

# 直接心脏重编程的研究进展

章晶晶 黄鹤

(武汉大学人民医院心内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430060)

**【摘要】**直接心脏重编程是指将成纤维细胞转变为功能性心肌细胞的技术,转录因子最先应用到直接重编程中,此后的研究表明, microRNAs 和一些小分子等对优化这一技术表现出极大的潜能。近年来,直接心脏重编程技术不断发展,在心肌梗死、心力衰竭等疾病研究中取得突破。现将近年来对直接心脏重编程的研究进行综述,展望直接重编程对心脏疾病的治疗前景,探索心血管疾病治疗的一个新思路。

**【关键词】**直接重编程;成纤维细胞;心肌样细胞

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.04.006

## Direct Cardiac Reprogramming

ZHANG Jingjing, HUANG He

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, Hubei, China)

**【Abstract】** Direct cardiac reprogramming refers to the technique of transforming fibroblasts into functional cardiomyocytes. Transcription factors were first applied to direct reprogramming. Subsequent studies have shown that microRNAs and some small molecules show great potential for optimizing the technology. In recent years, direct cardiac reprogramming technology has continued to develop, making breakthroughs in the study of diseases such as myocardial infarction and heart failure. In this paper, we will review the research of direct cardiac reprogramming in recent years, and look forward to the prospect of direct reprogramming for the treatment of heart disease and explore a new idea of cardiovascular disease treatment.

**【Key words】** Direct reprogramming; Fibroblasts; Cardiomyocyte-like cells

缺血性心脏病是全球常见的死亡原因,死亡的心肌细胞由成纤维细胞所代替,从而导致心脏纤维化和心肌重塑。目前,相对成熟的药物和介入治疗通常只能起到缓解的作用,而有创性心脏移植仍存在较大风险。因此,探索新的心脏病治疗策略变得越来越重要。近年来,直接心脏重编程技术不断发展,在心肌梗死、心力衰竭等疾病研究中取得突破。直接心脏重编程指将成纤维细胞转变为功能性心肌细胞,研究表明,多种转录因子的组合可诱导心肌样细胞的产生,多种 miRNAs 的组合可以提高心肌样细胞产生的效率,多种外源性小分子的组合也可以上调心肌样细胞的生成水平。另外,组织内环境、信号通路的改变都参与心脏直接重编程的效率的调控。

### 1 通过过表达心脏的关键转录因子介导的直接心脏重编程

1987 年, Davis 等<sup>[1]</sup> 在小鼠体内过表达 MyoD, 成功地将成纤维细胞转化为肌细胞,证明了将一种细胞

类型转化为另一种细胞类型的可行性。随后的研究表明,多种转录因子(如 Oct4、Sox2、Klf4 和 c-Myc)的组合可诱导体细胞转化为多能干细胞,即间接重编程<sup>[2]</sup>。有学者指出,胰腺外分泌细胞可直接重编程为功能性细胞<sup>[3]</sup>。在此基础上,研究者通过体外实验将心脏成纤维细胞转化为心肌样细胞并筛选出 Gata4、Mef2c 和 Tbx5 (GMT) 等转录因子参与体外新生小鼠成纤维细胞重编成为心肌样细胞<sup>[4]</sup>。Gata4 是直接心脏重编程过程的启动转录因子,活化后可以暴露直接心脏重编程基因组中的染色质结构,联合其他转录因子的作用,促进心脏重编程基因激活<sup>[5]</sup>。心脏重编程的效率和心肌样细胞的活化水平还受 GMT 的化学计量的影响<sup>[6]</sup>。此后的研究发现,在 GMT 三种转录因子组合的基础上给予转录因子 Hand2 和 Nkx2.5 可以提高心脏的重编程效率,其效率大于单纯 GMT 的 50 倍<sup>[7]</sup>。而且,将 Gata4、Mef2c、Tbx5 和 Hand2 (GMTH) 转录因子组合与 MyoD 反式激活结构域融合后,可以

使重编程后的心肌细胞搏动功能增加 15 倍<sup>[8]</sup>。研究者在体外通过慢病毒介导转录因子骨髓成红细胞增多症 E26 病毒同源原癌基因 ETS2 过表达,辅以后中胚层-1 (Mesp1) 蛋白,能将人皮肤成纤维细胞转化为心脏祖细胞<sup>[9]</sup>。Tbx6 是一种 T-box 转录因子,在近轴/前体细胞中胚层中含量丰富,研究发现,Tbx6 在成纤维细胞中可诱导一个新生的中胚层样的编程,Tbx6 表达延长抑制中胚层向心脏的分化,而诱导其向其他体细胞系如骨骼肌和软骨细胞的分化,因此,抑制 Tbx6 可能是调控中胚层分化的重要靶点<sup>[10]</sup>。

2 改善直接心脏重编程的效率

通过过表达心脏的关键转录因子使直接心脏重编程获得成功,但效率很低,而且只有少数研究仅使用转录因子成功地将人成纤维细胞重编程为心肌样细胞。所以在使关键的心脏转录因子过表达的基础上,许多以增强直接重编程效率为目的的方法也不断发展起来,包括 miRNAs、抑制剂、细胞因子以及表观遗传学修饰等,这些小分子相互作用形成复杂的直接心脏重编程调控网络系统(见表 1)。

表 1 直接心脏重编程的分子机制

直接重编程因子	调控靶点	效应
GMT	FGF2、FGF10、VEGF	参与心脏修复 <sup>[11]</sup>
GMTH	促进心脏基因表达	诱导肌钙蛋白 T、肌钙蛋白 I、 $\alpha$ -肌动蛋白的产生 <sup>[12]</sup>
GMTH 与 MyoD 反式激活区	更有效地激活心脏标志性基因肌钙蛋白 T、肌球蛋白轻链 2v、肌球蛋白重链	诱导产生了更多的搏动更快的心肌样细胞 <sup>[13]</sup>
GMTH、Nkx2. 5	钙素与受磷蛋白基因表达明显上调	诱导产生了更多的功能性心肌样细胞 <sup>[14]</sup>
ETS2、Mesp1	诱导 Nkx2. 5、Gata4、Tbx20、BMP2 的表达	将人皮肤成纤维细胞转化为心脏祖细胞 <sup>[9]</sup>
Tbx6	诱导中胚层相关基因表达	Tbx6 表达延长抑制中胚层向心脏的分化 <sup>[10]</sup>
miR-133、Gata4、Mef2c、Tbx5 组合或者 Gata4、Mef2c、Tbx5、Mesp1、Myocd 组合	抑制 Snail 通路	下调成纤维细胞基因表达而上调心脏重编程基因表达 <sup>[15]</sup>

注:FGF:成纤维细胞生长因子;VEGF:血管内皮生长因子;Myocd:心肌素;BMP2:骨形态发生蛋白 2。

2.1 miRNAs

心脏的胚胎发育及功能是由多种 miRNAs 协调控制,包括 miR-1、miR-133、miR-208 和 miR-499 等<sup>[16]</sup>。miRNAs 通过转录调控机制影响多条心脏发育的重要通路,从而与转录因子形成复杂的直接心脏重编程调控网络系统。心肌损伤后,成纤维细胞向肌成纤维细胞转化导致心肌纤维化,同时伴有心肌细胞大量失活,导致心肌收缩力降低,而外源性导入 miRNAs 后,肌成纤维细胞可重编程为心肌细胞样的搏动细胞,提高心肌收缩力,达到改善心功能的作用<sup>[17]</sup>。miR-133 和 Gata4、Mef2c、Tbx5 或者 Gata4、Mef2c、Tbx5、Mesp1、心肌素(Myocd)这些因子结合,可下调人成纤维细胞基因表达而上调心脏重编程基因表达<sup>[15]</sup>。研究者通过对人 microRNAome 的高通量筛选,发现 miRNAs 的一个 miR-590 和 miR-199a 在小鼠心肌梗死模型中具有促进成熟心肌细胞再生的能力<sup>[18]</sup>。另外,miRNA-590 最近被证明能够在人和猪的成纤维细胞的 GMT 直接重编程实验中取代 Hand2 和 Myocd 的作用<sup>[18-19]</sup>。

2.2 抑制剂或细胞因子

抑制成纤维细胞独特性质的内源性信号通路和基因表达可能是增加重编程效率的另一有效策略。目前,成纤维细胞中活化的主要信号通路是转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 通路,TGF- $\beta$  信号通路激活后可使

Smad3 分子发生磷酸化,磷酸化的 Smad3 可激活一系列转录因子,包括成纤维细胞增殖过程中的关键转录因子。研究表明,TGF- $\beta$  的小分子抑制剂可抑制纤维化激活通路,从而显著提高 Gata4、Mef2c、Tbx5、Hand2 与 miR-1、miR-133 (GMTH2m) 介导的直接心脏重编程效率<sup>[20]</sup>。此外,有研究指出,JAK/STAT、Notch 和 Akt 通路参与重编程的调控。在 GMTH 的基础上给予外源性 Akt1 可促进重编程,而 Notch 信号通路活化可使心脏重编程下调<sup>[21]</sup>。当 miR-1、miR-133、miR-208 和 miR-499 与 JAK 抑制剂组合时,发现小鼠心脏成纤维细胞重编程效率增加 10 倍,这说明 JAK 信号通路可能在 miRNA 介导的重编程激活中发挥拮抗作用<sup>[22]</sup>。另有研究表明,五种心脏转录因子 (MTGNB: Mesp1、Tbx5、Gata4、Nkx2. 5 和 Baf60c) 与 Wnt 和 JAK/STAT 信号通路抑制剂相结合,足以将成年小鼠心脏的成纤维细胞重编程为稳定增殖的心脏祖细胞<sup>[23]</sup>。

随着分子生物学技术的日益成熟,大量内源性细胞因子及外源性调控因子应用于提升直接心脏重编程的效率。研究指出,小分子 IWR-1 (Wnt 抑制剂) 对经典 Wnt 途径的调节在心肌细胞亚型特异化中起关键作用,内源性 IWR-1 的脉冲式表达可促进心脏祖细胞向心肌细胞谱系的终末分化<sup>[24]</sup>。此外,一系列实验研究发现,多分子级联增加心脏重编程的效率。SCPF

[CHIR99021 (GSK3 抑制剂)、SB431542 (ALK4/5/7 抑制剂)、Parnate (LSD1/KDM1 抑制剂) 和 Forskolin (腺苷酸环化酶激活剂)] 组成的级联反应, 辅以转录因子 Oct4 可将离体心脏成纤维细胞重编程为具有收缩功能的心肌样细胞<sup>[25]</sup>; 小分子的组合 [forskolin、A-8301、SC1、Chir99021 和 BayK 8644 (FASCB)] 促进小鼠成纤维细胞转化为心肌样细胞<sup>[26]</sup>; 小分子组合 [Chir99021、RepSox、forskolin 和 VPA (CRFV)] 能够诱导小鼠成纤维细胞转化为心肌样细胞<sup>[27]</sup>; 另外, 研究者提取了一种 9 个小分子 (9C: CHIR99021、A83-01、BIX01294、AS8351、SC1、Y27632、OAC2、SU16F 和 JNJ10198409) 组成的混合物, 能够将人包皮成纤维细胞转化为心肌样细胞, 再现生理性心脏形成<sup>[28]</sup>。另有研究发现, 外源性 YAP 或 TAZ (Hippo 信号通路的主要下游效应子) 的瞬时表达将几种分化的小鼠细胞类型转化为组织特异性干/祖细胞, 诱导产生的祖细胞在体内外均呈现自我更新、分化能力以及体内再生潜能。在此基础上, 如果直接使用通用的单因子原位心脏修复和再生可以改善体内心脏重编程, 并且这一发现在临床再生医学的研究中具有重要意义<sup>[29]</sup>。

### 2.3 表观遗传修饰

表观遗传方面的修饰在重编程效率中起着重要作用。BIX01294 (甲基转移酶抑制剂) 和 AS8351 (组蛋白去甲基化酶抑制剂) 为表观遗传修饰的调控因子, 这些修饰因子可抑制成纤维细胞基因的表达, 同时通过重塑染色质结构来激活心脏重编程相关基因, 调控转录因子与靶基因的结合。有研究指出, 无活性染色质第 27 位赖氨酸的三甲基化组蛋白 H3 (H3K27me3) 在成纤维细胞启动子处增加并且在心脏启动子处减少, 而活化的染色质标记 H3K4me3 在这两种细胞启动子处显示相反的变化<sup>[4,30]</sup>。研究表明, GMT 通过作用于这两种蛋白从而使成纤维细胞基因被逐渐抑制, 心脏重编程相关基因被快速激活<sup>[30]</sup>。有研究者利用 microRNA (miR-1、miR-133、miR-208 和 miR-499) 多重转导, 分析了 H3K27 甲基转移酶和去甲基化酶的表达, 发现了 H3K27 去甲基化、心脏重编程相关转录因子 Tbx5、Mef2c 和 Gata4 的去阻遏在心脏重编程中发挥重要作用<sup>[31]</sup>。研究发现, Bmi1 通过修饰关键的心源性基因组中的组蛋白标记, 抑制心肌样细胞的产生, 从而拮抗心脏重编程, 当 Bmi1 的活性被抑制后, 活化的组蛋白标记 H3K4me3 增加, 而抑制性 H2AK119ub 组蛋白标记减少, 最终上调心脏重编程相关基因的表达<sup>[32]</sup>。转录因子 Gata4、Mef2c、Tbx5 联合 Esrrg 和 Mesp1 (5F 级联) 可诱导人成纤维细胞向心肌样细胞的重编程, 在 5F 中加入 Myocd 和 Zfp2m 等修

饰因子能提高心脏重编程效率, 这进一步证实了遗传学修饰在心脏重编程中的重要作用<sup>[33]</sup>。

### 2.4 其他

已经测试了各种小鼠和/或人成纤维细胞来源, 包括小鼠胚胎成纤维细胞、尾尖成纤维细胞和真皮成纤维细胞, 发现不同的成纤维细胞来源具有不同的结果, 表明起始细胞类型对于直接重编程也起着重要作用, 而心脏成纤维细胞是直接重编程的理想靶细胞<sup>[2]</sup>。

近来, 有研究发现双氯芬酸钠与 GMT 或 GMT、Hand2 联合使用可大大增加心脏重编程的效率<sup>[34]</sup>。

## 3 体内心脏重编程

体外心脏重编程的一系列进展增加了直接心脏重编程在体内研究的可适性。研究者将编码 GMT 的逆转录病毒载体注射到小鼠心肌梗死周围区域, 发现梗死交界区活化的成纤维细胞大量重编程为心肌样细胞<sup>[35]</sup>。此外, 研究者利用慢病毒系统在小鼠心肌梗死小鼠心肌组织中过表达 miRs (包括 miR-1、miR-199、miR-208 和 miR-499), 可改善其心功能<sup>[17]</sup>。值得注意的是, 逆转录病毒载体和慢病毒载体的使用可能会导致基因插入突变<sup>[36]</sup>。最近的研究表明, 在 GMT 介导的直接心脏重编程中, 非整合型腺病毒载体与慢病毒载体一样有效, 但是约 4.5 kb 的有限容量使得单个载体中多个转录因子的表达复杂化<sup>[36]</sup>。另有研究指出, 仙台病毒重编程 (SeV-GMT) 是腺相关病毒的一种有效的替代方法, 仙台病毒介导的重编程不需要整合到宿主基因组中, 并已成功用于将许多不同成熟细胞类型重编程为多能性细胞的研究中; 同时, 与逆转录病毒 GMT 相比, SeV-GMT 这种新的非整合重编程方法提高了体内心脏重编程的效率, 使心肌梗死后小鼠心脏功能改善、纤维化减少<sup>[37]</sup>。此外, 非病毒载体对体内直接心脏重编程也具有重要意义。如利用修饰的 mRNA (modRNA), 其不整合到宿主基因组中, 并且 modRNA 可以在特定时间内以一定的顺序介导关键转录因子稳定表达, 这种方式可能成为增加心脏重编程稳定性的有效策略<sup>[38]</sup>。纳米载体能特异性地转染包括成纤维细胞在内的具有分裂增殖能力的细胞, 近年有学者利用 AuNP/GMT/PEI 纳米复合物载体将人和小鼠成纤维细胞安全高效地转化为功能性心肌样细胞, 且该纳米复合物载体的效率远高于单个纳米载体的效率, 这使得体内直接心脏重编程的应用取得了进一步的进展<sup>[39]</sup>。

## 4 展望与挑战

将心脏成纤维细胞直接重编程为心肌样细胞是心脏再生疗法的一种新型的且有广阔前景的策略, 近



年来在直接心脏重编程领域取得了很大的进展。目前,已经开展了几种用于小鼠和人细胞谱系中成纤维细胞重编程的方案。另外,也在小鼠心肌梗死模型中实现了体内重编程,其可以改善心肌梗死小鼠的心脏功能。

沉默成纤维细胞(原始细胞类型)编程是心脏重编程的先决条件,然而,对这一过程的分子机制知之甚少。重编程效率的改善主要体现在小鼠胚胎成纤维细胞中,而分化程度高的成纤维细胞(例如出生后小鼠和成体尾尖成纤维细胞)的心脏重编程仍然是低效的。体内心脏重编程已经使心脏功能和纤维化得到显著改善,但迄今为止所有体内研究均局限在心肌梗死的急性期。已有文章展望可利用重编程因子直接将心脏成纤维细胞转化为搏动的心肌细胞从而恢复心力衰竭心脏的功能,然而其效率及安全性有待于进一步的慢性心力衰竭动物模型来验证。另外,同种心肌细胞群的产生仍然是当前方法学的重大限制,现有的心肌细胞分化方案产生的为异质细胞群,其由心房、窦房结和心室样心肌细胞组成,且产量不稳定。目前的直接心脏重编程主要局限于动物实验,至于应用于人成纤维细胞重编程其效率可能仍不足以在临床上实现功能性心脏恢复,且在直接重编程应用到人类之前,需要进一步的研究来证实该方法在动物模型中的有效性及安全性。尽管直接心脏重编程存在当前的局限性,但该技术为心脏再生治疗提供了巨大的前景,克服与体内心脏重编程相关的问题可以使基因治疗和再生医学领域取得突破性进展。

### 参 考 文 献

- [1] Davis RL, Weintraub H, Lassar AB. Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts[J]. *Cell*, 1987,51(6):987-1000.
- [2] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors[J]. *Cell*, 2006,126(4):663-676.
- [3] Zhou Q, Brown J, Kanarek A, et al. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells[J]. *Nature*, 2008,455(7213):627-632.
- [4] Ieda M, Fu JD, Delgado-Olguin P, et al. Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors[J]. *Cell*, 2010,142(3):375-386.
- [5] Perrino C, Rockman HA. GATA4 and the two sides of gene expression reprogramming[J]. *Circ Res*, 2006,98(6):715-716.
- [6] Wang L, Liu Z, Yin C, et al. Stoichiometry of Gata4, Mef2c, and Tbx5 influences the efficiency and quality of induced cardiac myocyte reprogramming[J]. *Circ Res*, 2015,116(2):237-244.
- [7] Addis RC, Ifkovits JL, Pinto F, et al. Optimization of direct fibroblast reprogramming to cardiomyocytes using calcium activity as a functional measure of success[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013,60:97-106.
- [8] Hirai H, Katoku-Kikyo N, Keirstead SA, et al. Accelerated direct reprogramming of fibroblasts into cardiomyocyte-like cells with the MyoD transactivation domain[J]. *Cardiovasc Res*, 2013,100(1):105-113.
- [9] Islas JF, Liu Y, Weng KC, et al. Transcription factors ETS2 and MESPI trans-differentiate human dermal fibroblasts into cardiac progenitors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012,109(32):13016-13021.
- [10] Sadahiro T, Isomi M, Muraoka N, et al. Tbx6 induces nascent mesoderm from pluripotent stem cells and temporally controls cardiac versus somite lineage diversification[J]. *Cell Stem Cell*, 2018,23(3):382-395.
- [11] Ivey KN, Muth A, Arnold J, et al. MicroRNA regulation of cell lineages in mouse and human embryonic stem cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2008,2(3):219-229.
- [12] Song K, Nam YJ, Luo X, et al. Heart repair by reprogramming non-myocytes with cardiac transcription factors[J]. *Nature*, 2012,485(7400):599-604.
- [13] Hirai H, Katoku-Kikyo N, Keirstead SA, et al. Accelerated direct reprogramming of fibroblasts into cardiomyocyte-like cells with the MyoD transactivation domain[J]. *Cardiovasc Res*, 2013,100(1):105-113.
- [14] Addis RC, Ifkovits JL, Pinto F, et al. Optimization of direct fibroblast reprogramming to cardiomyocytes using calcium activity as a functional measure of success[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013,60:97-106.
- [15] Muraoka N, Yamakawa H, Miyamoto K, et al. MiR-133 promotes cardiac reprogramming by directly repressing Snail and silencing fibroblast signatures[J]. *EMBO J*, 2014,33(14):1565-1581.
- [16] He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation[J]. *Nat Rev Genet*, 2004,5(7):522-531.
- [17] Jayawardena TM, Finch EA, Zhang L, et al. MicroRNA induced cardiac reprogramming in vivo: evidence for mature cardiac myocytes and improved cardiac function[J]. *Circ Res*, 2015,116(3):418-424.
- [18] Eulalia A, Mano M, Dal Ferro M, et al. Functional screening identifies miRNAs inducing cardiac regeneration[J]. *Nature*, 2012,492(7429):376-381.
- [19] Singh VP, Mathison M, Patel V, et al. MiR-590 promotes transdifferentiation of porcine and human fibroblasts toward a cardiomyocyte-like fate by directly repressing specificity protein 1[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016,5(11):e003922.
- [20] Zhao Y, Londono P, Cao Y, et al. High-efficiency reprogramming of fibroblasts into cardiomyocytes requires suppression of pro-fibrotic signalling[J]. *Nat Commun*, 2015,6:8243.
- [21] Abad M, Hashimoto H, Zhou H, et al. Notch inhibition enhances cardiac reprogramming by increasing MEF2C transcriptional activity[J]. *Stem Cell Reports*, 2017,8(3):548-560.
- [22] Jayawardena TM, Egemnazarov B, Finch EA, et al. MicroRNA-mediated in vitro and in vivo direct reprogramming of cardiac fibroblasts to cardiomyocytes[J]. *Circ Res*, 2012,110(11):1465-1473.
- [23] Lalit PA, Salick MR, Nelson DO, et al. Lineage reprogramming of fibroblasts into proliferative induced cardiac progenitor cells by defined factors[J]. *Cell Stem Cell*, 2016,18(3):354-367.
- [24] Karakikes I, Senyei GD, Hansen J, et al. Small molecule-mediated directed differentiation of human embryonic stem cells toward ventricular cardiomyocytes[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2014,3(1):18-31.
- [25] Wang H, Cao N, Spencer CI, et al. Small molecules enable cardiac reprogramming of mouse fibroblasts with a single factor, Oct4[J]. *Cell Rep*, 2014,6(5):951-960.
- [26] Park G, Yoon BS, Kim YS, et al. Conversion of mouse fibroblasts into cardiomyocyte-like cells using small molecule treatments[J]. *Biomaterials*, 2015,54:201-212.
- [27] Fu Y, Huang C, Xu X, et al. Direct reprogramming of mouse fibroblasts into cardiomyocytes with chemical cocktails[J]. *Cell Res*, 2015,25(9):1013-1024.
- [28] Cao N, Huang Y, Zheng J, et al. Conversion of human fibroblasts into functional cardiomyocytes by small molecules[J]. *Science*, 2016,352(6290):1216-1220.

- [29] Panciera T, Azzolin L, Fujimura A, et al. Induction of expandable tissue-specific stem/progenitor cells through transient expression of YAP/TAZ[J]. *Cell Stem Cell*, 2016,19(6):725-737.
- [30] Liu Z, Chen O, Zheng M, et al. Re-patterning of H3K27me3, H3K4me3 and DNA methylation during fibroblast conversion into induced cardiomyocytes[J]. *Stem Cell Res*, 2016,16(2):507-518.
- [31] Dal-Pra S, Hodgkinson CP, Mirotou M, et al. Demethylation of H3K27 is essential for the induction of direct cardiac reprogramming by miR combo[J]. *Circ Res*, 2017,120(9):1403-1413.
- [32] Zhou Y, Wang L, Vaseghi HR, et al. Bmi1 is a key epigenetic barrier to direct cardiac reprogramming[J]. *Cell Stem Cell*, 2016,18(3):382-395.
- [33] Fu JD, Stone NR, Liu L, et al. Direct reprogramming of human fibroblasts toward a cardiomyocyte-like state[J]. *Stem Cell Reports*, 2013,1(3):235-247.
- [34] Muraoka N, Nara K, Tamura F, et al. Role of cyclooxygenase-2-mediated prostaglandin E2-prostaglandin E receptor 4 signaling in cardiac reprogramming[J]. *Nat Commun*, 2019,10(1):674.
- [35] Qian L, Huang Y, Spencer CI, et al. In vivo reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes[J]. *Nature*, 2012, 485 (7400):593-598.
- [36] Merten OW, Gaillet B. Viral vectors for gene therapy and gene modification approaches[J]. *Biochem Eng J*, 2016,108:98-115.
- [37] Miyamoto K, Akiyama M, Tamura F, et al. Direct in vivo reprogramming with Sendai virus vectors improves cardiac function after myocardial infarction[J]. *Cell Stem Cell*, 2018,22(1):91-103.
- [38] Warren L, Manos PD, Ahfeldt T, et al. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA[J]. *Cell Stem Cell*, 2010,7(5):618-630.
- [39] Chang Y, Lee E, Kim J, et al. Efficient in vivo direct conversion of fibroblasts into cardiomyocytes using a nanoparticle-based gene carrier[J]. *Biomaterials*, 2019,192:500-509.

收稿日期:2019-09-28

## 升主动脉夹层腔内微创治疗的研究进展

李涛 冯睿 周建 景在平

(海军军医大学附属长海医院血管外科,上海 200433)

**【摘要】**升主动脉夹层病情凶险,较多患者存在高龄及合并症,难以耐受经典的开胸人工血管置换手术,亟需更加微创的血管腔内微创治疗方式解决。现就升主动脉的形态学特征、升主动脉夹层腔内微创治疗技术及并发症的干预等方面的研究进展做一综述。

**【关键词】**升主动脉夹层;血管腔内治疗;腔内并发症;形态学特征

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.04.007

## Endovascular Treatment for Ascending Aortic Dissection

LI Tao, FENG Rui, ZHOU Jian, JING Zaiping

(Department of Vascular Surgery, Changhai Hospital, Navy Medical University, Shanghai 200433, China)

**【Abstract】**Ascending aortic dissection is life-threatening. Many patients with advanced age and complications cannot tolerate the classical thoracotomy for artificial vessel replacement, which requires more minimally invasive endovascular treatment. This article reviews the morphological characteristics of ascending aorta, endovascular treatment of ascending aortic dissection and intervention of adverse reactions and complications.

**【Key words】**Ascending aortic dissection; Endovascular repair; Endovascular complication; Morphological characteristics

升主动脉夹层是威胁生命的血管疾病,高速搏动血流撕开病变的升主动脉内膜,进入主动脉中膜,使中膜分离而形成主动脉真假两腔的形态,发病率约为35/10万<sup>[1]</sup>。紧邻心脏的升主动脉段承受相对集中的血流剪切力,累及升主动脉的主动脉夹层约占所有主

动脉夹层的65%,其在急性期尤为凶险,有数据显示发病48h不干预的死亡率约为50%<sup>[2]</sup>。升主动脉夹层的经典治疗方法为体外循环下行病变段升主动脉置换术,属于较为复杂和创伤较大的一类外科手术。近年来,Bentall等开放手术的成熟和改良,明显改善

基金项目:国家自然科学基金(81570425,97391110)

通讯作者:景在平, E-mail: jingzaiping@foxmail.com