami 等从大鼠心脏中分离出一种 $c\text{-kit}^+$ 细胞,并且证明这些细胞在体外的集落生成和多能性,以及在心梗死后, $c\text{-Kit}^+$ 细胞能够参与心肌和血管的再生,他将这些细胞移植到心肌梗死大鼠的心肌内,在不与宿主细胞发生融合的前提下,该细胞可分化成为新的心肌细胞,从而改善心脏功能^[2]。2004年, Messina 等在小鼠心脏、成人心房和心室活检标本中分离出一种未分化的细胞,这些细胞在传代培养中可以自我黏附成簇形成“心肌细胞球”(cardiospheres),它们能够在体外进行克隆和分化转移,可以诱导心肌梗死后心肌细胞和血管的再生,在重症联合免疫缺陷小鼠的心肌梗死区注入这种细胞,能够生成心肌谱系细胞,实现坏死心肌的再生,从而改善心室功能,而且, Ott 等在新生和成熟大鼠心脏中鉴定出 SSEA-1^+ 心脏干细胞^[2]。

3 心肌干细胞与心肌微环境

在进行干细胞移植后,干细胞能否迁移到受损心肌部位并且存活,从而定向分化为足够数量的心肌细胞,是干细胞治疗是否成功的关键因素也是决定性因素。干细胞的增殖与分化受心肌组织中细胞因子、整合蛋白、细胞外基质、细胞间相互作用等心肌微环境的调控。心肌梗死后氧化应激反应及炎症反应增加,有氧代谢抑制,代谢物质堆积,炎性介质增多,使梗死区心肌组织的 pH 值下降,渗透压升高,其细胞外基质降解,大量中性粒细胞及单核细胞浸润,白介素-1 β 及白介素-6 等炎性因子大量增加^[3],从而导致心肌组织

中微环境发生改变。大量学者研究证明心肌梗死后,将干细胞移植到受损心肌组织中,移植的干细胞很快就程序性细胞死亡或坏死,即使有存活的干细胞也是极少量不能达到改善心脏功能的作用,因此研究心肌组织中微环境对心肌干细胞的相关调控,促进移植干细胞的迁移、生存和向心肌细胞定向分化具有重大意义。

3.1 心肌干细胞与干细胞因子

干细胞因子(stem cell factor, SCF),是 c-kit⁺ 心肌干细胞 c-kit 受体的相应配体即 KIT 配体。在配体的刺激作用下, c-kit 受体发生二聚化,激活内源性酪氨酸激酶,并发生自身磷酸化, SCF/c-kit 信号途径参与了干/祖细胞的增殖、分化、生存以及迁移。郭峻莉^[4]通过建立大鼠缺血-再灌注损伤模型研究缺血-再灌注损伤模型中 SCF 表达的变化及 SCF 与心肌干细胞的关系, RT-PCR 及免疫组化结果显示缺血-再灌注组大鼠中 SCF 的表达从再灌注的第 3 天起显著高于假手术组,通过冰冻切片进行抗 BrdU 的免疫荧光染色显示,大鼠心肌缺血-再灌注损伤后,心肌干细胞在缺血区域的聚集随时间延长而呈现出上升趋势,于再灌注 3 d 后的聚集具有显著的统计学意义,该实验提示缺血-再灌注损伤通过激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号使 SCF 的表达量显著上调,进而诱导心肌干细胞归巢至损伤心肌区域并且可能分化为心肌细胞,从而发挥受损心肌修复的作用并改善心功能。况东^[5]建立大鼠心肌梗死模型后,通过免疫组织化学及 Western 免疫印记检测心肌组织中梗死灶及其梗死灶周围 SCF 蛋白的表达情况,显示梗死灶周围组织中 SCF 蛋白表达明显升高,采用逆转录-聚合酶链式反应(RT-PCR)方法检测梗死灶及其梗死灶周围 SCF mRNA 的表达水平,显示与假手术组相比,梗死灶周围 SCF 的 mRNA 表达明显增强,免疫荧光染色结果显示,心肌梗死后移植的 BrdU 标记的心肌干细胞迁移至梗死灶周围,梗死灶周围 BrdU 标记的心肌干细胞数目增多,可见有肌钙蛋白 I(troponin I)的表达,提示迁移到梗死灶周围的心肌干细胞向心肌细胞的分化。Guo 等^[6]研究表明, SCF 通过激活 PI3K/AktMMP-2/-9 信号途径介导 c-kit⁺ 心肌干细胞的迁移。

3.2 心肌干细胞与粒细胞集落刺激因子

粒细胞集落刺激因子(G-CSF),是一个相对分子质量为 19.6 kD($\approx 1.96 \times 10^4$)的糖蛋白,主要由造血细胞产生。其他细胞如成纤维细胞、内皮细胞、骨髓

间质细胞等在适当刺激下也可以产生 G-CSF。研究发现在心肌梗死中, G-CSF 增强了 STAT3 通路的活动及增多 Bcl2 的表达从而阻止心肌程序性细胞死亡及左心室重建, JAK2/STAT3 是 G-CSF 保护心肌的主要信号途径,但 G-CSF 在心肌的保护中还有 Akt/NOS 信号途径^[7]。G-CSF 相应的受体及配体在胚胎心脏中表达极为丰富,有研究者观察了 G-CSF 对猴胚胎细胞及人类诱导多能干细胞的生长和分化的影响,发现 G-CSF 可增加胚胎心肌干细胞的百分数并在随后的心肌细胞分化中起到作用, G-CSF 在胚胎干细胞及诱导多能干细胞产生初期心肌细胞上扮演潜在的重要角色, G-CSF 能增加骨髓干细胞在心肌中的归巢并促进分化为心肌细胞, G-CSF 还能增加心脏中 Sca-1⁺ 心肌干细胞的数量^[8]。Zaruba 等^[9]的实验发现心肌梗死小鼠在 G-CSF 与 DPP IV 抑制剂二异丙醇胺联合治疗 7 d 后,梗死面积和心肌细胞数量都显著改善,超声心动图分析显示心脏功能的恢复与干细胞归巢和心肌细胞周期的激活有关, G-CSF 与 DPP IV 抑制剂增强了心肌梗死后的心肌再生。这些研究均提示 G-CSF 具有促进心肌干细胞迁移及向心肌细胞定向分化的作用。

3.3 心肌干细胞与胰岛素样生长因子及肝细胞样生长因子

胰岛素样生长因子(IGF-1)是生长激素依赖的碱性多肽,由 70 个氨基酸组成,其结构与胰岛素前体高度同源,人体中的 IGF-1 主要由肝细胞合成和分泌。IGF-1 具有促进细胞生长与分化、降血糖和促进蛋白质合成等功能^[10]。Linke 等^[11]观察到,在梗死心肌内注射 IGF-1 后心肌干细胞的存活率显著提高。肝细胞样生长因子(HGF)是一种肝脏间充质合成和分泌的多功能细胞生长因子,由 728 个氨基酸组成, HGF 的结构和生物学活性不具有种属特异性, HGF 的受体 c-Met 不仅在正常上皮细胞和心肌细胞中表达,而且在包括心肌干细胞在内的多种成体干细胞表达, HGF 不仅能调节细胞的有丝分裂、生长及运动,而且具有抗程序性细胞死亡的特性。Urbanek 等^[10]将 HGF 注射到大鼠的梗死心脏内,观察到周边的心肌干细胞和早期心肌提交细胞迁移入坏死心肌组织,并能在坏死区域内存活与生长。Madonna 等^[12]表明 HGF/Met 系统通过 PI3K 和 ERK 信号途径促进心肌干细胞向心肌梗死周围迁移,提高干细胞迁移后的存活率,并且诱导干细胞向心肌细胞定向分化, HGF/Met 基因治疗促进

心脏的再生能力。Ellison 等^[13]通过将 IGF 和 HGF 注入心肌梗死模型猪的冠状动脉内,发现 IGF 与 HGF 通过激活心脏中的心肌干细胞向心肌梗死处迁移,减少了心脏重构,诱导了心肌再生,提高了心室的功能。Wang 等^[14]通过冠状动脉向心肌梗死小鼠模型分别注射 HGF + IGF + Sca-1⁺/CD31 细胞与 Sca-1⁺/CD31 细胞,发现注射 HGF + IGF + Sca-1⁺/CD31 组较注射 Sca-1⁺/CD31 细胞组心脏再生明显,HGF + IGF 能够对干细胞向心肌梗死部位迁移起辅助作用,通过刺激移植干细胞和心肌干细胞提高其存活率。IGF 与 HGF 两种生长因子能够促进心肌干细胞向心肌细胞受损部位迁移,提高心肌干细胞的存活率,促进其向心肌细胞分化。

3.4 心肌干细胞与骨形态发生蛋白-2

骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMPs) 是一种多功能信号分子,它属于转化生长因子超家族成员,能够参与调节多种细胞的生长、分化和程序性细胞死亡。近年来的研究发现,BMPs 参与调节某些心脏转录因子的表达,对心肌干细胞的定向分化起重要作用,其中 BMP-2 的诱导活性最高^[15]。BMP-2 对胚胎发育至关重要,BMP-2 不足的小鼠是不能存活的,BMP-2 能够调节心脏的正常发育,在敲除 BMP-2 基因的小鼠中心脏不发育或者发育得很差^[16-17]。抑制 BMP-2 就会阻止骨髓间充质干细胞向心肌细胞分化,心肌梗死组织中 BMP-2 较正常心肌组织多^[18]。李小雪^[19]通过对尸检存档蜡块取材,经过连续石蜡包埋运用免疫组化 S-P 法检测 BMP-2、FGF-2 和 c-kit⁺ 在正常心肌和心肌梗死区、梗死周围区的表达情况,经分析得出 BMP-2 及 FGF-2 在正常心肌组织中均有少量表达,当心肌梗死时其在梗死心肌及梗死周围区高度表达,BMP-2 及 FGF-2 在改善心肌梗死后微环境中具有协同作用,两者参与了 c-kit⁺ 心肌干细胞的动员和分化。TGF- β 与 BMP-2 运用于未分化的小鼠胚胎干细胞,可使中胚层的 mRNA 和心脏特定转录因子(增加心脏分化潜能)上调,而在体外实验中用相关肽破坏 BMP-2/TGF- β 的信号通路将会阻止干细胞的分化,因此,在体内只有 BMP-2/TGF- β 信号通路完整才能保证移植入心脏的干细胞分化为心肌细胞^[20]。BMP-2 对心肌干细胞的分化起重要作用,其信号通过受体激活并经 Smads、p38 MAPK 和 PI3K 等三条信号通路转导,调节多种心肌转录因子的表达,进而诱导心肌干细胞的终末分化^[15]。

3.5 心肌干细胞与其他

除了上述因素对心肌干细胞进行调控外,心肌微环境中还存在其他因素能对心肌干细胞进行调控,如基质细胞衍生因子^[21-22]、碱性成纤维细胞生长因子^[19]、转化生长因子^[20]、血管内皮生长因子 (VEGF)^[23]、周围正常心肌细胞^[24]等。

4 讨论与展望

干细胞移植为心肌损伤性心脏病的治疗带来了曙光,但相关研究提示干细胞有致心律失常现象,骨髓间充质干细胞在体外诱导剂诱导分化为心肌样细胞后,内向整流钾通道(I_{kl})表达呈明显的不均一性, I_{kl} 电流密度总体上低于正常心室肌细胞,提示有致心律失常可能;胚胎干细胞在体外诱导分化为心肌细胞后,能够表现出自发性电活动、延长的动作电位时程和较低 dv/dt ;成肌细胞移植后不能与宿主心肌细胞实现电偶联,最终肌管的收缩完全独立于宿主心肌细胞;人心肌干细胞经过诱导,分化为成熟的心肌细胞后,其电生理特性显示出成熟心肌细胞的特性,有稳定的膜电位,近似成熟心肌细胞的 I_{Na} 、 I_{Ca-L} 和 I_{kl} 电流,形成与成熟心室肌相近的动作电位^[25]。因此心肌干细胞可能做为理想的种子细胞,在进行体外心肌干细胞培养时,可加入相关的细胞因子和药物促进干细胞的增殖,在进行干细胞移植时可同时注射细胞因子,从而增加干细胞的归巢及存活率并且促进其向心肌细胞定向分化率;但心肌干细胞的研究目前还处于起步阶段,还存在许多问题如心肌干细胞的迁移、存活及定向分化率仍较低,移植后的心肌干细胞所分化的心肌细胞能否与原有的正常心肌细胞形成正常连接,心肌干细胞在诱导为心肌细胞后对心脏电生理的影响还不明确,它是否会增加心律失常的风险,心肌干细胞在治疗心肌损伤性疾病中存在许多不明确的不不良反应等。心肌干细胞移植为心肌损伤性心脏病的治疗提供了一个全新的途径,但同时也面临着严峻的考验。

[参考文献]

- [1] 陈素华,李秋艳,李云龙. 心肌再生途径的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2006,6(12):131-133.
- [2] 黄尧焱,汤成春. 心脏自身干细胞的研究进展[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2010,14(19):3560-3564.
- [3] 艾旗,袁春菊. 心肌梗死后心肌组织内环境对移植干细胞心肌内存活、分化影响[J]. 医学综述,2014,20(21):3908-3910.
- [4] 郭峻莉. 心肌缺血再灌注损伤诱导心脏干细胞归巢[J]. 华中科技大学,2009.
- [5] 况东. SCF/c-kit 信号途径介导心脏干细胞迁移[Z]. 华中科技大学,2009.
- [6] Guo JL, Jie W, Shen Z, et al. SCF increases cardiac stem cell migration through PI3K/AKT and MMP-2/-9 signaling[J]. *Int J Mol Med*,2014,34(1):112-118.
- [7] Shim W, Mehta A, Lim SY, et al. G-CSF for stem cell therapy in acute myocardial infarction: friend or foe? [J]. *Cardiovasc Res*,2010,89(1):20-30.
- [8] Nosedá M, Schneider MD. Unleashing cardiopoiesis: a novel role for G-CSF [J]. *Cell Stem Cell*,2010,6(3):188-189.

- [9] Zaruba MM, Zhu W, Soonpaa MH, et al. Granulocyte colony-stimulating factor treatment plus dipeptidylpeptidase-IV inhibition augments myocardial regeneration in mice expressing cyclin D2 in adult cardiomyocytes[J]. *Eur Heart J*, 2012,33(1):129-137.
- [10] Urbanek K, Rota M, Cascapera S, et al. Cardiac stem cells possess growth factor-receptor systems that after activation regenerate the infarcted myocardium, improving ventricular function and long-term survival[J]. *Circ Res*, 2005, 97(7):663-673.
- [11] Linke A, Muller P, Nuszynska D, et al. Stem cells in the dog heart are self-renewing, clonogenic, and multipotent and regenerate infarcted myocardium, improving cardiac function[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(25):8966-8971.
- [12] Madonna R, Rokosh G, de Caterina R, et al. Hepatocyte growth factor/Met gene transfer in cardiac stem cells—potential for cardiac repair[J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105(4):443-452.
- [13] Ellison GM, Torella D, Dellegrataglie S, et al. Endogenous cardiac stem cell activation by insulin-like growth factor-1/hepatocyte growth factor intracoronary injection fosters survival and regeneration of the infarcted pig heart[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(9):977-986.
- [14] Wang X, Li Q, Hu Q, et al. Intra-myocardial injection of both growth factors and heart derived Sca-1 +/CD31-cells attenuates post-MI LV remodeling more than does cell transplantation alone: neither intervention enhances functionally significant cardiomyocyte regeneration[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e95247.
- [15] 王新艳, 谭玉珍. 骨形态发生蛋白-2 诱导心肌干细胞定向分化的信号转导机制[J]. *医学分子生物学杂志*, 2005, 2(2):111-114.
- [16] Sommer P. Can stem cells really regenerate the human heart? Use your noggin, dickkopf! Lessons from developmental biology[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2013, 24(5):189-193.
- [17] Zhang HB, Bradley A. Mice deficient for BMP2 are nonviable and have defects in amnion/chorion and cardiac development[J]. *Development*, 1996, 122(10):2977-2986.
- [18] Chang SA, Lee EJ, Kang HJ, et al. Impact of myocardial infarct proteins and oscillating pressure on the differentiation of mesenchymal stem cells: effect of acute myocardial infarction on stem cell differentiation[J]. *Stem Cells*, 2008, 26(7):1901-1912.
- [19] 李小雪. BMP-2, FGF-2 在心肌梗死区的表达及其对 c-kit⁺ 心肌干细胞影响的相关性研究[Z]. 大连医科大学, 2012.
- [20] Behfar A, Zingman LV, Hodgson DM, et al. Stem cell differentiation requires a paracrine pathway in the heart[J]. *FASEB J*, 2002, 16(12):1558-1566.
- [21] 逯王. SDF-1 α /CXCR4 轴对心肌干细胞迁移及归巢修复心肌的影响[Z]. 第三军医大学, 2013.
- [22] Chen Z, Pan X, Yao Y, et al. Epigenetic regulation of cardiac progenitor cells marker c-kit by stromal cell derived factor-1 α [Z]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e69134.
- [23] Salimath AS, Phelps EA, Boopathy AV, et al. Dual delivery of hepatocyte and vascular endothelial growth factors via a protease-degradable hydrogel improves cardiac function in rats[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11):e50980.
- [24] 欧念文, 陆东风, 杨镇军, 等. 新生小鼠心肌干细胞与心肌细胞共培养诱导分化试验[J]. *血栓与止血学*, 2010, (1):5-9.
- [25] 郑韶欣. 心肌干细胞移植对大鼠心肌梗死区电生理影响的研究[Z]. 中山大学, 2010.

收稿日期:2016-01-26 修回日期:2016-03-05

经导管主动脉瓣膜置换术后房室传导阻滞的预警

于海波 综述 梁延春 审校

(沈阳军区总医院心内科, 辽宁 沈阳 110016)

【摘要】经导管主动脉瓣置换术是外科手术高危的主动脉瓣狭窄患者的有效替代治疗方式,但术后发生房室传导阻滞并需要植入起搏器的患者比例增高。术后的希氏束与心室之间间期、术后与术前希氏束与心室之间间期之差、术前合并完全性右束支传导阻滞、术后新发的左束支传导阻滞等均为经导管主动脉瓣置换术相关房室传导阻滞的预警因素。

【关键词】主动脉瓣狭窄;经导管主动脉瓣置换术;传导阻滞

【中图分类号】R654.2

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.024

Predicting Factors of Atrioventricular Block after Transcatheter Aortic Valve Replacement

YU Haibo, LIANG Yanchun

(Department of Cardiology, The General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang 110016, Liaoning, China)

【Abstract】Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) is an effective therapy method for aortic stenosis patients intolerable surgi-

作者简介:于海波(1974—),副主任医师,博士,主要从事心脏起搏与心电生理研究。Email: yuhaibo_74@126.com

通信作者:梁延春(1966—),主任医师,博士,主要从事心脏起搏与心电生理研究。Email: liangyanchun@sina.com