

干细胞联合中药方剂治疗心肌梗死的研究进展

许立功¹ 李振伟¹ 吴爽²

1 浙江省杭州市浙江大学医学院附属第一医院 2 浙江省杭州市浙江大学医学院附属第二医院

DOI:10.12238/fcmr.v4i2.5469

[摘要] 心肌梗死(myocardial infarction, MI)是全世界范围内死亡率最高的疾病,也是致死率和致残率的首要因素之一。传统的治疗手段仅能改善症状而不能替换修复损伤的心肌细胞,这就迫切需要一种新型的治疗手段来修复改善心肌梗死。干细胞技术的发展以及干细胞特有的增殖分化能力使其成为再生医学极具潜力的工具。中药中的经典方剂“补阳还五汤”能够改善心肌梗死微环境,促进微小血管形成,同时具有抗炎,调节免疫等作用。综上,干细胞结合中药方剂共同用于心梗治疗应该会有较好的疗效。

[关键词] 心肌梗塞; 干细胞; 中药方剂; 补阳还五汤

中图分类号: R282 文献标识码: A

Research Progress of Stem Cells Combined with Traditional Chinese Medicine Prescription in Treating Myocardial Infarction

Ligong Xu¹ Zhenwei Li¹ Shuang Wu²

1 The First Affiliated Hospital, Zhejiang University

2 The Second Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine

[Abstract] Myocardial infarction (MI) is the disease with the highest mortality rate in the world, and it is also one of the primary factors of mortality and disability. Traditional treatment can only improve symptoms, but not replace damaged myocardial cells, so a new treatment is urgently needed to repair and improve myocardial infarction. The development of stem cell technology and its unique ability of proliferation and differentiation make it a potential tool for regenerative medicine. "Buyanghuanwu Decoction", a classic traditional Chinese medicine prescription, can improve the microenvironment of myocardial infarction, promote the formation of micro-blood vessels, and at the same time, it has the functions of anti-inflammation and regulating immunity. To sum up, stem cells combined with traditional Chinese medicine prescription should have a good effect in treating myocardial infarction.

[Key words] myocardial infarction; stem cells; traditional Chinese medicine prescription; Buyanghuanwu decoction

心肌梗死(myocardial infarction, MI)是全球冠心病中死亡率最高的疾病,也是致死率和致残率的首要因素之一,对人类健康构成严重威胁,也为社会带来了沉重负担^[1]。心肌梗死后,大量心肌细胞坏死凋亡并逐步被无功能的纤维瘢痕组织取代,进而导致心室重塑、心功能逐步下降甚至衰竭^[2]。目前传统的治疗手段包括药物治疗、手术治疗、介入治疗都仅适用于有部分存活心肌的患者。对于已发生不可逆性心肌坏死的患者,血运重建仍难获得改善心脏功能,逆转心室重塑的作用。心脏移植是终末期心力衰竭的有效治疗方法,但由于供体缺乏、免疫排斥和手术风险等诸多限制,使其难以令绝大部分患者受益。鉴于上述几种方法的缺陷,如何替换修复损伤坏死的心肌细胞已成为心梗治疗亟待解决的问题之一。

1 干细胞治疗心肌梗死

近年来,随着细胞技术的发展进步,干细胞移植治疗已逐步成为心肌梗死的极具发展潜力的治疗方法。干细胞是一类具有自我更新和分化潜力的细胞。根据其分化潜力,干细胞可分为两类:全能干细胞和多能干细胞。全能干细胞包括胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)和诱导多功能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs),该类细胞能够无限增殖,并能分化成体内的所有细胞类型。而多能干细胞的分化潜能较全能干细胞局限,在一定诱导条件下能够产生多种细胞类型,如间质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、脂肪干细胞(adipose derived stem cells, ADSCs)、造血干细胞、骨骼肌细胞和内皮祖细胞等。

1.1 胚胎干细胞(ESCs)。ESC是近年来医学和生物学领域的

热门话题,有望实现心肌组织的再生修复。1981年,Evans和Kaufman等人首次从小鼠胚胎的内细胞团中获得了这种细胞^[3]。该细胞系是通过从囊胚中取出内细胞团,并在经过辐照的饲养层上连续传代分化而产生的ESCs^[4]。在培养过程中,必须通过添加防止分化的白血病抑制因子(LIF)等因子来维持其分化状态和分化潜能。1998年,Thomson等人从体外受精的胚胎中成功地构建了第一个人类ESC细胞系^[5]。

ESCs具有无限增殖、自我更新和全能性等特征,已被认为是新型再生医学疗法的主要候选来源,并在确定的条件下被用来衍生各种细胞群,如心肌、内皮和神经细胞。与正常细胞受损相关的疾病均可以通过干细胞来进行修复治疗,例如,胰岛细胞可治疗糖尿病,心肌细胞可用于修复受损的心肌。ESCs虽具有无限增殖和多能分化的优势,但由于胚胎干细胞所涉及的伦理问题,使其未能在临床及临床前研究中广泛应用。此外,从胚胎干细胞中提取的心肌细胞效率低下,极大地阻碍了潜在的临床应用^[6]。

1.2 诱导多功能干细胞(iPSCs)。2006年,Gurdon和Yamanaka教授通过逆转录病毒将四个基因(Oct3/4、Sox2、c-Myc和KLF4)转入小鼠胚胎成纤维细胞和尾端成纤维细胞,这两类细胞均被重新编程为类似ESCs的细胞,获得了突破性的进展^[7]。该类重新编程得到的细胞被称为诱导多功能干细胞(iPSCs),具有类似ESCs的增殖及分化特性,代表了再生医学的一个新的希望来源。因其无限的增殖分化潜力及细胞来源不受伦理限制,iPSCs已被用于细胞治疗的临床前实验研究及和药物开发。大量的研究表明,iPSCs诱导分化的心肌细胞(hiPS-CMs)是一种较有前途的细胞来源,可用于心肌再生和改善修复心脏功能^[8-10]。但其最大的挑战仍然是诱发畸胎瘤等生物安全的潜在风险。

1.3 间充质干细胞(MSCs)。间充质干细胞是一类非造血细胞,可以从骨髓抽吸物或脂肪组织中获得。Friedenstein等人在1974年首次提取了间充质干细胞并发现其再生能力^[11]。骨髓MSCs存在于成人骨髓中,可以分化成间充质系的细胞类型,包括骨、软骨和脂肪组织^[12,13]。间充质干细胞还具有高度的免疫抑制能力。尽管拥有这些优点,间充质干细胞直到近年来才被认为是真正的干细胞。近年来,许多证据表明,自体 and 异体移植的间充质干细胞在治疗一些疾病方面具有较大潜力。例如,在骨髓移植受者中,静脉注射hMSCs对促进造血系的移植后修复具有重要作用,并能缓解移植物抗宿主的问题^[14]。也有证据表明,体外扩增的间充质干细胞对损伤心肌具有改善修复作用^[15],将hMSCs注射到心肌梗塞缺血交界区,可改善心肌细胞功能^[16],但其骨髓中获得的干细胞数量相对较少和可能诱发心率失常等原因未在临床广泛应用。

1.4 脂肪来源干细胞(adipose derived stem cells, ADSCs)。脂肪组织包括较多细胞类型,如,前脂肪细胞、脂肪细胞、血管内皮细胞和血管平滑肌细胞。这些细胞在形态上类似于成纤维细胞,主要来自于基质细胞部分。ADSCs是可以安全地从脂肪细胞悬浮液中分离出来,并分化成成纤维细胞样的细胞,即去分化脂肪细胞。这种类型具有独特的增殖能力和多能分化潜能^[17]。它们可以在体内或体外某些特定条件下逐渐分化成多种间质细胞,

如软骨、成骨、脂肪细胞等。ADSCs也能表达许多生长因子,包括血管内皮生长因子和肝细胞生长因子。然而,ADSCs分化情况尚不明确使其在再生医学领域的应用较为受限。

2 中药方剂“补阳还五汤”治疗心肌梗死

中药方剂对于心肌梗死的防治具有多靶点、多环节、疗效稳定、毒副作用小、副作用少等优势,且在促进心肌梗死后微小血管再生、心肌细胞功能恢复、扭转心室重塑方面优势明显^[18]。中药中的经典方剂“补阳还五汤”具有疏通心脉的功效,对于诸多心血管疾病有较好的疗效,能有效改善心梗患者的心功能和血清心肌酶水平,临床疗效显著。本方药物组成主要有黄芪、当归、赤芍、地龙、红花、桃仁、川芎,根据“气旺而促进血行,血畅则络脉通”的中医理论,方中重用黄芪大补脾胃元气,当归活血,佐以红花、地龙、赤芍、川芎、桃仁以通经活络,活血祛瘀,所有药物配伍使用,能够补气活血、祛瘀通络。现代药理研究发现,补阳还五汤能够改善血管微循环、血流动力学以及心肌局部微环境和能量平衡,且能够清除氧自由基,抑制钙超载,同时还具有抗炎、调节免疫等作用^[19]。目前在临床常用的中药复方“补阳还五汤”主要用于“因虚致瘀”的中风症,是活血化瘀、疏通经络的代表方剂。补阳还五汤成分包括:黄芪、赤芍、红花、地龙、川芎、当归、桃仁。心肌梗死的发病机理为本虚标实,多有气虚血瘀表现,与补阳还五汤证非常吻合,有较强的对症性,其改善心肌功能主要机制^[20]可能有以下几个方面:(1)降低诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthases, iNOS)及白细胞分化抗原(ligand of cluster of differentiation 40, CD40L)的水平;(2)调节内皮素、降钙素代谢水平,抑制氧化应激,扩张血管,改善微循环;(3)降低血小板聚集性,增强纤溶系统活性,改善缺氧损伤微环境;(4)降低交感-肾上腺素轴的系统兴奋性,从而抑制儿茶酚胺的合成与分泌,进一步改善心肌功能代谢及逆转心室重塑。

基于干细胞的增殖分化能力和中药方剂“补阳还五汤”的改善心肌功能的不同作用通路,推测二者相结合治疗心肌梗死,能够有较好的修复损伤心肌细胞,提高心功能的作用。有研究表明^[21],补阳还五汤联合骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)治疗心肌梗死,结果发现这种治疗方法对大鼠心肌组织具有保护作用,减轻缺血再灌注对心肌的损伤;该机制与其降低细胞膜的通透性,保护心肌细胞膜完整,减轻细胞膜脂质过氧化反应,防护再灌注期心肌细胞的氧化应激损伤有关。同时补阳还五汤能够改善缺血微环境,促进BMSCs向心肌组织迁移效率,增加归巢干细胞量,并促进其分化为微小血管改善微循环。

综上所述,干细胞联合中药方剂治疗心肌梗死,中药方剂能够改善局部损伤微环境,提高干细胞移植效率,促进干细胞存活及迁移、分化,干细胞分化产生的微小血管能够促进损伤微循环改善;同时移植干细胞产生的旁分泌效应也会影响微环境的变化;中药方剂的其他作用如清除氧自由基,抑制钙超载,调节免疫及抗炎作用也会促进改善移植干细胞的分化效能并进一步改善心肌功能。因此,干细胞联合中药方剂治疗心肌梗死是一种具

有前景的治疗新手段和新策略。但其具体的作用机制及调节通路尚不够明确值得关注研究。

[基金项目]

- (1)浙江省中医药科技计划青年人才基金项目,2019ZQ034;
(2)浙江省自然科学基金青年基金项目,LQ19H180009。

[参考文献]

[1] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146–e603.

[2] Bauters C, Dubois E, Porouchani S, Saloux E, Fertin M, de Groote P, et al. Long-term prognostic impact of left ventricular remodeling after a first myocardial infarction in modern clinical practice. *PLoS One*. 2017;12:e0188884.

[3] Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 1981;292:154–6.

[4] Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78:7634–8.

[5] Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282:1145–7.

[6] Hong H, Yang Y, Zhang Y, Cai W. Non-invasive imaging of human embryonic stem cells. *Curr Pharm Biotechnol*. 2010;11:685–92.

[7] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126:663–76.

[8] Zhao M, Nakada Y, Wei Y, Bian W, Chu Y, Borovjagin AV, et al. Cyclin D2 Overexpression Enhances the Efficacy of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes for Myocardial Repair in a Swine Model of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2021;144:210–28.

[9] Guo R, Morimatsu M, Feng T, Lan F, Chang D, Wan F, et al. Stem cell-derived cell sheet transplantation for heart tissue repair in myocardial infarction. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11:19.

[10] Gao L, Gregorich ZR, Zhu W, Mattapally S, Oduk Y, Lou X, et al. Large Cardiac Muscle Patches Engineered From Human Induced-Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiac Cells Improve Recovery From Myocardial Infarction in Swine. *Circulation*. 2018;137:1712–30.

[11] Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Latsinik NV, Panasyuk AF, Keiliss-Borok IV. Stromal cells responsible for

transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo. *Transplantation*. 1974;17:331–40.

[12] Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*. 1991;9:641–50.

[13] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284:143–7.

[14] Lazarus HM, Koc ON, Devine SM, Curtin P, Maziarz RT, Holland HK, et al. Cotransplantation of HLA-identical sibling culture-expanded mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in hematologic malignancy patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:389–98.

[15] Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:10344–9.

[16] Laflamme MA, Zbinden S, Epstein SE, Murry CE. Cell-based therapy for myocardial ischemia and infarction: pathophysiological mechanisms. *Annu Rev Pathol*. 2007;2:307–39.

[17] Shen JF, Sugawara A, Yamashita J, Ogura H, Sato S. Dedifferentiated fat cells: an alternative source of adult multipotent cells from the adipose tissues. *Int J Oral Sci*. 2011;3:117–24.

[18] Li L, Wang Y, Guo R, Li S, Ni J, Gao S, et al. Ginsenoside Rg3-loaded, reactive oxygen species-responsive polymeric nanoparticles for alleviating myocardial ischemia-reperfusion injury. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*. 2020;317:259–72.

[19] 李卿,周春刚.补阳还五汤防治心肌缺血/再灌注损伤的研究进展[J].*医学综述*,2015,21(11):2032–2033.

[20] 李鑫辉,黄森鑫,杜建芳,等.丹参通络解毒汤联合骨髓干细胞移植对急性心肌梗死大鼠心肌纤维化的影响及其机制[J].*北京中医药大学学报*,2019,42(8):655–661.

[21] 宋忠阳,王功臣,张志明,等.补阳还五汤联合 BMSCs对心肌缺血再灌注损伤模型大鼠心肌的防护作用[J].*北京中医药大学学报*,2020,43(2):115–124.

作者简介:

许立功(1984--),男,汉族,陕西省榆林市人,硕士,中级,研究方向:疾病的诊疗一体化。

李振伟(1972--),男,汉族,山东省莱芜市人,博士,中级,研究方向:腹部磁共振成像。

通讯作者:

吴爽(1984--),女,汉族,山西省忻州市人,博士,中级,研究方向:心肌损伤的可视化评价。