

诱导心肌细胞再生研究进展

张莉 熊峰

(西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心内科 成都市心血管病研究所, 四川 成都 610031)

【摘要】 成年哺乳动物心肌细胞在出生后迅速退出细胞周期, 当心肌细胞因缺血或其他因素而损伤, 残留存活的心肌细胞增殖能力十分有限, 取而代之的是不具有收缩能力的纤维组织, 从而引发不良心脏重构, 最终导致心力衰竭。为了改善心力衰竭患者的预后, 开发根本有效的治疗策略至关重要。目前研究已通过多种方法和模型来实现心肌细胞的再生, 现综述实现心脏再生方法的研究现状, 旨在阐明各种操纵心脏再生和促进心脏损伤后修复的策略, 并讨论未来临床应用的前景和挑战。

【关键词】 心脏再生; 多能干细胞; 再生医学; 重编程

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2024. 08. 012

Inducing Cardiomyocyte Regeneration

ZHANG Li, XIONG Feng

(Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Southwest Jiao Tong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Cardiovascular Disease Research Institute of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 Adult mammalian cardiomyocytes rapidly withdraw from the cell cycle after birth. When cardiomyocytes are injured by ischemia or other factors, the proliferation ability of surviving cardiomyocytes is very limited, and they are replaced by fibrous tissue without contractile ability, which causes adverse cardiac remodeling and ultimately leads to heart failure. In order to improve the prognosis of heart failure patients, it is crucial to develop fundamentally effective treatment strategies. At present, many methods and models have been used to realize the regeneration of cardiomyocytes. This review summarizes the research status of the methods of heart regeneration, aims to clarify various strategies for manipulating heart regeneration and promoting repair after heart injury, and discusses the prospects and challenges of clinical application in the future.

【Keywords】 Cardiac regeneration; Pluripotent stem cell; Regenerative medicine; Reprogramming

近年来, 尽管在心血管疾病的诊断和早期预防方面取得显著进展, 但缺血性心脏病的患病率仍在增加, 成为全球死亡的主要原因之一。据世界卫生组织预测, 到 2030 年, 每年将有超过 2 300 万人死于心血管疾病^[1]。当心肌细胞 (cardiomyocyte, CM) 因缺血或其他因素而损伤, 残留存活的心肌细胞增殖能力十分有限, 损伤后心肌的广泛重构会限制心肌的收缩能力, 最终引发心力衰竭。药物治疗、左心室辅助装置以及心脏移植等方法提高了心力衰竭患者的生存率, 但目前除心脏移植外, 其他治疗方法都仅是对症治疗, 以减缓病情进展, 而患者的长期预后仍然较差。因此迫切需要开发新的治疗方法, 以新生 CM 替代死亡的 CM, 是对受损心脏最好的修复, 于是心脏再生的概念被提出。

CM 在胎儿时期分裂旺盛, 而在出生后迅速退出细胞周期, 成为具有成人心脏特征的高度结构的有丝分裂后细胞。传统观点认为成人 CM 增殖能力有限,

每年 CM 的更新率为 0.5% ~ 1%^[2]。与成人心脏不同, 斑马鱼、蝾螈和新生哺乳动物的心脏在受伤后表现出强大的再生能力。这些研究重建了包括人类在内的哺乳动物心脏再生的信心。

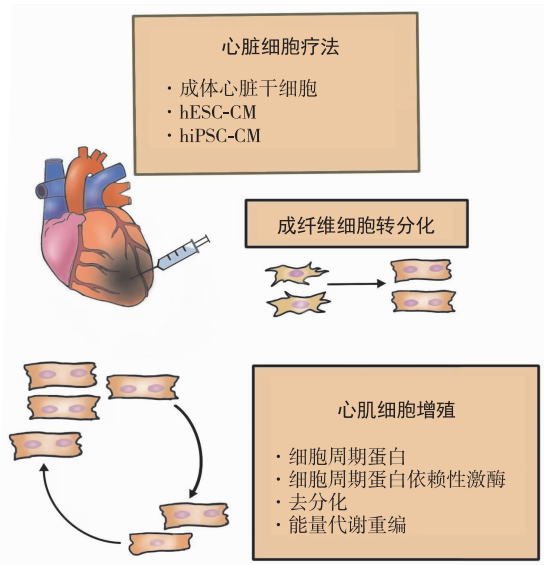
目前, 已有大量研究通过多种模型和策略实现 CM 的再生, 主要包括: (1) 刺激心脏成纤维细胞 (cardiac fibroblasts, CF) 转化为 CM; (2) 干细胞转化为 CM; (3) 诱导现有存活 CM 进行再增殖。见图 1。现就心脏再生方法最新研究现状进行综述, 并讨论未来临床应用的前景和挑战。

1 刺激 CF 转化为 CM

非 CM 是成体心脏的重要组成部分, 其中 CF 是心肌间质的主要细胞类型。CF 除了维持细胞外基质的完整性, 还对各种机械、电、化学刺激和细胞因子做出反应, 在心肌受损后 CF 表现出很强的迁移、增殖和分泌特性, 这使其成为实现心脏再生的潜在靶点。

基金项目: 国家自然科学基金 (82270486); 四川省自然科学基金 (24NSFSC0262)

通信作者: 熊峰, E-mail: xiong.feng05@163.com



注: hESC-CM, 人胚胎干细胞衍生心肌细胞; hiPSC-CM, 人诱导多能干细胞衍生心肌细胞。

图1 CM再生方法

直接重编程又称转分化,是将一种类型的成熟细胞直接转化为另一种类型的成熟细胞,无需经过典型的干细胞阶段。通过抑制 CF 特征性基因表达并激活心脏遗传程序,可使 CF 逐渐失去原有的特性并表现 CM 的特征^[3]。在体外试验中,多种转录因子组合已被证实能诱导 CF 转化为 CM。几项独立研究将含有转录因子组合 GMT(Gata4、Mef2c 和 Tbx5) 的病毒载体溶液注射到小鼠心肌梗死(myocardial infarction, MI)区域或边缘,发现小鼠心肌内 CF 可直接重新编程为诱导心肌细胞(inducing cardiomyocyte, iCM)^[4-5]。Tani 等^[6]研究发现在 GMT 组合中添加关键基因 Hand2(简称 MGTH),可提高体内重编程效率,改善心脏功能并逆转纤维化。与 GMT 相比,MGTH 能更早、更有效地诱导出成熟的 iCM。Lalit 等^[7]研究发现 Isl1、Tbx5、Gata4、Nkx2.5 和 Baf60c 五种转录因子结合可将 CF 重编程为诱导心脏祖细胞群,具有分化为心脏三系细胞和自我更新能力,显著提高重编程的效率。见图 2。

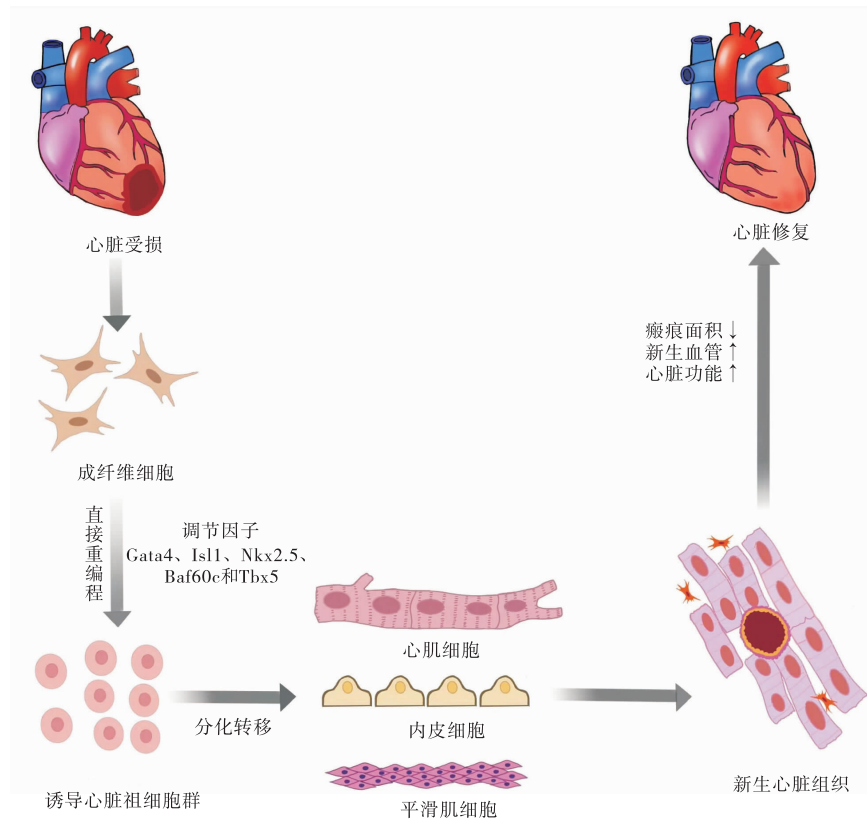


图2 CF直接重编程为诱导心脏祖细胞群

为了证实增殖的 iCM 源自 CF,研究使用带有 CF 谱系追踪基因的小鼠来进行实验。结果发现小鼠心肌内增殖的 iCM 均源自 CF,并且约 50% 的 iCM 与内源性 CM 相似,具有良好的肌节结构和线粒体。成熟的 iCM 在细胞收缩、电生理特性以及与内源性 CM 的功能偶联方面与成人心室 CM 相似^[6]。体内诱导的

iCM 在形态和功能上更接近成熟的 CM,更能改善心脏收缩功能,这表明体内微环境可能促进了心脏重编程的质量。

此外,调节某些关键的非编码 RNA 和表观遗传修饰可提高非 CM 的重编程效率。研究发现 GMT 联合 miR-133 能够促进 CF 的基因表达,并提高重编程效

率^[8]。表观遗传因素可通过组蛋白甲基化、乙酰化和泛素化来调控基因的表达,如减少 Bmi1 表达会改变心肌基因的组蛋白修饰,从而提高重编程效率^[9]。

尽管在啮齿动物中诱导 CF 重编程为 CM 的研究取得一定进展,但这些方法在人类心脏疾病中的应用仍有许多问题待解决:(1)小鼠和人类细胞环境的差异,如染色质、蛋白质组成和代谢等;(2)体内重编程的效率问题;(3)转化后 iCM 的安全性和稳定性;(4) iCM 功能成熟性问题,如 iCM 与正常 CM 的电耦合是否会引起心律失常等。

2 干细胞转化为 CM

干细胞生物学在生物医学研究中发展迅速,在特定诱导条件下,干细胞可定向分化成有收缩功能的 CM、内皮细胞和平滑肌细胞,对心脏再生治疗具有巨大潜力。目前用于心脏再生研究的干细胞主要分为内源性干细胞[包括内源性心脏祖细胞(cardiac progenitor cell, CPC)]和外源性干细胞[包括胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)和诱导多能干细胞]。

2.1 内源性 CPC

CPC 是一类存在于 CM 内具有集落生长、自我更新和多种分化潜能的前体多能细胞。目前已从心脏中分离出多种 CPC,根据其性质和表面标志特征可分为:侧群细胞、c-kit⁺ 细胞、Sca-1⁺ 细胞、心肌球源性细胞(cardiosphere-derived cell, CDC)等。本文重点介绍 c-kit⁺ 细胞和 CDC 两类细胞。

c-kit⁺ 细胞已被广泛认为是实现内源性心脏再生的重要细胞来源,其表面的 c-kit 受体可与细胞因子结合,激活信号通路作用于细胞核内转录途径,促进基因表达,从而促进心内干细胞分化为 CM^[10]。大量动物实验相继证实 c-kit⁺ 细胞能减小 MI 后的梗死面积,改善心脏功能^[11]。在临床前期研究基础上,Boffi 等^[12]将自体 c-kit⁺ 细胞经冠状动脉内注射到缺血性心肌病患者体内,结果显示注射治疗后能有效改善左心室收缩功能。

然而 c-kit⁺ 细胞转化为 CM 的能力一直存在争议, van Berlo 等^[13]提出 CPC 对 MI 后新心肌细胞的形成无明显作用,该研究直接标记心脏的内源性 c-kit⁺ 细胞,发现即使在损伤后, c-kit⁺ 细胞仅有 0.03% 的比例分化为 CM,其对心脏损伤的修复主要通过旁分泌作用产生多种细胞因子,参与受损心脏的血管形成和发挥抗凋亡作用保护心脏。

CDC 是从心脏组织中分离出的一种能够在体外形成类似心肌组织的三维球体结构的细胞。在大鼠和猪临床前心力衰竭模型中通过移植体外培养并纯化的 CDC 可减小梗死面积和改善心脏功能^[14]。2009 年

Makkar 等^[15]启动关于 CDC 的临床试验(CADUCEUS),使用自体 CDC 治疗 6 个月后心脏磁共振成像提示患者 CM 存活数量增加,瘢痕面积减小且左心室局部收缩力增加,但患者的左室射血分数无明显提高^[15]。随后,在更大规模的临床试验 ALLSTAR^[16]中使用同种异体 CDC 治疗后,患者左室射血分数和 N 末端脑钠肽前体均较治疗前改善。

目前, CPC 心脏再生治疗的疗效存疑,多数观点认为 CPC 直接分化为 CM 的能力非常有限,其对心脏再生的益处多归因于旁分泌和免疫调节效应^[17]。此外,细胞的分离、扩增和移植需要数周时间,因此该方法也无法应对急性 MI 的治疗。

2.2 ESC 和诱导多能干细胞

ESC 和诱导多能干细胞统称为多能干细胞,多能干细胞具有无限分化为 CM 的潜能,其分化的 CM 在心肌特异性基因及蛋白的表达、细胞电生理特性等方面与正常 CM 相似。起初观点认为心脏内环境可提供关键的生长因子或发挥细胞相互作用,以诱导 ESC 向 CM 特异性分化。但研究发现直接将 ESC 注射到小鼠心肌中会形成大的畸胎瘤。于是研究人员通过体外诱导 ESC 分化成熟,形成人胚胎干细胞衍生心肌细胞(human embryonic stem cell-cardiomyocyte, hESC-CM),这些细胞具有成熟 CM 形态^[18]。在临床前研究中 hESC-CM 已被移植到多种动物模型中^[19-20],移植的 hESC-CM 可在受损的心脏中存活、增殖并与原始 CM 之间形成电耦合。但由于 ESC 来源于着床前囊胚内细胞团而受到伦理方面的质疑,并且免疫排斥问题也使其在临床应用中受到限制。

随后, Takahashi 等^[21]将体细胞重新编程为类 ESC 并成功地培育出人诱导多能干细胞(human induced pluripotent stem cell, hiPSC), hiPSC 在自我更新和分化为多种细胞类型的能力上与 ESC 几乎相同。许多研究^[22]报道在 MI 动物临床前研究中,移植人诱导多能干细胞衍生心肌细胞(human induced pluripotent stem cell-cardiomyocyte, hiPSC-CM)能够缓解心脏重构过程并改善心脏功能。但也有大型动物研究^[23]显示,将 hiPSC-CM 注射到非人灵长类动物或猪模型后,出现危及生命的室性心律失常。

近年来,心脏贴片是一种新兴的外科技术,将生物活性贴片材料缝合到心外膜上,生物材料既可直接与心外膜接触,为细胞附着或聚集提供物理支持,还能释放生物活性因子,可提高 hiPSC 的分化效率或促进功能成熟^[24]。Lou 等^[25]研究在 MI 小鼠模型中,使用纤维蛋白贴片递送 hiPSC 衍生三系细胞,观察到植入贴片后能明显改善小鼠心脏功能,并进一步证明在

贴片中加入 hiPSC 衍生的 CF 能促进 hiPSC-CM 成熟。Miyagawa 等^[26]首次开展了一项使用含有 hiPSC-CM 贴片治疗缺血性心肌病的临床试验,6 个月后随访报告移植后贴片耐受性和安全性良好,并且移植后患者左心室壁运动得到改善。

hiPSC 应用于临床治疗仍然面临一些挑战。(1) 细胞的异质性:hiPSC 的分化产生不同亚型 CM 和非 CM 的混合物,可能会诱发移植相关的异常组织形成,如何定向诱导分化非常重要。(2) 细胞存活率及不成熟表型:hiPSC-CM 显示出不成熟的特征,肌节结构和收缩性仍不够成熟。尽管已经开发出增强 hiPSC-CM 体外成熟的方法,但依旧无法确定 hiPSC-CM 心脏移植的最佳阶段。(3) 心律失常风险:需要进一步的研究来解决与移植相关的心律失常风险。(4) 免疫排斥。

3 诱导 CM 再生

诱导 CM 再生是诱导成年期 CM 重新进入细胞周期并增殖,从而对损伤心肌进行修复的方法。该方法可避免干细胞移植过程中的许多风险,这为损伤后心脏再生治疗提供了新方向。

细胞周期调节因子在细胞周期的各阶段通过相互作用来推进或阻滞细胞周期进程,包括各类细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)、转录因子和 DNA 修复酶等。已有研究通过操控一个或多个细胞周期调控因子成功诱导成年 CM 重新进入细胞周期,发生有丝分裂、增殖再生。Mohamed 等^[27]发现过表达四种细胞周期因子的组合为:CDK1、CDK4、细胞周期蛋白 B1 和细胞周期蛋白 D1(共称为 4F),能有效诱导 CM 的胞质分裂。Abouleisa 等^[28]克隆出编码 4F 的多顺反子病毒,并由心肌肌钙蛋白 T2(troponin T type 2, TNNT2)启动子驱动(称为 TNNT2-4F-NIL),结果显示心肌内注射 TNNT2-4F-NIL 可改善大鼠和猪缺血再灌注后的心肌收缩功能并减小瘢痕面积。

转录因子也被证明可调控出生后 CM 的细胞周期停滞。E2F4 转录因子能激活与 DNA 复制相关基因,同时还能诱导细胞周期蛋白 A 和细胞周期蛋白 E 的表达,是 G2/M 期所必需的转录因子^[29]。Meis 转录因子家族能激活细胞周期抑制基因,阻滞细胞周期。免疫荧光分析^[30]显示 Meis1 敲除小鼠在出生后第 14 天,CM 持续进行有丝分裂和细胞分裂。

此外,多项研究强调了心肌细胞代谢在 CM 发育和增殖过程中的重要性。代谢底物除了作为能量来源外,还成为基因表达和表观遗传模式的关键调节剂,这均会影响心脏再生。Li 等^[31]通过特异性敲除肉

毒碱棕榈酰转移酶抑制 CM 线粒体对脂肪酸的摄取,从而实现调节细胞能量代谢诱导成年期心脏再生。

目前诱导成体 CM 再生的各种策略尚未应用于临床研究中,因为调控基因表达具有复杂的调控网络,在调节基因表达的过程中,可能会在其他组织中出现不受控制的增殖和肿瘤的发生,如何特异性改变 CM 的基因表达成为 iCM 内源性再生的关键点。

4 其他方向

近年来,在此前研究基础上衍生出一些新的方向来实现 CM 的再生和修复。Versican 是一种 CF 来源的多功能蛋白聚糖,主要存在于心脏细胞外基质中,研究发现 Versican 是 CM 增殖的潜在调控因子,在心脏 CF 中特异性敲除 Versican 会降低 CM 的增殖能力,并损害新生小鼠心脏的再生能力,相反,在 MI 后注射 Versican 可促进 CM 的增殖,减少纤维化。此外 Versican 还能增强 hiPSC-CM 的增殖^[32]。研究者进一步探索了 Versican 促进 CM 增殖的分子机制,发现 Versican 可通过激活整合素 $\beta 1$ 以及下游的信号分子(ERK1/2 和 Akt),从而促进 CM 增殖和心脏修复。

此外,线粒体未折叠蛋白反应是线粒体到细胞核的主要信号通路,它能维持线粒体蛋白稳态,介导组织间的信号传递,并调节机体衰老。一项在小鼠模型中的研究^[33]发现多西环素干预可抑制线粒体翻译并诱导线粒体未折叠蛋白反应,增强细胞周期和分裂相关基因的转录。随后,在 Gao 等^[34]的研究中再次证实了多西环素可使 MI 后小鼠梗死面积减小,并验证了多西环素通过激活 ATF4 信号通路进而抑制线粒体翻译,来促进 CM 增殖并实现心脏再生。

5 总结

目前临床对治疗心力衰竭的再生疗法有着巨大的需求。过去严谨的研究为心脏再生治疗奠定了坚实的基础,并重新定义了对 CM 生物学的理解。在未来,随着诱导心脏再生的可行策略向临床应用转化,提高对 iCM 增殖、分化和成熟的分子机制的理解以及非 CM 在支持心脏功能中的作用,对于实现靶向的心脏再生有重要影响。

参考文献

- [1] Khan A, Gurvitz M. Epidemiology of ACHD: what has changed and what is changing? [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2018, 61(3-4): 275-281.
- [2] Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans [J]. *Science*, 2009, 324(5923): 98-102.
- [3] Wang H, Yang Y, Liu J, et al. Direct cell reprogramming: approaches, mechanisms and progress [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(6): 410-424.
- [4] 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.

- [5] 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.
- [6] Tani H, Sadahiro T, Yamada Y, et al. Direct reprogramming improves cardiac function and reverses fibrosis in chronic myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2023, 147(3):223-238.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Yamakawa H, Ieda M. Cardiac regeneration by direct reprogramming in this decade and beyond [J]. *Inflamm Regen*, 2021, 41(1):20.
- [10] 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.
- [11] Smart N, Riley PR. The stem cell movement [J]. *Circ Res*, 2008, 102(10):1155-1168.
- [12] Bolli R, Chugh AR, D'Amario D, et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase I trial [J]. *Lancet*, 2011, 378(9806):1847-1857.
- [13] van Berlo JH, Kanisicak O, Maillet M, et al. c-kit⁺ cells minimally contribute cardiomyocytes to the heart [J]. *Nature*, 2014, 509(7500):337-341.
- [14] Kawaguchi S, Soma Y, Nakajima K, et al. Intramyocardial transplantation of human iPS cell-derived cardiac spheroids improves cardiac function in heart failure animals [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2021, 6(3):239-254.
- [15] Makkar RR, Smith RR, Cheng K, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase I trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9819):895-904.
- [16] Makkar RR, Kereiakes DJ, Aguirre F, et al. Intracoronary ALLogeneic heart STem cells to Achieve myocardial Regeneration (ALLSTAR): a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(36):3451-3458.
- [17] Vagnozzi RJ, Maillet M, Sargent MA, et al. An acute immune response underlies the benefit of cardiac stem cell therapy [J]. *Nature*, 2020, 577(7790):405-409.
- [18] Mummery CL, Zhang J, Ng ES, et al. Differentiation of human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells to cardiomyocytes: a methods overview [J]. *Circ Res*, 2012, 111(3):344-358.
- [19] Liu YW, Chen B, Yang X, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes restore function in infarcted hearts of non-human primates [J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(7):597-605.
- [20] Chong JJ, Yang X, Don CW, et al. Human embryonic-stem-cell-derived cardiomyocytes regenerate non-human primate hearts [J]. *Nature*, 2014, 510(7504):273-277.
- [21] Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors [J]. *Cell*, 2007, 131(5):861-872.
- [22] Soma Y, Tani H, Morita-Umei Y, et al. Pluripotent stem cell-based cardiac regenerative therapy for heart failure [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2024, 187:90-100.
- [23] Romagnuolo R, Masoudpour H, Porta-Sánchez A, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes regenerate the infarcted pig heart but induce ventricular tachyarrhythmias [J]. *Stem Cell Reports*, 2019, 12(5):967-981.
- [24] Querdel E, Reinsch M, Castro L, et al. Human Engineered Heart Tissue Patches Remuscularize the Injured Heart in a Dose-Dependent Manner [J]. *Circulation*, 2021, 143(20):1991-2006.
- [25] Lou X, Tang Y, Ye L, et al. Cardiac muscle patches containing four types of cardiac cells derived from human pluripotent stem cells improve recovery from cardiac injury in mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(4):1062-1076.
- [26] Miyagawa S, Kainuma S, Kawamura T, et al. Transplantation of iPSC-derived cardiomyocyte patches for ischemic cardiomyopathy [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:950829.
- [27] Mohamed TMA, Ang YS, Radzinsky E, et al. Regulation of cell cycle to stimulate adult cardiomyocyte proliferation and cardiac regeneration [J]. *Cell*, 2018, 173(1):104-116. e12.
- [28] Abouleisa RRE, Salama ABM, Ou Q, et al. Transient cell cycle induction in cardiomyocytes to treat subacute ischemic heart failure [J]. *Circulation*, 2022, 145(17):1339-1355.
- [29] van Amerongen MJ, Diehl F, Novoyatleva T, et al. E2F4 is required for cardiomyocyte proliferation [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 86(1):92-102.
- [30] Mahmoud AI, Kocabas F, Muralidhar SA, et al. Meis1 regulates postnatal cardiomyocyte cell cycle arrest [J]. *Nature*, 2013, 497(7448):249-253.
- [31] Li X, Wu F, Günther S, et al. Inhibition of fatty acid oxidation enables heart regeneration in adult mice [J]. *Nature*, 2023, 622(7983):619-626.
- [32] Feng J, Li Y, Li Y, et al. Versican promotes cardiomyocyte proliferation and cardiac repair [J]. *Circulation*, 2024, 149(13):1004-1015.
- [33] Wang YT, Lim Y, McCall MN, et al. Cardioprotection by the mitochondrial unfolded protein response requires ATF5 [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(2):H472-H478.
- [34] Gao F, Liang T, Lu YW, et al. Reduced mitochondrial protein translation promotes cardiomyocyte proliferation and heart regeneration [J]. *Circulation*, 2023, 148(23):1887-1906.

收稿日期:2024-04-03