

## 胎儿干细胞联合治疗慢性心脏功能衰竭及其对左心室心肌形态功能参数的影响

### 抽象

胎儿干细胞治疗 (FSCT) 被认为是重症慢性心脏病患者联合治疗的新方向失败 (瑞士法郎)。

20 名患有 CHF 功能 III-IV 级 (FC) 的患者 (平均年龄为  $50.1 \pm 1.1$  岁) 接受冷冻保存的细胞移植检查了从 5-8 周妊娠胚胎获得的胎儿肝脏和心脏。对照组 (CG) 20 例患者与主要组 (MG) 按性别、年龄进行比较。

FSC 治疗后 6 个月内, CHF 患者报告左心室 (LV) 的收缩活动显着改善超声心动图 (EchoCG) 结果中的心肌 (左心室射血分数 (LVEF) 增加了 20.9%, 比未接受 FSCT 的患者,  $p < 0.05$ ) 和 LV 重构特征 (左心室舒张末期容积 (LV EDV) 减少 20.5%,  $p < 0.05$ )。

FSCT 后 1 个月内血清 NT-proBNP 在 1、3 和 6 个月内分别显着升高了 33.8%、50% 和 65.1% ( $p < 0.001$ ), 并且在治疗一个月后与 CG 相比显着降低 ( $p < 0.05$ )。

作为 CHF 患者全身状况改善的结果, 在 6 分钟步行距离 (6MWD) 测试中观察到显着升高, 步行距离增加了 7.3 倍 ( $p < 0.001$ )、10.3 倍 ( $p < 0.001$ ) 和 12.5 倍 ( $p < 0.001$ ) 分别与 1、3 和 6 个月的基线相比, 通常比 CG 患者高 2 倍。DASI 评分增加 54.6%, 3 个月后增加 63.2%, 6 个月后增加 66.4%, 显着高于基线 ( $p < 0.05$  vs. 基线)。

已经证明, 使用 FSC 和标准疗法联合治疗 CHF 患者可以增加 LV 心肌收缩力, 降低血清 NT-proBNP 水平, 从而改善患者的整体生活质量。

**关键词:** 心力衰竭, 胎儿干细胞, 左心室功能重塑。

心血管疾病是世界范围内的主要死亡原因, 也是所有发达国家医疗机构都非常关注的问题 [20,21]。根据世界卫生组织的数据, 2008 年心血管疾病导致 1730 万人死亡, 占全球总死亡率的 30%。这个问题的重要性在高收入和低收入国家不同。在高收入国家, 超过 80% 的人死于心血管疾病, 这一死亡率约为男女之间也一样。到 2030 年, 心血管疾病, 主要是心脏疾病和中风作为唯一的死因, 预计每年将夺走 2360 万人的生命 [1, 26]。慢性心力衰竭 (CHF) 是任何心血管疾病的结果。

CHF 是由心肌收缩力降低引起的, 左心室 (LV) 的正常血液流出不足, 导致氧气和营养供应不足 [24]。在最近的 10-15 年内, 慢性心力衰竭的治疗方法发生了变化。

新类别的药物出现, 由于对 CHF 整体进展中神经体液调节障碍的详细研究, 对正性肌力物质功效的考虑发生了变化。

CHF 患者除了对症治疗外, 还使用特殊的除颤器进行治疗 [16], 但是, 尽管医学有所进步, 但 CHF 患者的数量每年都在增长, 因为使用单一的“保守疗法”很难恢复已经死亡的心肌细胞。治疗”。

全世界心血管死亡率的持续增加要求开发主要新的、负担得起的和有效的 CHF 疗法。胎儿干细胞 (FSCs) 作为联合治疗的一部分, 可以打开 CHF 治疗的新篇章。根据单独的调查数据, FSC 可以分化为心肌细胞, 在 CHF 中, 心肌细胞的数量逐渐减少 [11, 18]。综合治疗的结果随着 FSCs 使用心肌肌肉体积增加, 其收缩活动得到改善有助于 CHF 患者的整体健康、预期寿命和质量在这些患者中得到提高 [3, 12, 15]。

20 名 CHF 功能分级 (FC) 患者 (主要组 - MG) 根据纽约心脏协会功能分类 (NYHA) 对 III-IV 进行了研究 (表 1)。CHF 的诊断是根据临床症状 (虚弱、气短、下肢水肿、心悸、睡眠呼吸暂停), 并通过体格检查、实验室检查结果 (血清 NT-proBNP 升高) 和超声心动图 (EchoCG) 证实) 结果 (LVEF < 45% 和增加的舒张末期容积 (EDV) > 140 ml) 。

CHF 的原因包括缺血性心肌病 (14 名患者, 70%)、酒精性心肌病 (3 名患者, 15%) 和扩张型心肌病 (3 名患者, 15%)。MG 由 20 名患者组成, 其中男性 14 名 (70%) 和女性 6 名 (30%), 年龄在 33 至 60 岁 (平均  $50.1 \pm 1.1$ ) 岁之间。平均疾病和 CHF 治疗史分别为  $7.6 \pm 0.5$  和  $6.3 \pm 0.6$  年。患有 NYHA FC III 和 FC IV 的 CHF 患者的数量分别为 16 (80%) 和 4 (20%)。

对照组 (CG) 包括 20 名年龄和性别的 CHF 患者与研究组相似。在 CG 患者中, CHF 是由缺血性心肌病引起的 - 16 (80%), 扩张型心肌病 - 3 (15%) 和酒精性心肌病 - 1 (5%)。NYHA FC III 和 FC IV CHF 患者的数量分别为 14 (70%) 和 6 (30%) (表 1)。所有患者均接受常规 CHF 治疗。

长期遵循欧洲心脏病学会 (2011) 的建议: 利尿剂 (托拉塞米 - 平均剂量  $12.5 \pm 1.3$  毫克,  $\beta$  肾上腺素受体阻滞剂 (卡维地洛 - 平均剂量  $46.9 \pm 7.9$  毫克)、血管紧张素转换酶抑制剂 (培哚普利精氨酸 - 平均剂量)  $6.5 \pm 0.7$  mg) 和/或血管紧张素受体阻滞剂 (ARBs) (缬沙坦 - 平均剂量  $100 \pm 10.5$  mg)、强心苷 (地高辛 - 平均剂量  $0.19 \pm 0.01$  g), 以及间接抗凝剂 (华法林 - 平均剂量  $4.8 \pm 0.4$  mg)。所有处方都是单独的 (表 2)。

胎儿干细胞治疗 (FSCT) 从主要组中选出的患者的标准治疗。主要组和对照组患者均无感染、恶性肿瘤或精神疾病。

在 FSCT 中, 冷冻保存的含有多能 FSC 的悬浮液使用从合法流产的 5-8 周龄胚胎尸体收获的胚胎。为此, 建议所有符合社会适应症的妇女签署堕胎材料使用知情同意书。流产的组织是根据生物组织工作的伦理、道德和法律原则收集的。所有捐赠者都是健康女性, 血液感染检测结果呈阴性。

悬浮液制备的生物技术过程包括细胞从胚层 (肝脏、大脑、心脏和软胚胎组织) 收获、活力测试、程序化冷冻保存、细菌和病毒安全测试。在 FSCT 之前进行冷冻保存的悬浮液在  $37^{\circ}\text{C}$  下水浴解冻和活力测试。

用 5% 的二甲亚砷进行冷冻保存 3 个阶段, 初始温度程序为  $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$  和晶体形成启动。通过台盼蓝染色测试给药前细胞活力。在 Goryaev 室和自动细胞计数器 TC10TM (Bio-Rad, 美国) 中平行计数细胞。发现悬浮液中活细胞的比例为  $83.0 \pm 3.0\%$ 。在低温库 ( $t^{\circ} = -196^{\circ}\text{C}$ ) 中保存并在温度  $+37.5 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$  下进一步水浴加热后, 细胞活力不低于  $74.8 \pm 1.03\%$ 。

患者在 2 天内接受 FSC 治疗: 第一天患者采用胎肝细胞滴注静脉注射, 治疗第 2 天在前腹壁注射胎心细胞。每次移植单独选择治疗剂量, 但不低于 0.1ml 的细胞悬液, 其中含有不少于  $0.1 \cdot 10^8/\text{ml}$  的有核细胞和  $0.3-2.54 \cdot 10^6/\text{ml}$  的 CD34+

每次移植前体。悬浮液中活细胞的比例为  $80.0 \pm 10.0\%$ 。

所有患者均签署知情同意书并经检查治疗前复查，治疗后 1、3、6 个月复查。DASI（杜克活动状态指数）量表用于评估患者的身体能力。患者接受了 12 导联心电图、超声多普勒、6 分钟步行距离测试和 NT-proBNP 测试。Cardiovit CS-100 心肺推车仪器（Schiller Medical，瑞士）用于心电图和记录节律和传导不规则性、LV 肥厚的特征、ST 段缺血、Q 波病理、ST 段和 T 波的非特异性不规则性。

表 1. 患者在主要组和对照组中的分布，取决于 NYHA FC。

NYHA IV FC		NYHA III FC	
MG	CG	MG	CG
4 (20,0%)	6 (30,0%)	16 (80,0%)	14 (70,0%)

表 2. CHF 患者的常规治疗取决于 NYHA 功能等级 (FC)

PHARMACEUTICAL	MAIN GROUP		CONTROL GROUP	
	FC IV	FC III	FC IV	FC III
warfarin, n	12 (60,0%)	4 (20,0%)	11 (55,0%)	6 (30,0%)
aspirin, n	4 (20,0%)	-	3 (15,0%)	-
carvedilol, n	16 (80,0%)	4 (20,0%)	14 (70,0%)	6 (30,0%)
torasemid, n	10 (50,0%)	4 (20,0%)	9 (45,0%)	6 (30,0%)
perindopril, n	10 (50,0%)	2 (10,0%)	10 (50,0%)	5 (25,0%)
valsartan, n	6 (30,0%)	2 (10,0%)	4 (20,0%)	1 (5,0%)
digoxin, n	5 (25,0%)	4 (20,0%)	6 (30,0%)	6 (30,0%)

在 Toshiba SSA 380A Powervision 上执行多普勒 EchoCG7000（东芝公司，日本），具有可变频率（2.5–3.5 MHz）按照常规程序在仰卧和左侧。心室的收缩和舒张功能及其重塑也受到控制 [5]。

6 分钟步行距离 (6MWD) 测试，以米为单位，进行并与基线 6MWD (i) 进行比较。6MWD (i) 是由以下公式根据患者的年龄（岁）和体重指数（BMI）计算：

- 男士 6MWD (i) =  $1140 - 5.61 \times \text{BMI} - 6.94 \times \text{年龄}$ ,
- 女性 6MWD (i) =  $1017 - 6.24 \times \text{BMI} - 5.83 \times \text{年龄}$ ,

其中 BMI 是体重 (kg)/身高 2 (m) 的比率。血清中 NT-proBNP 的存在表明早期阶段心力衰竭的最明显标志物功能障碍。它的水平与 CHF 阶段相关。NT-proBNP 测试使用酶免疫测定法 [8]。

平均值之间的显著差异由下式计算学生 t 检验（用于参数统计）和 Mann-Whitney 检验（用于独立样本）。差异被认为是统计学上的如果  $p < 0.05$ ，则显著。使用软件 Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA) 处理数据。

## 结果和讨论

FSCT 后一个月内，所有 NYHA FC IV 的 MG 患者（4 例或 20%）降级为 NYHA FC III 和 5 例 NYHA FC III（占总数的 25%或 NYHA FC III 患者的 1/3）– 到 NYHA FC II。因此，FSCT 后 1 个月，没有患者被归类为 NYHA FC IV CHF，而分别有 15 和 5 名患者表现为 NYHA FC III (75%) 和

NYHA FC II (25%) CHF。FSCT 三个月后，NYHA FC III CHF 患者减少 4 例（至 11 例），9 例患者出现 NYHA FC II CHF。FSCT 后 6 个月，分别有 8 名和 12 名患者的 NYHA FC III (40%) 和 FC II CHF (60%) 评分。

至于 CG，FSCT 后一个月内，3 例 NYHA FC IV（FC IV 患者总数的 15%）被降级为 NYHA FC III，4 名 NYHA FC III 患者（20%）降级为 NYHA FC II。FSCT 后 3 个月，剩余 3 名 NYHA FC IV CHF 患者被降级为 NYHA FC III，NYHA FC III 患者数量减少 3 名（至 13 名或 65% 患者），7 名（35%）患者显示为 NYHA FC II 瑞士法郎，没有人有 NYHA FC IV 瑞士法郎。FSCT 后 6 个月，分别有 11 (55%) 和 9 (45%) 名患者评分为 NYHA FC III 和 FC II CHF。FSCT 后 1 个月、3 个月和 6 个月的 NYHA FC II、III 和 FC IV 患者数量差异在 MG 和 CG 中均不显著，但可以清楚地追踪 NYHA FC 降级的趋势及其发生率（表 3）。

研究的下一阶段是根据 DASI 量表、物理耐受性 (6MWD) 和 LV 心肌的形态功能参数定义 CHF 患者生活质量的变化（表 4）。

治疗导致研究参数的改善：DASI 评分、身体耐受性 (6MWD) 和 LVEF 增加，而 LV 中的 EDV 相应降低。FSCT 后一个月内，MG DASI 评分增加 54.6%，3 个月后 - 63.2%，6 个月后 - 66.4%，其中显著高于基线（ $p < 0.05$  vs. 基线）。

同时，1 个月后 CG DASI 评分上升 10.7% 治疗，3 个月后 - 38.1% ( $p < 0.05$ ) 和 6 个月 - 41.7%，明显高于基线 ( $p < 0.05$ )。两组结果的比较分析显示治疗后一个月内 MG DASI 评分的显著增加比 CG 高 5 倍，治疗后 6 个月保持组间显著差异（ $p < 0.05$ ）——MG 高 30%。因此，两组的功能能力指数在治疗后 6 个月内均显著改善，但在接受 FSCT 的组中，改善速度更快（治疗后 1 个月）且强度更高。

在 MG 中，6MWD 的显著变化早在与 FSC 联合治疗后 1 个月，步行距离增加了 7.3 倍（ $p < 0.001$ ）、10.3 倍（ $p < 0.001$ ）和 12.5 倍（ $p < 0.001$ ）分别在 1、3 和 6 个月内。在 CG 中，测试结果也随着步行距离在 1、3 和 6 个月内分别增加 5.6 倍（ $p < 0.001$ ）、7.1 倍（ $p < 0.001$ ）和 9.5 倍（ $p < 0.001$ ）而有所改善。

组间 6MWD 评分差异显著为治疗后一个月内明显：在 MG 中，结果在 1、3 和 6 个月内分别高出 24.1%（ $p < 0.001$ ）、34.2%（ $p < 0.001$ ）和 23.9%（ $p < 0.001$ ）。

表 3. NYHA FC 在有/没有 FSC 的常规治疗背景下的动态

OBSERVATION TERM	NYHA CLASS IV		NYHA CLASS III		NYHA CLASS II	
	MG	CG	MG	CG	MG	CG
Before treatment	4 (20,0%)	6 (30,0%)	16 (80,0%)	14 (70,0%)	0	0
1 month	0	3 (15,0%)	15 (75,0%)	13 (65,0%)	5 (25,0%)	4 (20,0%)
3 months	0	0	11 (55,0%)	13 (65,0%)	9 (45,0%)	7 (35,0%)
6 months	0	0	8 (40,0%)	11 (65,0%)	12 (60,0%)	9 (45,0%)

表 4 主要组和对照组 FSCT 前后 CHF 患者左室心肌综合临床评价和形态功能参数的变化

TEST	MG before treatment	CG before treatment	MG, 1 month	CG, 1 month	MG, 3 months	CG, 3 months	MG, 6 months	CG, 6 months
DASI, PTS (M±m)	15,2 ± 1,85	15,4 ± 1,48	23,5 ± 3,4**	16,8 ± 0,4*	24,8 ± 3,4*	21,0 ± 1,2*	25,3 ± 3,4**	21,5 ± 0,3*
6 MWD, M, (M±m)	30,0 ± 4,5	31,5 ± 4,9	220,5 ± 7,4 <sup>αβ</sup>	167,4 ± 6,2 <sup>α</sup>	325,0 ± 1,2 <sup>αβ</sup>	213,75 ± 10,3 <sup>α</sup>	375,0 ± 13,6 <sup>αβ</sup>	285,3 ± 7,0 <sup>α</sup>
LVEF, %, (M±m)	36,8 ± 2,9	36,1 ± 2,9	37,1 ± 2,9	35,9 ± 0,3	40,5 ± 2,4*	38,8 ± 0,3	44,5 ± 1,6* <sup>§</sup>	40,2 ± 0,3* <sup>§</sup>
EDV, ML, (M±m)	222,8 ± 19,3	225,1 ± 17,6	205,3 ± 10,1	212,6 ± 3,5	192,7 ± 7,6	205,0 ± 3,7	177,1 ± 11,3 <sup>α§</sup>	200,4 ± 1,9 <sup>α§</sup>

注意：\*-与治疗前组相比， $p < 0.05$ ； $\alpha - p < 0.001$  与治疗前组比较； $\$ - p < 0.05$  与治疗 3 个月的组相比；#——与对照组相比， $p < 0.05$ ； $\beta - p < 0.001$  与对照组相比。

在 MG 中，LVEF 在第一个月几乎保持不变 FSCT 后。然而，它增加了 10.5% ( $p < 0.05$ ) 和 20.9% ( $p < 0.05$ ) 分别在 FSCT 后 3 个月和 6 个月内进行比较与基线相比，与 3 个月相比增加了 9.9% ( $p < 0.05$ ) 结果。在 CG 中，LVEF 在 1 和 3 个月 vs. 基线和 MG 患者的这个参数。6 个月 后，与基线相比增加了 10.1% ( $p < 0.05$ )，但与 MG 相比降低了 9.6% ( $p < 0.05$ )。

在 MG 中，LV EDV 最早在 FSCT 后一个月内下降，并且之后继续下降 - 7.9% ( $p < 0.05$ )，13.5% ( $p < 0.01$ )、3 和 6 个月分别为 20.5% ( $p < 0.01$ )。CG、LV EDV 在 1、3 和 6 个月内分别下降了 9.1%、12.5% 和 17.7% ( $p < 0.05$ ) 分别治疗后。此外，显著差异 ( $p < 0.05$ ) 治疗后 6 个月组间 比较明显，平均为 23.3%。在 MG 中，LV EDV 的降低比 CG 中更强烈，尽管微不足道。在 MG 中，血清 NT-proBNP 在 1 个月内显著下降 FSCT 后 - (在 1、3 和 6 个月内分别增加 33.8%、 57.2% 和 65.13% 分别 (所有  $p < 0.001$ ) (图 1)。常规治疗也导致 NT-proBNP 在 1、3 中分别 降低 15.3%、44.9% 和 64.9% 和 6 个月分别与基线相比， $p < 0.001$  (图 1)。很明显，MG 中 血清 NT-proBNP 的下降速度比 CG 更快——分别在 1、3 和 6 个月内下降 21.2%、27.8% 和 18.5% (所有  $p < 0.05$ )。因此，通过常规治疗，两组的 NT-proBNP 均下降，但在 MG 中，从 第 1 个月开始和整个观察期内显著升高。

报告了客观和主观的临床改善在所有 CHF 患者中。据报道，FSCT 后 6 个月，LVEF 显著增加 了 20.9% ( $p < 0.05$ )，LV EDV 减少了 20.5% ( $p < 0.05$ )。在 FSCT 后 1、3 和 6 个月内，NT-proBNP 分别降低了 33.8%、50.0% 和 65.1% (所有  $p < 0.001$ )。FSCT 后 1、3 和 6 个月，6MWD 测试 结果分别增加了 7.3 倍、10.3 倍和 12.5 倍 (所有  $p < 0.01$ )。治疗后一个月内，DASI 增加了 2 倍，6 个月后增加了 66.4% (两者  $p < 0.01$ )。

尽管 6 个月的随访期远远不够关于广泛临床应用的建议，值得注意的是，在常规联合 FSCT 治疗的 CHF 患者的整个观察期间，没有报告影响心血管系统或脑功能的副作用。临床上没有 治疗引起过敏的病例。因此，目前的 FSCT 方法可以被认为是进一步长期观察的安全方法。

在 CHF 中，FSCT 用于改善心脏收缩活动和 LV 重塑过程通过替代无法收缩的细胞、坏死或硬 化的组织。在我们的意见，可以达到心肌功能恢复通过增加能够收缩的细胞数量在心肌和/ 或通过增加功能储备患者的心肌细胞通过刺激细胞内再生过程 [4, 6, 14]。

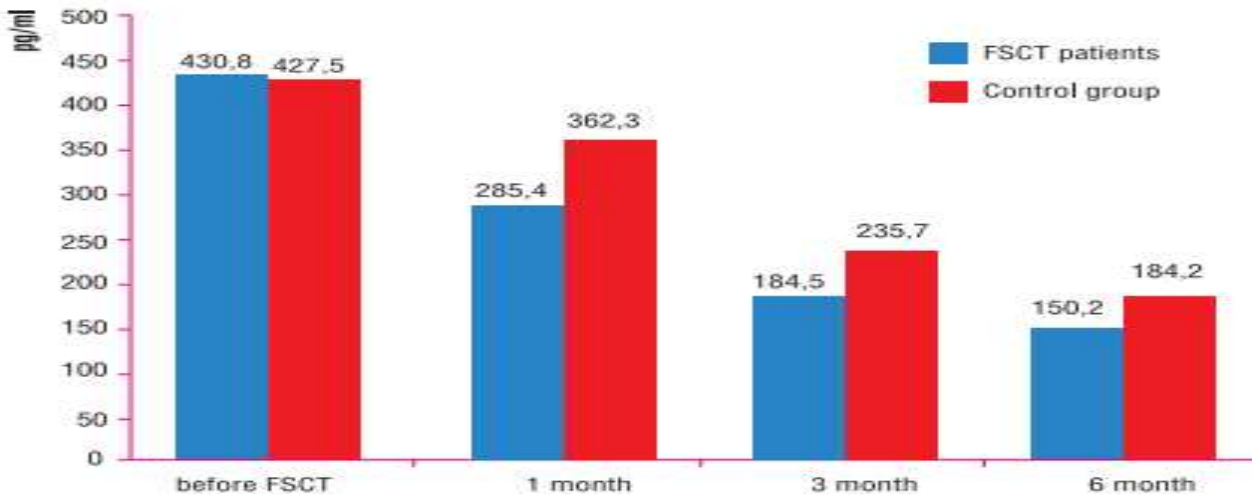
众所周知，心肌细胞是机电的通过在含有筋膜粘附区 (肌原纤维粘附区)、间隙连接和桥粒 的心肌插入椎间盘区域的特殊接触整合 [1, 19, 22]。桥粒和筋膜粘附执行机械功能，或者换 句话说，固定心肌细胞，而间隙连接传导电脉冲 [9, 17]。心肌细胞的机电一体化对于心肌的 协调活动至关重要，使心肌作为一个整体单元工作。综上所述，心肌细胞移植的成功取决于 它是否能够与受体的肌肉细胞和微环境相互作用 [2, 7, 23]。

人类胎儿组织的实验使用是一种非常敏感和有争议的问题。它在某些国家/地区（包括美国和欧盟）不受支持甚至被禁止。在包括乌克兰在内的其他国家/地区，根据伦理、道德和法律原则，在做出关于堕胎和捐赠胎儿材料的决定的妇女同意后，可以将这种生物材料用于实验目的。有许多反对将流产的人类胚胎组织用于医疗目的，因为在他们看来，这将导致对流产的“需求”不断增长。在我们解放的时代，当大多数女性在工作、担任最高职位时，她们希望计划他们的生活并决定分娩的时间。所以，尽管遭到一些政治和宗教组织的抗议，堕胎不会停止。考虑到胎儿的价值材料具有帮助许多人的巨大潜力，即使不治之症，不利用这个机会是不人道的拯救或改善人们的生活。随着视野小，但非常使用能够分化的 FSC 的有希望的经验进入不同功能的特化细胞，科学家们对这些细胞的有效临床应用寄予厚望。

除上述之外，一些专家担心不良的副作用 FSCT。根据文献[13, 27]，错误区分胚胎干细胞可导致肿瘤（畸胎瘤）的形成。在我们的研究中，我们使用的胎儿干细胞与胚胎细胞不同，它没有潜在的致癌特性，而且患者没有报告任何此类致癌病例。FSCT 的另一个讨论过的副作用是排斥反应。然而，由于 5-8 周龄胎儿的 HLA 受体不成熟 [10, 25] 不会发生排斥反应。根据一般临床标准，任何患者均未报告类似现象。因此，我们的初步结论是，常规治疗结合 FSCs 是一种有前途且安全的 CHF 治疗方法。

获得的结果为 CHF 的联合治疗带来希望使用常规方法和 FSCT，并可能允许 FSCT 作为未来替代心脏移植。显然，这首先涉及心脏移植等候名单上的患者。现在就 FSCT 在预防心肌细胞凋亡方面的潜在作用做出任何假设还为时过早，但希望正在进行的试验能够阐明 FSCT 在这方面对 CHF 病程和预后的影响。

图 1. 治疗期间 NT-proBNP 动力学（见文中数据对比）



### 结论

1. 治疗 6 个月后，将 CHF 与常规方法和 FSCS 联合治疗可改善收缩力心肌的活动（左心室射血分数增加比基线高 2 倍，如果与未经 FSCT 治疗的 CHF 患者）和 LV 重塑（左心室舒张末期容积减少 VS.基线）。与标准治疗背景相反，血清 NT-proBNP 水平在然而，这两个组从第 1 个月开始，MG 内的下降率显著更高，这在整个观察期间保持动态。
2. 在 FSCT 1、3 和 6 个月后，CHF 患者报告了显著的功能和生活质量改善表现在 6MWD 和 DASI 分数分别增加。

3. 已经证明 FSCT 是一种安全有效的联合治疗方法，可以与高级瑞士法郎的保守治疗。这种方法带来了巨大的希望，但同时也需要控制随机临床试验。

#### 参考

1. Acanfora D、Trojano L、Iannuzzi GL 等。充血性心力衰竭中的大脑 ArchGerontolGeriatr。1996 年； 23:247-56。
2. Asger A、Møller JM、Daugaard PC 等。西地那非抑制磷酸二酯酶 5 对右心压力超负荷的影响。Eur J 心力衰竭。2008; 10:1153-7。
3. Enright PL, Sherill DL。健康成人六分钟步行的参考方程。Am J Respir Crit Care Med。1998 年； 158:1384-7。
4. 埃文斯 MJ、考夫曼 MH。小鼠胚胎多能细胞培养的建立。自然。1981 年； 292 (5819) : 154-6。
5. Feigenbaum H. 超声心动图。第五版费城：Lea&Febiger。1994 年； 675 页
6. Georgiadis D、Sievert M、Cencetti S 等。心力衰竭患者的脑血管反应性受损。Eur Heart J。2000; 21:407-13。
7. Kamihata H、Matsubara H、Nishiue T 等。将骨髓单核细胞植入缺血心肌通过血管母细胞、血管生成配体和细胞因子的侧供增强侧支灌注和区域功能。循环。2001 年； 104:1046-52。
8. Lainchbury JG、Troughton RW、Frampton CM 等。NTproBNP 指导的慢性心力衰竭药物治疗：«BATTLESCARRED» 试验中的设计和方法。Eur J 心力衰竭。2006; 8:532-8。
9. LeBlanc K、Ringdén O。人类间充质干细胞的免疫生物学和造血干细胞移植的未来用途。Biol 骨髓移植。2005 年； 11:321-34。
10. Makino S、Fukuda K、Miyoshi S、Konishi F、Kodama H、Pan J 等。心肌细胞可以在体外从骨髓基质细胞产生。J 临床投资。1999 年； 103:697-705。
11. Menasche P、Hagege A、Scorsin M 等。成肌细胞移植治疗心力衰竭。柳叶刀。2001 年； 357:279-80。
12. Nichols WW, O'Rourke MF。人类衰老、高血压和疾病。在：阿诺德 E, 编辑。麦当劳动脉血流：理论、实验和临床原理。第 3 版。伦敦/墨尔本/奥克兰：Lea 和 Febiger。1990 年：398-420。
13. Ohno N、Fedak PW、Weisel RD、Komeda M、Mickle DA、Li RK。非缺血性扩张型心肌病的细胞移植。一种用于心室修复的新型生物学方法。Jpn J Thorac Cardiovasc Surg。2002; 50:457-60。
14. Orlic D、Kajstura J、Chimenti S 等。骨髓细胞再生梗塞的心肌。自然。2001 年； 410:701-5。
15. Ostroumov EN、Yermolenko AE、Gureev SV 等。右心室射血分数作为缺血性心脏病伴充血性循环衰竭的心肌血运重建效率标志物。心脏病学。1996 年； 4:57-61。

16. Panteghini M. (2004) 关于在急性冠脉综合征中使用生化标志物的建议：IFCC 建议。eJIFCC。14 (2) 。可用：<http://www.ifcc.org/ifcc-communications-publications-division-%28cpd%29/ifcc-publications/ejifcc-%28journal%29/e-journal-volumes/vol-14-n%C2%B0-2/急性冠状动脉综合征中生化标志物的使用建议-ifcc-proposals>。
17. Petrenko AY、Khunov YA、Ivanov YN。干细胞。特性和临床前景。乌克兰卢甘斯克：新闻快报。2001:224-239。
18. Pittenger MF、Mackay AM、Beck SC 等。成人间充质干细胞的多向潜能。科学。1999 年；284:143-7。
19. Potapov IV、Bashkina LV、Zaydenov VA 等。胚胎心肌细胞和间充质细胞移植对实验性心肌梗死心脏收缩功能的影响。公牛移植人工器官。2002; 3:88-9。
20. Robbins MA, O'Connell JB。心力衰竭在终末期心脏病管理中的经济影响。在：罗斯 E.A., 史蒂文森 L.W.终末期心脏病的管理。费城：Lippincott-Raven, 1998: 3-11。
21. Sakakibara Y、Tambara K、Lu F 等。左心室动脉瘤手术修复和细胞移植联合手术：一项实验研究。循环。2002; 106(I):193-7。
22. Strauer BE、Brehm M、Zeus T 等。自体冠状动脉内单核骨髓细胞移植修复梗塞心肌。纳特医学。2001 年；7:430-6。
23. Taupin P. 干细胞和再生医学。在：药理学和治疗。卷。三、纽约：新星科学出版社。2008; 135 页
24. Tomita S、Li RK、Weisel RD 等。骨髓细胞的自体移植可改善受损的心脏功能。循环。1999 年；100 (二)：247-56。
25. Tomita S、Mickle DAG、Weisel RD 等。自体猪骨髓基质细胞移植后通过肌生成和血管生成改善心脏功能。J Thorac Cardiovasc Surg。2002; 123:1132-40。
26. Wang J-S, Shum-Tim D, Galipeau J, Chedrawy E, Eliopoulos N, Chiu RC。用于细胞心肌成形术的骨髓基质细胞：可行性和潜在的临床优势。J Thorac Cardiovasc Surg。2000; 120:999-1006。
27. Wang J-S、Shum-Tim D、Chedrawy E、Chiu RC 用于心肌再生的骨髓基质细胞的冠状动脉递送：病理生理学和治疗意义。J Thorac Cardiovasc Surg。2001 年；122:699-705。

作者表示没有潜在的利益冲突。

收稿日期：2014 年 2 月 23 日

接受：2014 年 3 月 14 日