

机械牵张促进干细胞衍生心肌样细胞 进一步成熟的研究进展

古兴旺¹ 周帆² 穆军升³

(1. 首都医科大学, 北京 100069; 2. 中国人民解放军总医院第三医学中心超声科, 北京 100039; 3. 北京市安贞医院心外科, 北京 100029)

【摘要】 心肌梗死发生后, 梗死的心肌将逐渐由纤维组织代替, 并永久地造成心功能下降。干细胞由于其多向分化潜能, 在组织修复重生方面有着巨大的潜能, 因此, 将干细胞疗法应用于心肌梗死来逆转下降的心功能便是一条可行的思路。既往已有方法可促进干细胞分化为有功能的心肌样细胞, 但这种细胞的幼稚表型限制其进一步临床应用, 因此, 目前的难点主要在于如何提高此种细胞的成熟度以达到临床要求。在多种促成熟方式中, 机械牵张被认为具有较大的潜能, 在未来可能有广阔的应用前景, 但现存的促成熟效率低下和信号转导机制认知不足等问题仍有待解决。

【关键词】 机械牵张; 干细胞衍生心肌细胞; 心肌细胞成熟; 心肌梗死

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.04.015

Recent Advances on Maturation of Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Promoted by Myocardial Infarction

GU Xingwang¹, ZHOU Fan², MU Junsheng³

(1. Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Department of Ultrasound, The Third Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 3. Department of Cardiac Surgery, Beijing Anzhen Hospital, Beijing 100029, China)

【Abstract】 After myocardial infarction, the infarcted myocardium will gradually be replaced by fibrous tissue and permanently cause a decline in cardiac function. Stem cells have great potential in the tissue regeneration area due to their multi-directional differentiation potential. Therefore, integrating stem cells into the treatment of myocardial infarction to reverse the decline of cardiac function could be a feasible idea. Previously, different ways have been shown to promote the differentiation of stem cells into functional cardiomyocyte-like cells. However, the naive phenotype of them restrict their further clinical application. Thus, current difficult lies mainly in how to improve the maturity of this kind of cells to meet the clinical requirements. Here, mechanical stretch is considered to have great in this respect and might be put into broad application in the future, but barriers such as insufficiency in promoting maturity and lack of cognition of molecular mechanism remain to be solved.

【Key words】 Mechanism stretch; Stem cell derived cardiomyocytes; Cardiomyocyte maturation; Myocardial infarction

心肌梗死(myocardial infarction, MI)发生后, 梗死的心肌将逐渐由纤维组织代替, 并永久地造成心功能下降, 而干细胞由于其多向分化潜能, 在组织修复重生方面有着巨大的潜能。因此, 将干细胞疗法应用于 MI 来逆转下降的心功能, 是一条前景可观的思路。早期尝试直接心肌内和静脉内注射干细胞等方式有一定疗效^[1-2], 但其弊端在于过低的干细胞生存率^[3]和心肌组织处的低停留率^[4], 所以借用心肌补片等心脏组织

工程技术^[5], 并结合一些方式促进其预先向心肌细胞分化, 可在一定程度上应对这些问题。在这方面, 一般选择全能干细胞和多能干细胞, 如胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)、骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSCs)、诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)和脂肪干细胞(adipose stem cell, ASCs)等。而由于应用 ESCs 存在的伦理和免疫排斥问题^[6-7], 研究方向已转向以多

基金项目: 国家自然科学基金(81870181); 首都医科大学学生科研创新项目(XSKY2020205)

通信作者: 穆军升, E-mail: wesleymu@hotmail.com; 周帆, E-mail: zhoulfan29@sina.com

能干细胞为主^[8-10],其中,ASCs 分化为心肌细胞的潜能可能要高于 BMMSCs^[11]。既往已有多种方法可促进干细胞分化为有功能的心肌样细胞,即干细胞衍生心肌样细胞(stem cell-derived cardiomyocytes, SCCMs),然而研究表明,此种心肌细胞主要为幼稚型,其在形态、结构和功能方面类似于原生心肌细胞发育的早期阶段^[12],很难进一步应用于临床治疗 MI 等疾病。因此,如何提高其成熟度来达到临床应用的要求便成了目前亟待解决的问题。在目前被探索的多种方法中,机械牵张作为心肌细胞受到的主要机械刺激之一,被认为在这方面具有较大的潜能,但以往尚无对机械牵张研究的单独梳理,现从机械牵张的参数、机械牵张对 SC-CMs 成熟的影响和可能存在的信号转导机制等方面对相关研究现状进行综述。

1 促进 SC-CMs 成熟的机械牵张参数

体内搏动的的心脏不断受到回心血流充盈心腔所致的前负荷和心脏射血时主要来自主动脉压的后负荷,机械牵张主要通过模拟正常心肌细胞受到的前负荷来促进 SC-CMs 的进一步成熟。牵张的施加方式多种多样,最主要的原理是将工程化组织两端分别固定在机械臂上,由一端可移动的机械臂控制牵张的幅度和频率,也有基于磁力和气压控制等的牵张力施加设备^[13-14],由于种类和型号繁多且均能按设定的参数施加牵张力,也无不同设备间区别的相关研究,现不展开讨论。牵张刺激的参数可分为牵张轴向、牵张幅度(以细胞被拉长的比例计算)、牵张频率和牵张时间等。在牵张轴向上,尽管在研究机械牵张促进干细胞分化为 SC-CMs 时还有双轴、多轴和等轴等多种方式^[15-17],但在促进 SC-CMs 进一步成熟时,单轴牵张仍是更主流的选择^[14,18-19],且少有研究去探索轴向区别所造成的影响。牵张幅度方面,虽然 Girão-Silva 等^[16]发现 12% 拉伸度未能诱导人 ASCs 中心血管标志物的表达,间充质细胞表面标志物(CD29 和 CD90)也保持不变,但他们说明以前有实验证明 10% 甚至以上的牵张幅度可促进 ASCs 向心肌分化;其他众多学者的研究表明,10% 左右的牵拉程度可促进 SC-CMs 在心肌标志物和肌节发育等方面的成熟^[13,15,17,20-21],Huang 等^[22]通过对照实验发现 10% 可能为最佳的牵张幅度,这可能与接近生理状态有关。在牵张频率方面,Zhang 等^[21]和 Ruan 等^[23]通过静态(0 Hz)和循环(非 0 Hz)牵张的对照实验,肯定了后者的效果。为模拟正常的心脏搏动,循环牵张的频率基本被选定为 1 Hz,Huang 等^[22]进一步指出 1 Hz 或 1.5 Hz 的循环牵张可诱导干细胞表达心肌细胞相关基因,且 1 Hz 可能最为合适。另外,Morgan 等^[24]发现相比固定的频率

(1 Hz),动态变化的牵张频率对新生小鼠心肌细胞的细胞间偶连有所影响,但收缩功能在两组间无明显区别。牵张时间在大多数实验中为 1~7 d,也有学者将其细分至每天有固定的拉伸时间(如 0.5 h/d)^[19,25],但和牵张轴向一样,其和施加全天候牵张力的区别并未被研究。综上所述,一组参数为 10%、1 Hz 和 1~7 d(全天候)的单轴机械牵张可被视作较为通用的选择。

2 机械牵张对 SC-CMs 成熟的影响

现今,研究者们已探寻出许多可促进 SC-CMs 分化成熟的策略,如长程培养、共培养、3D 培养和电学刺激等,机械刺激也是其中重要的一员,主要包括流体剪切力和机械牵张等^[26]。机械牵张(模拟前负荷)作为心脏组织接受的主要机械刺激之一,已被多个研究证明可有效促进 SC-CMs 的发育和成熟。以下将从结构和功能两个层面探讨机械牵张的影响。

2.1 结构层面

大量研究表明,牵张刺激可从细胞排列、细胞形态和肌节发育等方面诱导 SC-CMs 的分化成熟。Ruan 等^[8]的实验表明,经过 2 周的静态牵张培养,组织中的细胞相比无刺激组均表现出更高的有序性,基质胶原纤维的排列也更加规则;Tulloch 等^[27]则深入地以对准值为指标,定量分析循环牵张对诱导多能干细胞衍生心肌细胞(iPSC-CMs)和胚胎干细胞衍生心肌细胞(ESC-CMs)组织中细胞排列的影响,与无张力组相比,持续的静态牵张培养和按一定频率施加张力的循环牵张培养都成倍增加细胞排列的有序性。有趣的是,机械牵张能引起人 ESC-CMs 和人心房成纤维细胞在垂直于牵张方向上重新排列^[28-29],而另有实验发现对于新生小鼠心肌细胞,其作用结果却是平行^[30]。此外,在 Abilez 等^[10]的长程培养中,施加牵张的人 iPSC-CMs 在培养至 25~28 d 时表现出异质的细胞表型,其中心室肌样细胞占比超过 50%。对于肌节的发育,多数研究结果表明牵张刺激可促进工程组织中细胞的成熟,如更长的长度,更清晰整齐的横纹等^[31-34];Kroll 等^[9]设计了一种能对培养在聚二甲基硅氧烷薄膜上的单层人 iPSC-CMs 同时施加电学和机械刺激的设备,施加机械牵张的组别中肌节长度却明显缩短,推测这也许和其二维培养环境或施加牵张力前的其他环节有关。

微观表现上,机械牵张可有效促进 SC-CMs 心肌标志物的表达(包括 RNA 和蛋白质含量)。在众多实验^[11,20,27,30,32,35-36]中,肌钙蛋白 I、肌钙蛋白 T、 α -肌动蛋白、N-钙黏蛋白、连接蛋白 43、转录因子 GATA4、转录因子 Nkx2.5、心房钠尿肽和脑钠肽等重要心肌标志物均可被牵张刺激诱导表达,这些蛋白质对干细胞的

形态、结构和功能发育具有重要作用;另外一个指标是 β -肌球蛋白重链/ α -肌球蛋白重链 (β -MHC/ α -MHC) 的比值,其值的升高与心肌细胞的成熟相关^[37],在相应的研究中, α -MHC 的含量不一定会下降,但 β -MHC 的表达量一般会被上调,且可高达 800%^[23,32]。

2.2 功能层面

在评价体外心肌细胞的功能时,收缩能力和收缩频率是主要指标,在许多实验中,细胞对心血管药物的反应性和钙流动力学表现也是重要的指标。研究表明,机械牵张能显著提升心肌样组织的主动收缩力^[21],其收缩力-前负荷关系也在合适的牵拉范围内符合 Frank-Starling 定律,且循环牵张相比静态牵张对曲线斜率的提升更加显著^[23],但机械牵张对细胞自主收缩频率的影响尚无定论^[10,32]。对于一些药物如异丙肾上腺素和利多卡因,给予牵张培养的细胞能对其作出类似原生心肌细胞的反应,表现为收缩力相应的增强^[38-39]。这些提升可能得益于胞内肌节的发育以及组织的整齐排列等^[30]。在钙流动力学方面^[9-10,23,32],较为一致的观念是牵张刺激可明显提升钙瞬变峰值,这也印证了其提升细胞收缩力的作用。另外,通过进一步测量组织的收缩力-频率曲线(评价心肌兴奋收缩耦联的一个良好指标),发现机械牵张有助于减弱细胞原本的负相关关系,向着正常心肌的正相关关系发展^[8]。但在是否可缩短达峰时间、50% 复极时间等问题上,目前仍有争议。

对于 MI 的治疗,培养心肌样细胞的目的是保证其在植入受损心脏后能起到足够的治疗作用,达到尽可能恢复患者心功能的目的。从这个角度说,实验室中评价 SC-CMs 是否心肌向分化成熟的最终方式应该是体内试验,而目前相关的研究并不多。在 Mihic 等^[32]的 MI 小鼠模型实验中,虽然有无事先经受牵张刺激不会影响其心电图表现,但 2D 超声心动图显示牵张组的心室前壁厚度明显增厚,对处死小鼠进行尸检也可观察到该组的工程组织与小鼠心脏拥有更好的嵌合度。Abd 等^[15]发现向兔 MI 区域注入干细胞并养育 8 周后,与未经过牵拉刺激的干细胞组相比,受牵拉组的左室射血分数和左室短轴缩短率均明显改善,定量分析也显示受牵拉组的 MI 面积明显减小。这些实验一定程度上说明对干细胞进行移植前牵张刺激对于恢复受损心脏结构和功能的积极影响,但仍需更多的研究证明其真实性和重要性。

3 信号转导机制

如前所述,目前的研究大多停留在探究机械牵张的影响上,内在的信号转导机制尚不明确,有如下两条研究进展较大。(1) TRPV4/PI3K/Akt 信号通路。

TRPV4 通道是允许 Ca^{2+} 通过的非选择性阳离子通道,其活动导致胞内 Ca^{2+} 升高,研究证明,单轴循环牵张能激活 TRPV4 通道引起 Ca^{2+} 内流,并激活经典的调控多种细胞生命活动的 PI3K/Akt 信号通路,最终导致人 ESC-CMs 在垂直于牵张方向上的重排^[29]。类似的,也有研究者发现对于毛细血管内皮细胞,机械牵张可通过 TRPV4 通道促进其重排,进一步验证了该通道的作用^[40]。深入的实验表明,激活 TRPV4 通道引起的 Ca^{2+} 内流只占牵张刺激引起的一部分,也就是说在牵张刺激和 Ca^{2+} 内流之间,还有其他机制起着作用,如 TRPV2 通道^[29]。(2) (miR-27a)/SCF 通路。miR-27a 参与调控细胞的多态性、肿瘤发生、增殖和凋亡等病理生理过程。Cao 等^[17]发现,当 BMMSCs 被施加循环牵张刺激时,miR-27a 的表达有所降低,而过表达它则会下调 GATA4、TNNT2、MEF-2C 和连接蛋白 43 等心脏标志物的表达,这意味着 miR-27a 在机械牵张的条件下抑制了 BMMSCs 的心肌向分化;同时,作者通过一系列步骤证明 SCF 基因是 miR-27a 的作用靶点,转染 SCF 基因表达的 siRNA 可下调心肌标志物的表达,且同时转染这些 siRNA 和 miR-27 则会进一步增加下调的幅度。这些结果综合说明 (miR-27a)/SCF 通路在调控机械牵张对 SC-CMs 分化成熟的影响,但详细的内容仍需更多的研究加以阐述。

4 问题和展望

综上所述,机械牵张确实可在细胞形态、结构和功能等方面促进 SC-CMs 的成熟。但这方面研究存在的一个问题是研究的多样性,差异巨大的研究设计和设备使不同研究之间的可比性很差,相应的,在开发出能满足大多数学者要求的通用牵张施加设备和细胞培养环境上仍需更多研究和努力。此外,大多数研究的对照组仅设置在了是否施加机械牵张以探究其对 SC-CMs 成熟的影响,却缺乏这些细胞与原生心肌细胞的对比,因而无从得知这些衍生心肌细胞的实际分化成熟度,不利于其临床应用。事实上,即便机械牵张能有效促进 SC-CMs 的成熟,这种程度也远不及原生心肌细胞^[27],这也不难理解,成熟的心肌细胞是在复杂的生理环境下接受各种刺激并经过长时间的生长发育而来的,从理论上来说,单独模拟生理条件的牵张刺激自然很难在几天内让 SC-CMs 接近前者的分化程度。因此,内在的信号转导机制作为重要的启发和推进动力就显得格外重要,但目前也少被深入研究,且体内试验也屈指可数,更不用说进一步应用于临床。种种迹象均表明这方面的研究尚未成熟。结合目前的研究状况,未来研究需重点突破低促成熟效率和低分子机制认知程度,在充

分认识内在信号转导机制的基础上,联合应用不同的策略,也许有助于尽早达到理想的效果。

参考文献

- [1] Hare JM, Traverse JH, Henry TD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(24):2277-2286.
- [2] Williams AR, Trachtenberg B, Velazquez DL, et al. Intramyocardial stem cell injection in patients with ischemic cardiomyopathy functional recovery and reverse remodeling[J]. *Circ Res*, 2011, 108(7):792-796.
- [3] Geng YJ. Molecular mechanisms for cardiovascular stem cell apoptosis and growth in the hearts with atherosclerotic coronary disease and ischemic heart failure[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1010:687-697.
- [4] Poynter JA, Herrmann JL, Manukyan MC, et al. Intracoronary mesenchymal stem cells promote postischemic myocardial functional recovery, decrease inflammation, and reduce apoptosis via a signal transducer and activator of transcription 3 mechanism[J]. *J Am Coll Surg*, 2011, 213(2):253-260.
- [5] Hirt MN, Hansen A, Eschenhagen T. Cardiac tissue engineering state of the art[J]. *Circ Res*, 2014, 114(2):354-367.
- [6] Goldring CE, Duffy PA, Benvenisty N, et al. Assessing the safety of stem cell therapeutics[J]. *Cell Stem Cell*, 2011, 8(6):618-628.
- [7] Volarevic V, Markovic BS, Gazdic M, et al. Ethical and safety issues of stem cell-based therapy[J]. *Int J Medical Sci*, 2018, 15(1):36-45.
- [8] Ruan JL, Tulloch NL, Razumova MV, et al. Mechanical stress conditioning and electrical stimulation promote contractility and force maturation of induced pluripotent stem cell-derived human cardiac tissue[J]. *Circulation*, 2016, 134(20):1557-1567.
- [9] Kroll K, Chabria M, Wang K, et al. Electro-mechanical conditioning of human-derived cardiomyocytes for translational research[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2017, 130(Pt B):212-222.
- [10] Abilez OJ, Tzatzalos E, Yang H, et al. Passive stretch induces structural and functional maturation of engineered heart muscle as predicted by computational modeling[J]. *Stem Cells*, 2018, 36(2):265-277.
- [11] Amin S, Banijamali SE, Tafazoli-Shadpour M, et al. Comparing the effect of equiaxial cyclic mechanical stimulation on GATA4 expression in adipose-derived and bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Cell Biol Int*, 2014, 38(2):219-227.
- [12] Scuderi GJ, Butcher J. Naturally engineered maturation of cardiomyocytes[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2017, 5:50.
- [13] Lluçà-Vallderas A, Bragós R, Soler-Botija C, et al. Unravelling the effects of mechanical physiological conditioning on cardiac adipose tissue-derived progenitor cells in vitro and in silico[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):499.
- [14] Kreutzer J, Viehriig M, Pölönen RP, et al. Pneumatic unidirectional cell stretching device for mechanobiological studies of cardiomyocytes[J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2020, 19(1):291-303.
- [15] Abd Emami B, Mahmoudi E, Shokrgozar MA, et al. Mechanical and chemical predifferentiation of mesenchymal stem cells into cardiomyocytes and their effectiveness on acute myocardial infarction[J]. *Artif Organs*, 2018, 42(6):E114-E126.
- [16] Girão-Silva T, Bassaneze V, Campos LCG, et al. Short-term mechanical stretch fails to differentiate human adipose-derived stem cells into cardiovascular cell phenotypes[J]. *Biomed Eng Online*, 2014, 13(1):54.
- [17] Cao C, Li L, Li H, et al. Cyclic biaxial tensile strain promotes bone marrow-derived mesenchymal stem cells to differentiate into cardiomyocyte-like cells by miRNA-27a[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 99:125-132.
- [18] Shimko VF, Claycomb WC. Effect of mechanical loading on three-dimensional cultures of embryonic stem cell-derived cardiomyocytes[J]. *Tissue Eng Part A*, 2008, 14(1):49-58.
- [19] LaBarge W, Mattappally S, Kannappan R, et al. Maturation of three-dimensional, hiPSC-derived cardiomyocyte spheroids utilizing cyclic, uniaxial stretch and electrical stimulation[J]. *PLoS One*, 2019, 14(7):e0219442.
- [20] Gu SR, Kang YG, Shin JW, et al. Simultaneous engagement of mechanical stretching and surface pattern promotes cardiomyogenic differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. *J Biosci Bioeng*, 2017, 123(2):252-258.
- [21] Zhang W, Kong CW, Tong MH, et al. Maturation of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes(hESC-CMs) in 3D collagen matrix: effects of niche cell supplementation and mechanical stimulation[J]. *Acta Biomater*, 2017, 49:204-217.
- [22] Huang Y, Zheng L, Gong X, et al. Effect of cyclic strain on cardiomyogenic differentiation of rat bone marrow derived mesenchymal stem cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e34960.
- [23] Ruan JL, Tulloch NL, Saiget M, et al. Mechanical stress promotes maturation of human myocardium from pluripotent stem cell-derived progenitors[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(7):2148-2157.
- [24] Morgan KY, Black LD 3rd. Investigation into the effects of varying frequency of mechanical stimulation in a cycle-by-cycle manner on engineered cardiac construct function[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2017, 11(2):342-353.
- [25] Kim HK, Kang YG, Jeong SH, et al. Cyclic stretch increases mitochondrial biogenesis in a cardiac cell line[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(3):768-774.
- [26] Besser RR, Ishahak M, Mayo V, et al. Engineered microenvironments for maturation of stem cell derived cardiac myocytes[J]. *Theranostics*, 2018, 8(1):124-140.
- [27] Tulloch NL, Muskheli V, Razumova MV, et al. Growth of engineered human myocardium with mechanical loading and vascular coculture[J]. *Circ Res*, 2011, 109(1):47-59.
- [28] Lu L, Mende M, Yang X, et al. Design and validation of a bioreactor for simulating the cardiac niche: a system incorporating cyclic stretch, electrical stimulation, and constant perfusion[J]. *Tissue Eng Part A*, 2013, 19(3-4):403-414.
- [29] Qi Y, Li Z, Kong CW, et al. Uniaxial cyclic stretch stimulates TRPV4 to induce realignment of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 87:65-73.
- [30] Lux M, André B, Horvath T, et al. In vitro maturation of large-scale cardiac patches based on a perfusable starter matrix by cyclic mechanical stimulation[J]. *Acta Biomater*, 2016, 30:177-187.
- [31] Shachar M, Benishti N, Cohen S. Effects of mechanical stimulation induced by compression and medium perfusion on cardiac tissue engineering[J]. *Biotechnol Prog*, 2012, 28(6):1551-1559.
- [32] Mihic A, Li J, Miyagi Y, et al. The effect of cyclic stretch on maturation and 3D tissue formation of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(9):2798-2808.
- [33] Ronaldson-Bouchard K, Ma SP, Yeager K, et al. Advanced maturation of human cardiac tissue grown from pluripotent stem cells[J]. *Nature*, 2018, 556(7700):239-243.
- [34] Ovchinnikova E, Hoes M, Ustyantsev K, et al. Modeling human cardiac hypertrophy in stem cell-derived cardiomyocytes[J]. *Stem Cell Rep*, 2018, 10(3):794-807.
- [35] Wang B, Wang G, To F, et al. Myocardial scaffold-based cardiac tissue engineering: application of coordinated mechanical and electrical stimulations[J]. *Langmuir*, 2013, 29(35):11109-11117.
- [36] Shen N, Knopf A, Westendorf C, et al. Steps toward maturation of embryonic stem cell-derived cardiomyocytes by defined physical signals[J]. *Stem Cell Rep*, 2017, 9(1):122-135.

- [37] Yang X, Pabon L, Murry CE. Engineering adolescence; maturation of human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes[J]. *Circ Res*, 2014, 114(3):511-523.
- [38] Nguyen MD, Tinney JP, Ye F, et al. Effects of physiologic mechanical stimulation on embryonic chick cardiomyocytes using a microfluidic cardiac cell culture model[J]. *Anal Chem*, 2015, 87(4):2107-2113.
- [39] Kensah G, Roa Lara A, Dahmann J, et al. Murine and human pluripotent stem cell-derived cardiac bodies form contractile myocardial tissue in vitro[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(15):1134-1146.
- [40] Thodeti CK, Matthews B, Ravi A, et al. TRVP4 channels mediate cyclic strain-induced endothelial cell reorientation through integrin-to-integrin signaling[J]. *Circ Res*, 2009, 104(9):1123-1130.

收稿日期:2020-07-13

我刊增加论著栏目的启事

我刊 2019 年起新增论著栏目,论著投稿注意事项如下。

1. 论著文章 5 000 字以内(包括摘要、图表及参考文献);论著采用结构式摘要(含目的、方法、结果和结论),摘要篇幅以 200~400 个汉字符为宜,并有完整的英文摘要(含文题、作者、单位、摘要和关键词);关键词以 3~8 个为宜;论著引用参考文献要求达到 20 条以上。

2. 论文如属国家自然科学基金项目或省、部级以上重点攻关课题,其他科研基金资助的项目,请在文稿首页脚注“【基金项目】×××科研资助项目(编号)”,如获专利请注明专利号。本刊对重大研究成果、国家自然科学基金、卫生部科研基金、省科技厅项目,将优先发表。

3. 本刊已全部实行网上投稿,请通过《心血管病学进展》杂志的稿件远程处理系统投稿(登录 <http://xxgbxzz.paperopen.com> 后,点击“作者投稿”,在“作者投稿管理平台”中投稿)。网上投稿成功后还需报送以下材料:(1)稿件处理费 50 元(可通过手机银行转账)。(2)推荐信(可发电子版):来稿需经作者单位审核,并附单位推荐信。推荐信应注明对稿件的审评意见以及无一稿多投、不涉及保密、署名无争议等项,并加盖公章。如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。(3)若此项研究为基金项目者,需附基金批文复印件(可发电子版)。

本刊编辑部