

心力衰竭基因治疗临床研究进展

阳文龙¹ 邹松¹ 崔凯军^{1,2}

(1. 四川大学华西临床医学院, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西医院心血管内科, 四川 成都 610041)

【摘要】心力衰竭是一种影响人类健康与生活质量的慢性心脏疾病。由于药物治疗具有易产生耐药性, 导致心律失常等并发症的缺点, 心力衰竭的药物治疗效果对于患者远期情况改善并不理想。基因治疗具有较长期的改善患者心脏功能的作用, 因而可弥补药物治疗的不足。目前已进行临床研究的治疗心力衰竭的基因有肌质网钙离子 ATP 酶基因、腺苷酸环化酶 6 基因和基质细胞衍生因子 1 基因, 且均经过了 II 期临床试验。在试验中三种基因均显示出了较好的安全性, 不同的基因疗效不同。现介绍基因治疗心力衰竭的原理及临床试验进展, 并讨论其研究结果。

【关键词】心力衰竭; 基因治疗; 临床试验

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.06.007

Gene Therapy for Heart Failure in Clinical Trials

YANG Wenlong¹, ZOU Song¹, CUI Kaijun^{1,2}

(1. West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China; 2. Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】Heart failure (HF) is a chronic heart disease which damages human health and lowers patients' quality of life seriously. Drug therapy for HF cannot effectively enhance long-term outcomes of patients due to drug resistance and arrhythmia caused by drugs. Gene therapy can be effective to HF for a long time, which offsets the drawbacks of medications. Recently, genes used to treat HF are sarco-endoplasmic reticulum calcium ATPase, adenylyl cyclase 6 and stromal cell-derived factor-1, which are already in clinical trials. Phase II clinical trials of the genes mentioned above were already completed and met safety endpoints. However, the efficacy of these genes are different. In this review, we will explain rationales of genes treatment, describe their progress of clinical trials and discuss the results of these trials.

【Key words】Heart failure; Gene therapy; Clinical trial

心力衰竭(heart failure, HF)是由于心脏收缩或舒张功能障碍, 导致静脉血液瘀滞及动脉供血不足而引发的临床症候群。作为心血管疾病的终末阶段, HF 具有病程不可逆转, 患者生活质量差, 长期治疗效果不理想和生存率低的特点。目前, 全球 HF 患者 2 300 万, 2010 年 WHO“全球疾病负担研究”显示每年有近 100 万患者因 HF 住院^[1], 并且在未来 15 年内, 如果 HF 的治疗得不到重大突破, 那么每年将会有 50% 的新增 HF 病例^[2]。尽管药物治疗方法已经得到了很大的改善, 例如沙库巴曲缬沙坦的应用^[3], 但是由于抗 HF 药物长期使用耐药性明显, 且容易导致恶性心律失常等缺点, 使得探索新的治疗方式与方法已经迫在眉睫。目前基因治疗技术日趋成熟, 并已有多种产品处于临床研究阶段, 在 HF 的基因治疗方面已

经取得了重大突破, 大量的动物实验与临床研究显示基因治疗为 HF 患者的治疗带来了新的希望。现综述目前已经进入临床研究治疗 HF 的几种基因的作用原理, 介绍其临床研究的情况以及方法, 分析其研究中的不足及意义, 并简述目前临床前大型动物研究新进展及正在进行的 HF 基因治疗临床试验, 为进一步的研究提供参考。

1 HF 治疗基因及其注入方式

目前进入临床试验阶段治疗 HF 的基因有: 肌质网钙离子 ATP 酶 2a (sarco-endoplasmic reticulum calcium ATPase 2a, SERCA2a) 基因、腺苷酸环化酶 6 (adenylyl cyclase 6, AC6) 基因和基质细胞衍生因子 1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) 基因。其中 SERCA2a 与 AC6 基因分别用腺相关病毒 1 (AAV1) 与

腺病毒 5 (Ad5) 装载, 并通过介入由冠状动脉内注入。SDF-1 基因由质粒装载通过介入由心内膜面直接注入。

2 HF 治疗基因作用原理

2.1 SERCA2a 治疗 HF

在心肌细胞的收缩活动中, 当心肌细胞去极化的时候, 在动作电位的第二期心肌细胞膜表面的 L 型钙离子通道会开放使得钙离子内流, 内流的钙离子又可以刺激心肌细胞内的肌质网 (sarcoplasmic reticulum, SR) 从而使之大量地释放钙离子到胞浆中。胞浆钙离子升高可以触发肌动蛋白, 使之与肌球蛋白结合, 引起心肌细胞收缩。在心脏舒张期, SERCA2a 可以将胞浆内的钙离子重新摄取回 SR 内, 从而使得心肌舒张。虽然关于 HF 的具体机制仍不完全清楚, 但在 20 年前就有研究报道 HF 患者的的心肌细胞存在心脏舒张期 SR 重新摄取钙离子障碍, 此后还发现了 HF 患者心肌细胞钙离子调控存在多种异常。有研究证实, 心肌细胞 SR 上 SERCA2a 减少与 HF 的发生有关^[4], 当 SERCA2a 的水平降低, 会导致心肌细胞在舒张期钙离子重新摄取障碍, 阻碍心肌细胞舒张, 导致下一心脏周期收缩功能障碍, 从而心输出量减少形成 HF。因此使用基因治疗的方法上调 SERCA2a 的表达, 改善 SR 重新摄取钙离子为 HF 的治疗提供了可能。在 21 世纪初, 动物实验表明在体内将 SERCA2a 基因导入小型或大型动物的心肌细胞内, 可以改善 HF 动物模型的心脏收缩功能^[5]。

2.2 AC6 基因治疗 HF

当心肌细胞的 β 受体受到儿茶酚胺的刺激时, 细

胞内的环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 升高使得 L 型钙离子通道开放, 从而使得钙离子进入心肌细胞, 进而引起心肌细胞收缩。因此, 当该信号通路受到了影响时就会使得心肌细胞收缩功能异常。在 20 世纪 90 年代便有研究证明, HF 患者的心肌细胞膜表面 β 受体表达及细胞内 cAMP 介导的通路存在异常^[6]。实验证明 AC6 基因的过表达可以升高心肌细胞内的 cAMP 水平, 改善 SR 对钙离子的摄取^[7], 改善心脏功能, 防止心肌重构, 提高模型动物生存率^[8-10]。因此该基因用于治疗人类 HF 成为了一种可能。

2.3 SDF-1 治疗 HF

SDF-1 属于趋化因子的一种, 在多种损伤的组织中表达增高与周围组织形成浓度梯度, 并与其受体 CXCR4 结合而调节组织的修复。在缺血损伤心肌组织中, 已经发现 SDF-1 具有募集骨髓来源的干细胞及心肌干细胞促进心肌组织血管再生, 抑制心肌细胞死亡及促进心肌组织修复的作用。因此, 对于缺血导致损伤的心肌细胞, 可以通过 SDF-1 促进血管再生及修复心肌组织的功能恢复心肌组织的收缩能力。已有研究显示, 在缺血导致 HF 的小型及大型动物心脏内注入编码人类 SDF-1 基因的质粒 (JVS-100) 可改善心脏功能, 减少心肌纤维化及心肌重构^[11-12]。

3 HF 基因治疗的临床试验

在上述基础研究的保障下, HF 的基因治疗迈进了临床研究的阶段, 对于上述三种基因其临床研究各有差异 (表 1)。

表 1 SERCA2a、AC6 和 SDF-1 基因治疗 HF 的比较

试验基因	选用载体	注入方式	作用原理	研究阶段	安全性	有效性
SERCA2a	AAV1	介入经冠状动脉	促进 SR 重新摄取钙离子	II 期	不良事件与安慰剂组比较无差异	与安慰剂比较, 未改善 HF 住院情况、死亡、心脏移植、辅助设备植入情况
AC6	Ad5	介入经冠状动脉	促进 cAMP 水平升高	II 期	不良事件与安慰剂组比较无差异	与安慰剂比较, 12 个月时 AC6 组 EF 值上升与 -dP/dt 下降
SDF-1	质粒	介入经心内膜面	促进损伤心肌组织血管生成, 促进缺血心肌修复, 抑制损伤心肌死亡	II 期	不良事件与安慰剂组比较无差异	与安慰剂组比较, 12 个月时 30 mg 组且 EF < 26% 患者 EF 值上升

注: EF: 射血分数; -dP/dt: 左心室压最大下降速率。

3.1 SERCA2a 治疗 HF 的临床研究

以上关于 HF 的钙离子调控异常的机制与动物实验中 SERCA2a 基因治疗的效果与安全性激发了进一步的临床研究。Jaski 等^[13]报道了第一项 HF 转基因

治疗的多中心临床试验 CUPID 对晚期 HF 的患者通过冠状动脉内注射 AAV1. SERCA2a 以评价该治疗方法的安全性及生物学效果, 结果 9 例 HF 患者在试验中均发生严重不良反应, 7 例患者在 HF 症状、运动能

力上较前好转。Jessup 等^[14]报道了 SERCA2a 基因的 II a 期的临床试验中,39 例晚期 HF 患者被分为了 4 组(低剂量组、中等剂量组、高剂量组和安慰剂组),并经冠状动脉注入 AAV1. SERCA2a。结果显示安全性上各组患者无统计学差异,第 6 个月时高剂量组患者与安慰剂组患者比较,症状、运动功能、N 末端脑钠肽前体(N-terminal prohormone brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平和心室收缩末期容积较安慰剂组患者明显改善,并且上述治疗效果还持续到了随访的第 3 年^[15]。

CUPID II b 基于以上研究的基础,对于 AAV1. SERCA2a 治疗方法又进行了 II b 期的临床研究,在该研究中治疗了 243 例中重度 HF 且反复住院或者近期住院的患者,并随机分为了基因治疗组(121 例)与安慰剂组(122 例)。与上述临床研究不同的是,该研究以事件的发生情况作为研究的指标,主要指标为从治疗到 HF 复发的时间和 HF 复发住院次数,次要指标为从终末事件的发生次数(全因死亡、心脏移植和植入循环辅助设备)及治疗后到终末期事件发生的时间^[16]。

安全性:虽然在试验中安慰剂组与 AAV1. SERCA2a 组各发生死亡事件 20 例(11.2%)与 25 例(14.6%),但是两组患者在各种原因导致的死亡发生情况上(泵衰竭、猝死、心律失常和卒中)并无统计学差异。

有效性方面:与 I 期及 II a 期临床研究不同的是,AAV1. SERCA2a 治疗组与安慰剂组比较并未显示出更好的治疗效果,在中位时间随访 18 个月后,主要指标(HF 住院)及终末期事件在两组之间没有差异^[17]。由此可见,该研究结果与 I 期及 II a 期的研究结果迥异,对于 AAV1. SERCA2a 治疗 HF 的有效性带来了质疑。

SERCA2a 基因 II b 期研究表明,其在治疗 HF 方面并不能改善患者 HF 发作与最终的结局,该结果与前期临床研究效果不同,但是在前期的研究中主要的评价指标为心脏超声[射血分数(EF)值]与实验室检测指标(NT-proBNP),该类指标的改善往往比临床症状及临床事件的改善更加灵敏。因此在 II b 期的 SERCA2a 基因研究中,是否由于患者本身病情较重,基因的剂量不足,或者患者 AAV1. SERCA2a 中和抗体的产生^[18]导致了试验未出现阳性的结果还有待确认。

3.2 AC6 治疗 HF 的临床研究

2016 年 Hammond 等^[19]报道了将 Ad5 编码的 AC6 基因(Ad5. hAC6)通过冠状动脉内给药的方式注入 HF 患者(EF≤40%)的心肌细胞内,以验证该方法

安全性及有效性的 II 期临床试验。在该试验中将 56 例患者按照 1:3 的比例随机分组(基因治疗组 42 例,安慰剂组 14 例),并在治疗后的 4 周和 12 周评价患者的运动耐量、EF 值、左心室压最大上升速率(+dP/dt)及左心室压最大下降速率(-dP/dt)。

安全性方面:在研究中两组患者均有不良事件发生(HF 住院或死亡),但是两组比较并无统计学差异。

有效性方面:基因治疗组与安慰剂组比较,患者的运动耐量无显著差异(4 周时 $P=0.27$,8 周时 $P=0.47$)。基因治疗组患者的 EF 值在治疗 4 周后较安慰剂组患者有所上升($P<0.04$),然而到 12 周时两组患者 EF 值又无统计学差异($P=0.16$)。在治疗 4 周后,基因治疗组患者的 -dP/dt 较安慰剂组有所改善($P<0.03$),但是 +dP/dt 无显著区别。在住院率方面,基因治疗组患者的住院率为 9.5%,而安慰剂组的住院率为 28.6% ($P=0.1$)。该研究结果表明 Ad5. hAC6 可以在短期内改善患者的心功能指标(EF 值),并且与安慰剂组比较有改善患者住院率的趋势(9.5% vs 28.6%, $P=0.1$),但是因为腺病毒的转基因表达是短期的,所以治疗效果是否持久以及能否改善患者的生活质量与症状还需要进一步研究。对此,研究者正在计划进行 III 期临床试验^[20]。由于免疫激活,腺病毒载体的重复应用是不切实际的,因此克服其短暂表达的方法仍有待探索。

3.3 SDF-1 基因的临床研究

由于 SDF-1 并非直接增强心肌细胞的收缩与舒张能力而达到改善心功能的作用,而是通过修复坏死心肌组织以及抑制心肌细胞坏死而阻止 HF 的进展,因此 SDF-1 目前只用于缺血性心力衰竭(ischaemic heart failure, IHF)患者的研究。为了达到修复组织的效果,与上述两种基因不同的是,该基因的注射方法为直接在心内膜表面向心肌内注射编码 SDF-1 的质粒,从而使心肌细胞更好地摄入该基因。

3.3.1 I 期临床研究

Penn 等^[21]报道了在 IHF 患者中使用编码人类 SDF-1 基因的质粒(JVS-100)进行基因治疗的 I 期临床研究。该研究中共纳入了 17 例 IHF 的患者(NYHA 分级 III 级,EF≤40%),并按照 5 mg、15 mg 和 30 mg 的剂量注入 JSV-100(未设置阴性对照)。安全性指标为 1 个月内发生心血管疾病事件,有效性指标为 4~12 个月内患者的生活质量、NYHA 分级、6 分钟步行试验、NT-proBNP 和超声情况的改变情况。

安全性方面:在治疗 1 个月内无不良事件发生。

有效性方面:6 个月时所有的患者有效性指标均得到改善,并且一直持续到 12 个月。该研究显示出了

JVS-100 的良好效果及安全性,并为 II 期临床研究提供了治疗剂量的参考。

3.3.2 II 期临床研究

2015 年 Chung 等^[22]报道了向 IHF 患者(EF 值 $\leq 40\%$)心内注射 JVS-100 的 II 期临床研究。该研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的研究。93 例患者按 1:1:1 的比例随机分入 15 mg 组、30 mg 组和安慰剂组,并在治疗后 4 个月与 12 个月评价患者的 EF 值、左心室收缩末期容积、NT-proBNP、6 分钟步行试验和明尼苏达 HF 评分。

安全性:3 组患者的各种不良事件发生率(包括死亡、室性心动过速、脑血管病发生情况和急性冠脉综合征)均无组间差异。

有效性:与 I 期临床试验趋势不同,3 组患者在治疗后的 4 个月与 12 个月上述指标均无统计学差异。但是对于心脏功能极差的患者(EF $<26\%$),在治疗的 12 个月时其 EF 值的增加量与安慰剂组比较具有统计学差异(11.0 vs 7.0, $P=0.01$)。造成该现象的原因可能是心功能极差的患者心肌细胞损伤更加严重,而 SDF-1 的作用是通过促进心肌细胞的修复达到改善心功能的目的,因此对于心功能更差的患者 SDF-1 的效果可能更好,提示该基因用于治疗严重的缺血性心脏病导致的 HF 具有很大的潜力与优势,需要进一步的临床研究确定其合适的适应证与治疗剂量。

4 临床前研究新进展

在心脏基因治疗基础研究向临床转化的过程中,大型动物实验是验证其疗效和安全性的关键步骤,其代表了目前研究的先进领域,现简要讨论大型动物研究的最新进展。Watanabe 等^[23]在非缺血性 HF 的猪模型中经冠状动脉注射编码活性抑制剂 1 基因的腺相关病毒 2i8 后,改善了猪模型的心脏收缩功能。Amoasii 等^[24]使用 CRISPER/CAS9 系统尝试在杜氏肌营养不良的狗模型中编辑功能障碍的肌营养不良蛋白基因,研究者在肌内或静脉注射编码了向导 RNA 和 Cas9 蛋白的腺病毒 9(AAV9)载体后,发现狗模型的肌营养不良蛋白水平得以恢复,肌肉水肿和纤维化减少。此外,以较高剂量静脉注射同种载体后,包括心脏在内的全身多处肌肉肌营养不良蛋白水平得以恢复,其中一只狗以每种病毒 1×10^{14} vg/kg(病毒总量 2×10^{14} vg/kg)剂量注射后,心脏肌营养不良蛋白水平恢复至正常水平的 92%^[24]。Gabisonia 等^[25]第一个成功报道在大型动物模型中实现 AAV 介导心脏微小 RNA(microRNA, miRNA)过表达。研究者在心肌梗死后猪模型的心肌内注射 AAV9. miR-199,并在治疗后一个月发现心肌质量增加,瘢痕面积缩小及心脏收缩

功能明显改善,然而在治疗后的 40~60 d,许多接受治疗的动物突然发生心律失常死亡,研究者在注射部位发现了低分化成肌细胞群,可能是细胞增殖失调所致,该结果表明 miRNA 基因用于治疗 HF 存在机遇和挑战。

5 其他 HF 基因治疗临床研究

通过在 ClinicalTrials.gov 数据库进行检索,目前有两个与 HF 相关的基因治疗的临床研究值得关注:(1)针对晚期 HF 的多基因质粒(INXN-4001)治疗(NCT03409627);(2)针对心肌梗死后患者的肝细胞生长因子基因治疗(NCT03404024)。INXN-4001 是 3 个编码人 S100A1 基因、SDF-1a 基因和血管内皮生长因子基因的质粒的组合。该试验不仅提供单一基因,还尝试通过共表达多种基因来纠正 HF,研究预计将于 2020 年 9 月完成。NCT03404024 试验拟招募共 108 例急性心肌梗死患者,并在心肌梗死后 30 d 经导管于心内膜注射 3 种不同剂量的编码肝细胞生长因子基因的质粒或安慰剂,治疗后 6 个月通过 MRI 测量左室射血分数,研究预计将于 2020 年 4 月完成。

6 总结与展望

虽然基因治疗仍旧处于临床试验阶段,但其显示的效果与安全性为 HF 患者的临床获益带来了曙光,同时部分临床前研究带来了令人兴奋的结果,并且已经开展了新的临床试验。基因治疗具有比药物治疗更加长久的优势,在 HF 的慢性控制方面有很大的潜力,未来基因治疗联合药物治疗有可能成为改善 HF 患者的症状与结局的又一新治疗方案,为该疾病的突破带来希望。

参考文献

- [1] Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study [J]. *Circulation*, 2014, 129(14):1493-1501.
- [2] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2014, 129(3):399-410.
- [3] 朱永翔, 李烽, 张耀庭, 等. 沙库巴曲缬沙坦在射血分数降低性心力衰竭患者治疗中的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(9):1249-1252.
- [4] Meyer M, Schillinger W, Pieske B, et al. Alterations of sarcoplasmic reticulum proteins in failing human dilated cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 1995, 92(4):778-784.
- [5] Kawase Y, Ly HQ, Prunier F, et al. Reversal of cardiac dysfunction after long-term expression of SERCA2a by gene transfer in a pre-clinical model of heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(11):1112-1119.
- [6] Brodde OE, Michel MC, Zerkowski HR. Signal transduction mechanisms controlling cardiac contractility and their alterations in chronic heart failure [J]. *Cardiovasc Res*, 1995, 30(4):570-584.
- [7] Tang T, Gao MH, Roth DM, et al. Adenylyl cyclase type VI corrects cardiac sarcoplasmic reticulum calcium uptake defects in cardiomyopathy [J]. *Am J Physiol*

- Heart Circ Physiol, 2004, 287(5): H1906-H1912.
- [8] Roth DM, Bayat H, Drumm JD, et al. Adenylyl cyclase increases survival in cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2002, 105(16): 1989-1994.
- [9] Gao MH, Tang T, Guo T, et al. Adenylyl cyclase type VI gene transfer reduces phospholamban expression in cardiac myocytes via activating transcription factor 3[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(37): 38797-38802.
- [10] Gao MH, Bayat H, Roth DM, et al. Controlled expression of cardiac-directed adenylyl cyclase type VI provides increased contractile function[J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 56(2): 197-204.
- [11] Sundararaman S, Miller TJ, Pastore JM, et al. Plasmid-based transient human stromal cell-derived factor-1 gene transfer improves cardiac function in chronic heart failure[J]. *Gene Ther*, 2011, 18(9): 867-873.
- [12] Yamaguchi J, Kusano KF, Masuo O, et al. Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization[J]. *Circulation*, 2003, 107(9): 1322-1328.
- [13] Jaski BE, Jessup ML, Mancini DM, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease (CUPID Trial), a first-in-human phase 1/2 clinical trial[J]. *J Card Fail*, 2009, 15(3): 171-181.
- [14] Jessup M, Greenberg B, Mancini D, et al. Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease (CUPID): a phase 2 trial of intracoronary gene therapy of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase in patients with advanced heart failure[J]. *Circulation*, 2011, 124(3): 304-313.
- [15] Zsebo K, Yaroshinsky A, Rudy JJ, et al. Long-term effects of AAV1/SERCA2a gene transfer in patients with severe heart failure: analysis of recurrent cardiovascular events and mortality[J]. *Circ Res*, 2014, 114(1): 101-108.
- [16] Greenberg B, Yaroshinsky A, Zsebo KM, et al. Design of a phase 2b trial of intracoronary administration of AAV1/SERCA2a in patients with advanced heart failure; the CUPID 2 trial (calcium up-regulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease phase 2b) [J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(1): 84-92.
- [17] Greenberg B, Butler J, Felker GM, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10024): 1178-1186.
- [18] Mingozzi F, Anguela XM, Pavan G, et al. Overcoming preexisting humoral immunity to AAV using capsid decoys [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(194): 194ra92.
- [19] Hammond HK, Penny WF, Traverse JH, et al. Intracoronary gene transfer of adenylyl cyclase 6 in patients with heart failure: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(2): 163-171.
- [20] Penny WF, Henry TD, Watkins MW, et al. Design of a phase 3 trial of intracoronary administration of human adenovirus 5 encoding human adenylyl cyclase type 6 (RT-100) gene transfer in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction; The FLOURISH Clinical Trial [J]. *Am Heart J*, 2018, 201: 111-116.
- [21] Penn MS, Mendelsohn FO, Schaer GL, et al. An open-label dose escalation study to evaluate the safety of administration of nonviral stromal cell-derived factor-1 plasmid to treat symptomatic ischemic heart failure [J]. *Circ Res*, 2013, 112(5): 816-825.
- [22] Chung ES, Miller L, Patel AN, et al. Changes in ventricular remodelling and clinical status during the year following a single administration of stromal cell-derived factor-1 non-viral gene therapy in chronic ischaemic heart failure patients; the STOP-HF randomized phase II trial [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(33): 2228-2238.
- [23] Watanabe S, Ishikawa K, Fish K, et al. Protein phosphatase inhibitor-1 gene therapy in a swine model of nonischemic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(14): 1744-1756.
- [24] Amoasii L, Hildyard JCW, Li H, et al. Gene editing restores dystrophin expression in a canine model of Duchenne muscular dystrophy [J]. *Science*, 2018, 362(6410): 86-91.
- [25] Gabisonia K, Prosdocimo G, Aquaro GD, et al. MicroRNA therapy stimulates uncontrolled cardiac repair after myocardial infarction in pigs [J]. *Nature*, 2019, 569(7756): 418-422.

收稿日期: 2020-02-19

投稿注意事项

本刊既往审稿发现以下常见投稿错误, 请投稿之前注意检查。

- (1) 中英文标题需简洁。
- (2) 中文摘要累赘, 不能说明目的; 英文摘要写得不好或极差; 关键词最少 3 个。
- (3) 缺少前言, 或前言不能提纲挈领。
- (4) 主体内容或罗列试验或逻辑混乱或总结演绎不够。
- (5) 论著中缺少诊断标准、纳入及排除标准; 论著中缺少详细研究过程; 论著讨论未能结合研究结果展开。
- (6) 本刊论著要求写明研究的优点及缺点。
- (7) 本刊参考文献有固定格式, 请按本刊固定格式书写。
- (8) 部分作者稿件中存在标点符号在中英文状态下错误的情况, 需要修正。

本刊编辑部