

## 综述

## 基于间充质干细胞的心脏组织工程在心肌梗死后心脏修复中的研究进展

卞伟康 邹紫莹 张子玥 王菲 张代民

**摘要** 心肌梗死会导致心肌细胞的永久丧失和心脏泵功能障碍，而受限于心肌细胞极其有限的自我更新潜能，心脏缺血损伤后的修复能力极其低下。间充质干细胞(MSC)是一种来源广泛、易分离提取和体外培养的干细胞，因其有益的旁分泌效应而被视为治疗心肌梗死的理想细胞来源。然而 MSC 及其衍生物在动物模型中呈现出的心脏保护效能并未完全转化为实际的临床获益。近年来，基于 MSC 的心脏组织工程已广泛应用于心脏再生医学，并在梗死心脏中展现出卓越的修复潜能。本文回顾总结应用组织工程学策略提高 MSC 及其衍生物心脏修复效能的研究进展，以期探索能促使 MSC 疗效实现高效临床转化的潜在策略提供依据。

**关键词** 间充质干细胞；心肌梗死；组织工程；心脏再生；旁分泌

### Research Update on Restoring Cardiac Function After Myocardial Infarction via Mesenchymal Stem Cell-based Cardiac Tissue Engineering

BIAN Weikang, ZOU Ziyue, ZHANG Ziyue, WANG Fei, ZHANG Daimin

Department of Cardiology, Sir Run Run Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 211112, China

Corresponding Author: ZHANG Daimin, Email: daiminzh@126.com

#### Abstract

Myocardial infarction can lead to permanent loss of cardiomyocytes and depressed pumping efficiency of the heart. Due to the extremely limited self-renewal potential of cardiomyocytes, the capability of cardiac repair after ischemic injury is extremely low. Mesenchymal stem cells, one of the widely sourced, easily isolated, extracted and cultured stem cells, are regarded as an ideal source of stem cells for the treatment of myocardial infarction owing to their beneficial paracrine effects. However, the cardioprotective efficacy of mesenchymal stem cells and their derivatives observed in animal models has not been fully translated into visible clinical benefits for patients with myocardial infarction. Recently, mesenchymal stem cell-based cardiac tissue engineering has been widely used in cardiac regenerative medicine and demonstrated excellent cardiac repair potential in infarcted hearts. This article reviews recent research progress on the application of tissue engineering strategies to improve the cardiac repair efficacy of mesenchymal stem cells and their derivatives, aiming to provide evidences for exploring potential strategies that can realize the efficient clinical benefits of mesenchymal stem cell-treatment.

**Key words:** mesenchymal stem cell; myocardial infarction; tissue engineering; cardiac regeneration; paracrine secretion

**Funding:** National Nature Science Foundation of China (81970342, 81370304); Key Research and Development Program of Jiangsu Province (BE2018611)

(Chinese Circulation Journal, 2024, 39: 931.)

鉴于成熟心肌细胞有限的再生增殖能力，心肌梗死后大量心肌细胞死亡和丧失，造成心脏功能减退、失代偿。尽管规范、及时的再灌注治疗和药物治疗可降低心肌梗死患者死亡率并改善其预后，但

它们对心肌细胞和脉管系统的再生无明显益处，因此无法实现对心肌梗死的完全治愈。间充质干细胞(MSC)具有低免疫原性、旁分泌效应及免疫调节作用<sup>[1]</sup>，是心脏再生医学的理想干细胞来源。然而，

基金项目：国家自然科学基金(81970342, 81370304)；江苏省重点研发计划(BE2018611)

作者单位：南京医科大学附属逸夫医院 心内科，南京 211112

通信作者：张代民 Email: daiminzh@126.com

中图分类号：R54 文献标识码：A 文章编号：1000-3614(2024)09-0931-06 DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2024.09.016

MSC 移植入梗死心肌后的低驻留率和存活率极大地限制其临床转化。心脏组织工程 (CTE) 的进步, 包括细胞片、水凝胶及 3D 生物打印等技术的发展, 可实现 MSC 的靶向递送和理想的细胞移植率, 并能提高外源性干细胞的活性和存活率<sup>[2-7]</sup>, 有望为心脏再生医学提供切实可行、极具前景的发展思路。

## 1 间充质干细胞及其衍生物调控心脏修复的机制

### 1.1 自分泌作用

MSC 的自分泌活性是由作用于干细胞本身的分泌因子所诱导的。MSC 自分泌的成纤维细胞生长因子-2 和肝细胞生长因子对于维持其细胞干性有重要意义<sup>[8]</sup>。此外, 自分泌作用可以增强 MSC 在缺血、缺氧等不良微环境中的存活。生长停滞特异性基因 6 (Gas6) / 受体酪氨酸激酶 Axl 自分泌信号通过诱导蛋白激酶 B 激活以及缺氧诱导因子-1 $\alpha$  驱动的旁分泌作用来抑制缺血、缺氧条件下的细胞死亡, 进而增强 MSC 治疗心肌梗死后心力衰竭的疗效<sup>[9]</sup>。鉴于 MSC 的自分泌作用对其介导的心肌损伤后修复有重要意义, 未来需进行更深入的研究, 以明确 MSC 通过自分泌发挥心脏保护效应的具体机制和关键信号分子。

### 1.2 旁分泌作用

目前被广泛认可的观点是, MSC 的旁分泌作用是其发挥心脏修复效能的关键<sup>[10-11]</sup>。先前的报道已阐述了构成分泌蛋白组的分泌因子的多样性, 并且相关研究已经识别出部分关键因子, 例如前列腺素 E2、肿瘤坏死因子刺激基因-6、血管内皮生长因子 (VEGF)、肝细胞生长因子、胰岛素样生长因子-1、基质细胞衍生因子-1 $\alpha$  和转化生长因子 $\beta$ <sup>[12-13]</sup>。这些分泌因子通过调节炎症通路、刺激血管生成、抑制细胞凋亡等机制发挥治疗效果。

近来研究发现, MSC 来源的细胞外囊泡和外泌体可重现 MSC 的心脏保护作用<sup>[14]</sup>。经缺氧预处理的细胞外囊泡高表达微小 RNA (miR)-486-5p, 后者促进血管生成和改善心功能的效应已在食蟹猴心肌梗死模型中得到验证<sup>[15]</sup>, 其通过调控成纤维细胞基质金属蛋白酶-19-VEGF-A 切割信号通路在促进心脏血管生成中发挥关键作用。利用 CTE 技术构建以人骨髓 MSC (BMSC) 的分泌因子为治疗制剂的人工合成 MSC, 已在心肌梗死小鼠心脏中显示出促血管生成并减轻左心室重构的效果<sup>[16]</sup>。与活细胞相比, MSC 来源的细胞外囊泡和外泌体具备免疫排斥和致癌风险较低等优势<sup>[17]</sup>, 而围绕 MSC 衍生物相关的心脏再生策略, 特别是运用 CTE 技术的方案, 有望

助其实现更高的临床转化价值。

需要关注的是, 通过不同递送途径移植 MSC 及其衍生物对基于 MSC 的干细胞疗法介导损伤后的心脏功能恢复至关重要。近年来的研究结果尚不支持冠状动脉内移植 MSC 对左心室射血功能的显著改善。有研究显示, 冠状动脉内移植脂肪 MSC (ADSC) 仅能改善梗死猪心的心肌灌注, 对左心室容积和左心室射血分数并无明显影响<sup>[18]</sup>。类似地, 在一项纳入 43 例急性心肌梗死患者的多中心、单盲、随机对照研究中, 随访 6 个月时接受 BMSC 冠状动脉内移植治疗者的心肌活性与对照组 (未移植 BMSC) 相似, 随访 12 个月时其左心室射血分数较对照组亦未显著升高<sup>[19]</sup>。评估经导管心内膜注射 MSC 疗效的临床数据十分有限。仅一项研究显示, 随访 5 年时, 接受经导管心内膜注射 MSC 的 9 例急性心肌梗死患者与 45 例对照组 (未进行任何干预) 患者的左心室射血分数相似<sup>[20]</sup>。近年来, 心包腔内注射作为全新的微创递送方式已被开发用于 MSC 介导的心肌损伤后修复。动物实验已证实, 心包腔内注射 MSC 是一种安全、有效的策略, 可将具有治疗作用的水凝胶封装 MSC 来源的外泌体或细胞外囊泡输送到心肌梗死区域表面以促进心脏修复<sup>[5, 21]</sup>。然而, 目前仍缺乏评估心包腔内注射 MSC 来源的外泌体对心肌梗死患者疗效的临床研究结果, 动物模型中观察到的良好心脏修复潜力能否转化为临床患者受益尚有待探索。

## 2 组织工程学策略对间充质干细胞心脏修复作用的调节

尽管基于 MSC 的干细胞疗法是一种可有效减轻心肌缺血缺氧损伤、促进心肌再生的治疗策略, 但其在免疫排斥、供体细胞来源、标准化生产以及移植效率等方面仍面临诸多挑战, 阻碍了其在心肌梗死患者中的应用。探索出高效的靶向递送方式, 以最大化使 MSC 及其衍生物发挥疗效, 对于保障移植细胞的活力和长期驻留至关重要。如今, CTE 技术已被广泛用于心肌梗死和瓣膜性心脏病等心血管疾病的临床前研究<sup>[22]</sup>。CTE 技术的进步或将为挽救心肌梗死后因缺氧而受损的心肌细胞拓展出一条切实可行的新思路, 也以促坏死心肌再生的方式为心脏修复提供一种“治本”的治疗策略。随着 CTE 技术的发展, 研究人员有望通过细胞片、水凝胶和 3D 生物打印等技术手段实现较高的细胞移植效率和优良的靶向递送效果。CTE 中常见的生物材料包括天然或人工合成的水凝胶和脱细胞基质等, 此类活性

材料具备多孔、互连的聚合物网络结构,有利于干细胞的迁移、增殖和营养物质交换。此外,它们在减轻移植物的免疫排斥反应、减少血栓形成等方面已展现出潜力,并有望按照个体化需求构建特殊类型的组织器官。如今,应用自体 and 同种异体干细胞治疗心肌梗死已成为 CTE 领域的热门话题。

## 2.1 细胞片技术

在此前诸多研究中,干细胞常以细胞悬液的方式经脉管系统运输或直接递送至受损的心肌组织中。尽管直接注射的方式可以实现干细胞在缺氧组织的原位植入,但这种原始的移植方式难以避免地使干细胞在植入过程中过度聚集和坏死,干细胞的形态和分布也难以调控,最终导致植入率较低、脱靶效应较高、治疗效果不佳。不依赖支架的细胞片技术通过在温度响应型培养皿表面培养细胞,可以在收集活细胞的同时确保其细胞间连接和细胞外基质得到充分保留。

干细胞衍生的细胞贴片已被开发作为心肌梗死的新颖治疗策略,与直接干细胞移植相比更具优势。基于源自骨髓、胎盘、月经血和脂肪组织的 MSC 移植细胞片已显示出显著的旁分泌作用和一定程度的促心肌再生效果,或将有助于梗死区域的再血管化和心功能的改善<sup>[7, 23-25]</sup>。Tano 等<sup>[26]</sup>发现,与心肌内直接注射干细胞相比,将 BMSC 细胞片通过心外膜移植至梗死心脏后的第 3 天和第 28 天,可促使供体细胞存活率增加 11 倍以上,而且接受 MSC 细胞片治疗的大鼠心功能得到显著改善。相较于 BMSC, ADSC 更易分离,且提取自体来源的 ADSC 时患者无明显不适,因此也被认为是干细胞疗法的理想细胞来源。动物实验显示,直接心肌内注射 ADSC 具备治疗心肌梗死的潜力<sup>[27]</sup>。ADSC 衍生的细胞片已被构建并用于心肌梗死动物模型的研究<sup>[28]</sup>。研究表明,这类细胞片可通过减轻心功能障碍、修复疤痕心肌、抑制不良室室重构、提高干细胞移植率以及上调 VEGF、肝细胞生长因子等生长因子的表达并增加梗死边缘区域的毛细血管密度等潜在机制,实现更高效的心脏保护作用<sup>[28]</sup>。值得关注的是,在大鼠心肌梗死模型中,研究人员观察到,血管紧张素 II 受体拮抗剂厄贝沙坦可消除 ADSC 衍生细胞片在减轻心功能障碍和室室重构方面的有益作用,或与 ADSC 细胞片通过激活血管紧张素 II 受体 1a 型(AT1aR)恢复心功能相关<sup>[29]</sup>。此外,Imanishi 等<sup>[30]</sup>报道,在心肌梗死模型中移植 ADSC 来源的细胞片 2 d 或 28 d 后,可改善梗死心肌组织中过度的炎症

反应并抑制心室纤维化。上述研究表明, MSC 衍生的细胞片不仅能维持 MSC 旺盛的增殖能力和多能分化的细胞干性,细胞片的植入还能够实现长期、持续的再生细胞因子递送和组织新生,有利于心肌梗死后心功能的改善。

然而,细胞片技术的临床应用仍存在诸多限制。例如,目前仍不明确体内植入 MSC 来源的细胞片致心律失常事件的风险,有限的血流灌注仍是影响细胞片特别是厚层细胞片发挥长期疗效的重要瓶颈。总体而言,尽管尚有部分缺陷未被彻底解决,随着细胞片技术从单层细胞片到分层细胞片和 3D 工程心脏的发展, MSC 与细胞片技术的联合应用或将是心脏再生医学中极具潜力的治疗策略。

## 2.2 水凝胶

近十年来,使用可注射水凝胶或基于水凝胶的细胞贴片等先进的细胞递送策略因具备广阔的应用前景而受到极大关注。目前水凝胶作为 CTE 领域应用最为广泛的一种技术,具有结构简单且可重复使用的优点,已被证明能够促进心脏组织发育。凝胶化天然产物的溶液(例如胶原蛋白 I、基质胶、纤维蛋白或它们的混合物)、铸造模具以及锚定结构是制备水凝胶所需的三个要素。初始状态的液体水凝胶与细胞混合,在胶凝过程中,运用铸造模具塑造的 3D 结构捕获细胞,为细胞提供维持活力和代谢所需的 3D 空间。此外,插入铸造模具中的机械支架为新生心肌组织提供适宜的机械负荷,这对驱动心脏组织发育和成熟至关重要<sup>[31]</sup>。水凝胶可作为载体平台,保护细胞免受缺血心肌组织不良微环境的损伤,并帮助它们黏附、扩散、形成细胞间连接以及维持其生物功能。包封细胞的水凝胶支架还可被制备成即用的贴片或注射剂,进一步提高其在临床应用中的可行性。静电纺丝、基于水凝胶的心脏贴片以及可注射水凝胶等技术是当前用于 CTE 的部分主流支架类型<sup>[32]</sup>。

近期,研究人员正在对水凝胶进行修饰,通过不同材料的掺杂、偶联,来增强水凝胶支架促心脏再生的效能。开发能够增强 MSC 活性且突破非导电基质局限性的可导电支架是一个值得关注的热点。非导电基质植入宿主组织后,由于无法对心脏收缩期间产生的电脉冲进行均匀传导而可能导致心律失常,因而其在临床研究中的应用需被谨慎对待<sup>[33]</sup>。Wang 等<sup>[34]</sup>制备一种用于包埋质粒 DNA-内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和 ADSC 的可注射导电水凝胶,并在大鼠模型中验证其治疗心肌梗死的潜能。经可

注射导电水凝胶封装 DNA-eNOS 和 ADSC 治疗后,大鼠的心脏收缩功能明显增强,梗死面积和纤维化面积缩小,血管密度增加,心电分析示 QRS 间期缩短,提示该疗法可高效地促进受损心肌的恢复。Zhu 等<sup>[4]</sup>将具有导电能力的可注射天然聚合物水凝胶甲基丙烯酸酯化明胶(GelMA)-O5/还原氧化石墨烯(rGO)作为理想的细胞递送载体,用于修复梗死心肌、恢复心脏功能。该研究结果证实,GelMA-O5/rGO 水凝胶可以促进脐带 MSC 的生长和增殖,可实现减轻心肌组织损伤并改善心脏泵功能的治疗目的。

纳米技术是另一个与生物材料工程紧密相关的领域,它为基于干细胞的心血管治疗提供了新的方向。纳米材料具有一种可调节免疫系统和细胞反应能力的特有表面能(纳米粒子、纳米管、纳米片)。基于纳米材料的高表面能,研究人员可以根据需求设计材料特性,并使用适宜的生物分子/诊断试剂对材料进行功能化。Zhang 等<sup>[35]</sup>将纳米技术与 CTE 结合,建立一种全新细胞包被方法来促进 MSC 存活和维持 MSC 增殖,对于理解细胞表面工程调节细胞命运的机制具有长远意义。该研究发现,表面锚定纳米凝胶的单细胞涂层通过阻断凋亡细胞因子的活性,包括肿瘤坏死因子 $\alpha$ 与肿瘤坏死因子受体的结合,赋予 MSC 抗应激能力,通过 I $\kappa$ B/核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)/视神经萎缩蛋白 1(OPA1)和过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 辅助活化因子-1(PGC-1)/线粒体融合蛋白 2(MFN2)信号通路维持线粒体的完整性和功能,并保护 MSC 免受肿瘤坏死因子 $\alpha$ 诱导的细胞凋亡的影响。与使用未涂覆的 MSC 相比,表面工程化的 MSC 可显著改善细胞移植率和心功能,缩小梗死心肌面积,促进血管生成。

尽管目前尚缺乏水凝胶协同 MSC 及其衍生物治疗心肌梗死的临床研究数据,但一项使用水凝胶负载 MSC 治疗慢性缺血性心脏病的随机、对照、单中心、双盲临床试验已证实其安全性和有效性<sup>[36]</sup>。该研究共纳入 50 例患者,其中 18 例(36.0%)和 17 例(34.0%)患者在冠状动脉旁路移植术(CABG)的基础上分别接受水凝胶/MSC 和 MSC 治疗,其余 15 例(30.0%)患者仅接受 CABG 治疗;随访 12 个月时,三类患者中的不良事件和严重不良事件发生率均相似,接受水凝胶/MSC 和 MSC 治疗的患者心律失常事件发生率并未升高;令人振奋的是,接受水凝胶/MSC 治疗的患者梗死心肌面积平均缩小了 3.10%,而接受 MSC 治疗的患者和仅接受 CABG 治疗者的梗死心肌面积则分别增加了 5.19% 和 8.59%;

当仅将左心室射血分数 $<40\%$ 的患者纳入分析时,随访 3、6、12 个月时,接受水凝胶/MSC 治疗者的平均左心室射血分数分别升高了 9.14%、9.84% 和 9.35%,接受 MSC 治疗者分别升高 3.38%、3.39% 和 6.59%,仅接受 CABG 治疗者分别升高 4.71%、4.40% 和 3.62%。

综上,运用水凝胶技术探索基于 MSC 的心脏修复治疗策略是极具前景的,有优良导电性能的水凝胶支架或将成为实现心脏全面修复的重要突破点。此外,结合心包腔内注射、以喷雾形式喷涂于心脏表面等递送形式,水凝胶封装 MSC 及其外泌体的策略将以更微小的机体二次损伤代价实现更优的疗效<sup>[5,37]</sup>。

### 2.3 3D 生物打印技术

3D 生物打印技术采用逐层方法将生物墨水以 3D 模式进行组合来构建具备 3D 结构的聚合物<sup>[38]</sup>。运用 3D 生物打印技术,研究人员可通过模仿天然组织的外部形状和内部结构来生产和构建受精确调控的 3D 组织或器官。历经数十年 CTE 的发展,科学家们已经开发出多种类型的生物材料用于打印功能性心脏组织,所使用的生物墨水类型主要包括藻酸盐、明胶、纤维蛋白、胶原以及聚己内酯(PCL)、聚乳酸(PLA)等合成生物墨水<sup>[39]</sup>。

如今,运用 3D 生物打印技术挖掘心脏再生医学发展新方向的研究热点集中在利用 3D 打印的功能性心脏贴片来改善宿主心肌的不良微环境,以促进外源性干细胞的存活、增殖、分化和旁分泌效应,最终实现受损心肌组织再生的目标。已有临床前研究证实,应用 3D 打印技术联合 MSC 治疗缺血性心脏病切实可行。Park 等<sup>[40]</sup>运用 3D 打印的 PCL 作为支撑框架,混合人 BMSC 及猪心来源的脱细胞外基质(dECM),构建内嵌人 MSC(hMSC)的心脏贴片(hMSC-PA),用于心肌梗死后的再血管化治疗。深入的研究发现,hMSC-PA 有助于维持大部分 MSC 的细胞活力;体外实验结果证实,嵌入的 hMSC 可通过 hMSC-PA 有效地释放 VEGF 等旁分泌因子;在体实验则发现,hMSC-PA 可显著上调与血管生成相关基因的表达,包括 VEGF-A、胰岛素样生长因子-1、成纤维细胞生长因子-2、胎盘生长因子、血管生成素 I 和血管生成素 II 以及 CD31。此外,hMSC-PA 还可通过 hMSC 的旁分泌效应发挥抑制心肌梗死后的早期免疫反应和抗纤维化的作用<sup>[40]</sup>。在另一项临床研究中,研究者基于 3D 打印和 MSC 来源的血管平滑肌细胞构建一种个体化的血管贴片,

并将其植入主动脉弓发育不全的患儿体内,发现该贴片有良好的生存能力和生理功能,具备适宜的血液动力学特性和机械特性<sup>[41]</sup>。需要注意的是,虽然 3D 生物打印技术有望应用于心脏再生医学,但其广泛应用的前提是解决与生物墨水相关的生物相容性、在体降解性、宿主免疫排斥反应和生物毒性等问题。

### 3 总结

基于 MSC 的 CTE 有望成为促进心肌梗死后心脏修复的高效治疗策略,且有较高的临床转化价值。随着 CTE 与基于 MSC 的细胞疗法的深入融合,越来越多的组织工程技术将被开发用于改善梗死心肌组织的不良微环境,促进植入后的 MSC 存活、迁移、归巢和长期驻留。考虑到 MSC 及其衍生物培养、运输和储存所需的条件苛刻,很难满足临床实践中“即用”的要求,因此亟需利用 CTE 技术来实现 MSC 治疗制剂的规范化、标准化、批量化生产和临床转化。同时,应当重视 CTE 材料的生物相容性和可能引起的宿主排斥反应,避免组织工程学手段对受损心肌组织造成二次损害。期待未来基于 MSC 的 CTE 疗法在更多临床研究中让心肌梗死患者获益。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Shi Y, Wang Y, Li Q, et al. Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(8): 493-507. DOI: 10.1038/s41581-018-0023-5.
- [2] Wu T, Zhang X, Liu Y, et al. Wet adhesive hydrogel cardiac patch loaded with anti-oxidative, autophagy-regulating molecule capsules and MSCs for restoring infarcted myocardium[J]. *Bioact Mater*, 2023, 21: 20-31. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.07.029.
- [3] You Y, Kobayashi K, Colak B, et al. Engineered cell-degradable poly (2-alkyl-2-oxazoline) hydrogel for epicardial placement of mesenchymal stem cells for myocardial repair[J]. *Biomaterials*, 2021, 269: 120356. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120356.
- [4] Zhu S, Yu C, Liu N, et al. Injectable conductive gelatin methacrylate/oxidized dextran hydrogel encapsulating umbilical cord mesenchymal stem cells for myocardial infarction treatment[J]. *Bioact Mater*, 2022, 13: 119-134. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.11.011.
- [5] Zhu D, Li Z, Huang K, et al. Minimally invasive delivery of therapeutic agents by hydrogel injection into the pericardial cavity for cardiac repair[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1412. DOI: 10.1038/s41467-021-21682-7.
- [6] Kobayashi K, Ichihara Y, Sato N, et al. On-site fabrication of bi-layered adhesive mesenchymal stromal cell-dressings for the treatment of heart failure[J]. *Biomaterials*, 2019, 209: 41-53. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.04.014.
- [7] Choi A, Kim H, Han H, et al. Sutureless transplantation of *in vivo* priming human mesenchymal stem cell sheet promotes the therapeutic potential for cardiac repair[J]. *Biofabrication*, 2022, 15(1): 015009. DOI: 10.1088/1758-5090/ac8dc9.
- [8] Eom YW, Oh JE, Lee JI, et al. The role of growth factors in maintenance of stemness in bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 445(1): 16-22. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.084.
- [9] Shan S, Liu Z, Guo T, et al. Growth arrest-specific gene 6 transfer promotes mesenchymal stem cell survival and cardiac repair under hypoxia and ischemia via enhanced autocrine signaling and paracrine action[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 660: 108-120. DOI: 10.1016/j.abb.2018.10.016.
- [10] Sid-Otmane C, Perrault LP, Ly HQ. Mesenchymal stem cell mediates cardiac repair through autocrine, paracrine and endocrine axes[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 336. DOI: 10.1186/s12967-020-02504-8.
- [11] 宋知峰, 钱海燕. 长链非编码 RNA 与心肌梗死的研究进展 [J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(12): 1270-1275. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.12.016.
- [12] Zhao L, Liu X, Zhang Y, et al. Enhanced cell survival and paracrine effects of mesenchymal stem cells overexpressing hepatocyte growth factor promote cardioprotection in myocardial infarction[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 344(1): 30-39. DOI: 10.1016/j.yexcr.2016.03.024.
- [13] Kulesza A, Paczek L, Burdzinska A. The role of COX-2 and PGE2 in the regulation of immunomodulation and other functions of mesenchymal stromal cells[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 445. DOI: 10.3390/biomedicines11020445.
- [14] de Abreu RC, Fernandes H, da Costa Martins PA, et al. Native and bioengineered extracellular vesicles for cardiovascular therapeutics[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(11): 685-697. DOI: 10.1038/s41569-020-0389-5.
- [15] Li Q, Xu Y, Lv K, et al. Small extracellular vesicles containing miR-486-5p promote angiogenesis after myocardial infarction in mice and nonhuman primates[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(584): eabb0202. DOI: 10.1126/scitranslmed.abb0202.
- [16] Luo L, Tang J, Nishi K, et al. Fabrication of synthetic mesenchymal stem cells for the treatment of acute myocardial infarction in mice[J]. *Circ Res*, 2017, 120(11): 1768-1775. DOI: 10.1161/circresaha.116.310374.
- [17] Lener T, Gimona M, Aigner L, et al. Applying extracellular vesicles based therapeutics in clinical trials-an ISEV position paper[J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4: 30087. DOI: 10.3402/jev.v4.30087.
- [18] Bobi J, Solanes N, Fernández-Jiménez R, et al. Intracoronary administration of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improves myocardial perfusion but not left ventricle function, in a translational model of acute myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(5): e005771. DOI: 10.1161/jaha.117.005771.
- [19] Zhang R, Yu J, Zhang N, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: single-blind, multicenter, randomized controlled trial[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 33. DOI: 10.1186/s13287-020-02096-6.
- [20] Rodrigo SF, van Ramshorst J, Hoogslag GE, et al. Intramyocardial injection of autologous bone marrow-derived *ex vivo* expanded mesenchymal stem cells in acute myocardial infarction patients is feasible and safe up to 5 years of follow-up[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6(5): 816-825. DOI: 10.1007/s12265-013-9507-7.

- [21] Zhu D, Liu S, Huang K, et al. Intrapericardial long non-coding RNA-Tcf21 antisense RNA inducing demethylation administration promotes cardiac repair[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(19): 1748-1760. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad114.
- [22] 窦铮, 李守军. 组织工程在先天性心脏瓣膜病外科治疗领域中的应用[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(7): 753-756. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.07.017.
- [23] Roberts EG, Piekarski BL, Huang K, et al. Evaluation of placental mesenchymal stem cell sheets for myocardial repair and regeneration[J]. *Tissue Eng Part A*, 2019, 25(11-12): 867-877. DOI: 10.1089/ten.TEA.2018.0035.
- [24] Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, et al. Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction[J]. *Nat Med*, 2006, 12(4): 459-465. DOI: 10.1038/nm1391.
- [25] Chen CH, Wei HJ, Lin WW, et al. Porous tissue grafts sandwiched with multilayered mesenchymal stromal cell sheets induce tissue regeneration for cardiac repair[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 80(1): 88-95. DOI: 10.1093/cvr/cvn149.
- [26] Tano N, Narita T, Kaneko M, et al. Epicardial placement of mesenchymal stromal cell-sheets for the treatment of ischemic cardiomyopathy; *in vivo* proof-of-concept study[J]. *Mol Ther*, 2014, 22(10): 1864-1871. DOI: 10.1038/mt.2014.110.
- [27] Lee TM, Harn HJ, Chiou TW, et al. Preconditioned adipose-derived stem cells ameliorate cardiac fibrosis by regulating macrophage polarization in infarcted rat hearts through the PI3K/STAT3 pathway[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(5): 634-647. DOI: 10.1038/s41374-018-0181-x.
- [28] Kim JH, Joo HJ, Kim M, et al. Transplantation of adipose-derived stem cell sheet attenuates adverse cardiac remodeling in acute myocardial infarction[J]. *Tissue Eng Part A*, 2017, 23(1-2): 1-11. DOI: 10.1089/ten.TEA.2016.0023.
- [29] Yamamoto K, Kurata Y, Inoue Y, et al. Pretreatment with an angiotensin II receptor blocker abolished ameliorating actions of adipose-derived stem cell sheets on cardiac dysfunction and remodeling after myocardial infarction[J]. *Regen Ther*, 2018, 9: 79-88. DOI: 10.1016/j.reth.2018.08.005.
- [30] Imanishi Y, Miyagawa S, Maeda N, et al. Induced adipocyte cell-sheet ameliorates cardiac dysfunction in a mouse myocardial infarction model: a novel drug delivery system for heart failure[J]. *Circulation*, 2011, 124(11 Suppl): S10-S17. DOI: 10.1161/circulationaha.110.009993.
- [31] Weinberger F, Mannhardt I, Eschenhagen T. Engineering cardiac muscle tissue: a maturing field of research[J]. *Circ Res*, 2017, 120(9): 1487-1500. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310738.
- [32] Sharma A, Gupta S, Archana S, et al. Emerging trends in mesenchymal stem cells applications for cardiac regenerative therapy: current status and advances[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(5): 1546-1602. DOI: 10.1007/s12015-021-10314-8.
- [33] Shin M, Song KH, Burrell JC, et al. Injectable and conductive granular hydrogels for 3D printing and electroactive tissue support[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(20): 1901229. DOI: 10.1002/adv.201901229.
- [34] Wang W, Tan B, Chen J, et al. An injectable conductive hydrogel encapsulating plasmid DNA-eNOs and ADSCs for treating myocardial infarction[J]. *Biomaterials*, 2018, 160: 69-81. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.01.021.
- [35] Zhang L, Liu G, Lv K, et al. Surface-anchored nanogel coating endows stem cells with stress resistance and reparative potency via turning down the cytokine-receptor binding pathways[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(3): 2003348. DOI: 10.1002/adv.202003348.
- [36] He X, Wang Q, Zhao Y, et al. Effect of intramyocardial grafting collagen scaffold with mesenchymal stromal cells in patients with chronic ischemic heart disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(9): e2016236. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.16236.
- [37] Tang J, Cui X, Zhang Z, et al. Injection-free delivery of MSC-derived extracellular vesicles for myocardial infarction therapeutics[J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(5): e2100312. DOI: 10.1002/adhm.202100312.
- [38] Alonzo M, AnilKumar S, Roman B, et al. 3D bioprinting of cardiac tissue and cardiac stem cell therapy[J]. *Transl Res*, 2019, 211: 64-83. DOI: 10.1016/j.trsl.2019.04.004.
- [39] Anil Kumar S, Allen SC, Tasnim N, et al. The applicability of furfuryl-gelatin as a novel bioink for tissue engineering applications[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2019, 107(2): 314-323. DOI: 10.1002/jbm.b.34123.
- [40] Park SJ, Kim RY, Park BW, et al. Dual stem cell therapy synergistically improves cardiac function and vascular regeneration following myocardial infarction[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3123. DOI: 10.1038/s41467-019-11091-2.
- [41] Mayoral I, Bevilacqua E, Gómez G, et al. Tissue engineered *in-vitro* vascular patch fabrication using hybrid 3D printing and electrospinning[J]. *Mater Today Bio*, 2022, 14: 100252. DOI: 10.1016/j.mtbio.2022.100252.

(收稿日期:2023-10-04)

(编辑:朱柳媛)