

心脏干 / 祖细胞研究进展

韩清见 张耀洲*

(浙江理工大学生物化学研究所, 杭州 310018)

摘要 心脏干 / 祖细胞(cardiac stem or progenitor cells, CSC/CPCs)的发现使人们认识到成体哺乳动物心脏是一个自我更新的器官,同时也为心脏病的治疗提供一种优越的细胞类型。目前,已分离鉴定出多种亚群的 CSC/CPCs,并对它们在心脏中赖以生存的生理微环境也有一定的认识。对不同亚群 CSC/CPCs 的表型、分化潜能及调节它们在体内静息、自我更新、迁移或分化等活动的分子机制进行综述,讨论 CSC/CPCs 的来源并简要介绍胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)向心肌细胞的分化,并对干细胞在心脏病治疗中的应用进行展望。

关键词 心脏干 / 祖细胞; 心脏干细胞微环境; 骨髓细胞; 胚胎干细胞

以前认为成体哺乳动物心脏是终末分化器官,这种观念的产生主要基于两个事实:一方面,心脏损伤后很难有明显的恢复,也没观察到心肌细胞再生;另一方面,成人中几乎没有发现原发性心脏肿瘤病例,然而这些事实并不能排除心脏具有一定的再生能力。用核苷类似物 5-溴-2-脱氧尿苷(5-bromo-2-deoxyuridine, BrdU)、³H 标记的胸腺嘧啶核苷(³H-thymidine, ³H-TdR)和增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)检测成体啮齿类生物心脏中 DNA 合成的结果显示:成体哺乳动物心脏中仍有小部分细胞进行 DNA 合成,并且 PCNA 显示的有丝分裂指数比 ³H-TdR 和 BrdU 高,这可能是由于一些进行 DNA 修复、凋亡和即将癌变的细胞也表达 PCNA^[1]。Kajstura 等^[2]采用共聚焦显微技术发现在正常人心脏中,每一百万个心肌细胞中有 14 个处于有丝分裂期,而在患有先天性心肌肥大和处于心肌缺血疾病末期患者心脏中,有丝分裂指数是正常情况下的 10 倍;Beltrami 等^[3]用处于细胞周期中或其附近的细胞特异表达的细胞质抗原 ki67 研究成体心脏中细胞增殖情况时发现:在离心肌梗死区比较远的区域,有 1% 的心肌细胞是 Ki67⁺,而在心肌梗死区附近, Ki67⁺ 细胞可达 4%。以上的研究结果表明:成体哺乳动物心脏也是一个自我更新的器官,它的动态平衡由心脏中一部分有增殖潜能的细胞维持。

成体心脏中 Ki67 和端粒酶双阳性细胞的存在^[4]提醒人们在成体心脏中可能也存在一群有分化潜能的原始细胞。随后,在移植和用于作对照的人的心脏中均发现表达 c-kit、干细胞抗原-1(stem cell antigen-1, Sca-1)和 MDR1 等干细胞表面相关抗原的原

始细胞^[5],这些发现启发了人们对心脏干 / 祖细胞(cardiac stem or progenitor cells, CSC/CPCs)的研究,从而开辟了“CSC/CPCs”这一新的领域。

下面我们将从 CSC/CPCs 的鉴定、CSCs 微环境(cardiac stem cells niche, CSCN)、CSC/CPCs 的来源和胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)向心肌细胞分化 4 个方面对 CSC/CPCs 研究进行综述,并对干细胞在心脏病治疗中的应用进行展望。

1 CSCs/CPCs 的鉴定

成体哺乳动物心脏中存在多种不同亚群的 CSC/CPCs,这些 CSC/CPCs 具有不同的表型特征(表 1)和分化潜能。实际上, CSCs 和 CPCs 有着很严格的区别: CSCs 能形成单克隆、自我更新,并分化为三种主要的心脏细胞类型,即心肌细胞、血管平滑肌细胞和血管内皮细胞; CPCs 是一种未成熟的但已经定向分化的心脏细胞,它能增殖分化为前体细胞,这些前体细胞能分化为三种主要心脏细胞类型中的一种(心肌细胞、心脏平滑肌细胞或血管内皮细胞),分化成的细胞类型取决于其祖细胞的性质。目前的研究普遍接受 c-kit 是 CSCs 分子标志,而 Sca-1、MDR1 以及转录因子 Nkx2.5 和 Isl1 则是 CPCs 的分子标志。但是,由于各亚群 CSC/CPCs 的分化潜能尚未得到充分证实,而以上的观点又仅是基于目前对各亚群 CSC/

收稿日期: 2007-11-29 接受日期: 2008-02-21

国家重点基础研究发展规划(973 计划)(No.2005CB121006)、国家科技支撑计划项目(No.2006BAI01B04)、国家自然科学基金(No.30670095)、浙江省自然基金重点项目(No.Z204267)资助

*通讯作者。Tel/Fax: 0571-86843198, E-mail: yaozhou@chinagene.com

表1 不同亚群心脏干/祖细胞的表型特征^[6-8]

分子标志	干/祖细胞	心肌细胞	内皮细胞	平滑肌细胞	成纤维细胞
CSC/CPCs					
Lin ⁻ c-kit ⁺	Lin ⁻ c-kit ⁺ CD34 ⁻ CD45 ⁻	α-SA ⁺ CM ⁺ α-CA ⁻ Desmin ⁻ Connexin43	vWF ⁻ CD31 ⁻ Vimentin ⁻	α-SMA ⁻ Desmin ⁻	Fibronectin ⁻ Procollagen I ⁻ Vimentin ⁻
Sca-1 ⁺	Sca-1 ⁺ Lin ⁻ c-kit ⁻ CD34 ⁻ CD45 ⁻	ND	CD31 ⁺ CD38 ⁻ vWF ⁻	ND	ND
MDR1 ⁺	Sca-1 ⁺ ABCG2 ⁺ c-kit ^{low} CD34 ^{low} CD45 ^{low}	ND	CD31 ⁻	ND	ND

α-SA, α-sarcomeric actin; CM, cardiac myosin; α-CA, α-cardiac actinin; α-SMA, α-smooth muscle actin; ND, 未确定。

CPCs 的分化潜能的研究, 所以这种观点的正确性还有待进一步证实。

1.1 Lin⁻c-kit⁺ CSCs

Beltrami 等^[6]从20~25个月的Fischer雌性大鼠心脏中分离出了一群 Lin⁻c-kit⁺ CSCs, 这些细胞主要成簇地分布于心尖、心房和心脏基部心肌层的缝隙结构中^[9]。在体外 Lin⁻c-kit⁺ CSCs 可分化为三种主要的心系细胞类型: 心肌细胞、心脏平滑肌细胞和内皮细胞。单克隆培养得到的子代细胞也能分化为这三种细胞类型^[6]。Messina 等^[10]把 Lin⁻c-kit⁺ CSCs 悬浮培养时形成了“心球”结构, 并且, 在人和小鼠的活体组织切片检查时也发现具有类似特征的“心球”结构。把增强型绿色荧光蛋白(enhanced green fluorescent protein, EGFP)标记的 Lin⁻c-kit⁺ CSCs 细胞注射到心肌梗死鼠类动物模型的梗死区边缘时有 EGFP⁺ 的心肌束产生^[6]。虽然这些表达肌节蛋白标记的细胞比成熟的心肌细胞小, 但是它们表达成熟心肌细胞的标志间隙连接蛋白43 (connexin43)和N-钙黏蛋白(N-cadherin), 并且和周围的心肌组织一起表现出心肌细胞的电生理性能。此外, EGFP 标记的 c-kit⁺ 细胞也参与形成新的心脏血管结构^[6]。Dawn 等^[11]采用冠状动脉再灌注的方式将c-kit⁺ 细胞注入缺血损伤的心脏中时, 会诱导新的心肌细胞的形成, 并且在体内成簇的 Lin⁻c-kit⁺ CSCs 总伴有微循环系统的出现^[9], 所以 Lin⁻c-kit⁺ CSCs 可能是通过循环系统运输到心脏各个部位并行行使修复心脏功能; 另外, 在组织缺氧条件下, 心脏可以通过组织缺氧诱导因子-1α (hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α)调控 CXCR4 在 c-kit⁺ CSCs 中的表达, 进而诱导 CSCs 归巢到心脏^[12], 这些发现为临床上有效地将 CSCs 移植到心脏提供了有意义的线索。

1.2 Sca-1⁺ CPCs

Oh 等^[7]从6~12周的C57BL-6小鼠心脏中分离出一群 Sca-1⁺ CPCs, 它们和骨骼肌中的 Sca-1⁺ 细胞一样, 也是位于基底层附近缝隙结构中的一群小细胞。5-氮胞苷处理下, Sca-1⁺ CPCs 能形成一种多细胞球结构, 并且能通过进一步诱导产生表达肌节-肌动蛋白和心肌肌钙蛋白-I的细胞。同时, 在心脏发育过程中起到重要作用的 Nkx-2.5、α-MHC、β-MHC 和 Bmpr1α 的表达在5-氮胞苷处理的细胞中明显提高。这些结果显示: 在5-氮胞苷的诱导下, Sca-1⁺ CPCs 能向心肌细胞分化。同时, 当把 Sca-1⁺ CPCs 间歇注射到心脏缺血再灌注两周后的心肌梗死部位, 这些 Sca-1⁺ CPCs 归巢到心肌梗死区边缘并进一步分化为心肌细胞。另外, 从12周大的小鼠体内也分离得到 Sca-1⁺ CPCs, 这些细胞经催产素作用能分化为产生瞬时钙离子流的收缩性心肌细胞^[13]。尽管如此, Sca-1⁺ CPCs 的多潜能性仍需单细胞后代中证明。

1.3 其他亚群 CPCs

Martin 等^[8]对存在于心脏 Sca-1⁺ 细胞群中的侧群细胞(side population, SP)作了描述: 这群细胞的出现贯穿整个心脏的发育过程, 并也存在于成体心脏中。Oyama 等^[14]把从新生大鼠的心脏中分离出来的 SP 细胞通过静脉注射到心肌梗死的大鼠体内时, 这些细胞能归巢入心脏并分化为心肌细胞、心脏平滑肌细胞和血管内皮细胞。c-kit⁺ 细胞与 SP 细胞究竟是属于不同的细胞群体还是代表同一细胞群体的不同发育阶段目前还没有确定。

新生乳鼠的心脏中还鉴定出一群 Isl1⁺ 未分化细胞, 它们是胚胎时期出现在前咽部的一群细胞在心脏发育过程中的残留^[15]。在新生乳鼠的心脏中, 它们主要分布在外流管(outflow tract, OT)、心房和左心室。在新生的啮齿类和人的心脏中也能检测到这群 Isl1⁺ 细胞, 并且还保持着未分化状态^[16]。Moretti 等^[17]

的研究从发育生物学的角度证明心脏中 $Isl1^+$ 细胞是心系细胞的前体细胞: 心脏内皮细胞、平滑肌细胞和心肌细胞是由多能 $Isl1^+$ 心血管祖细胞(multipotent cardiovascular progenitor cell, MICP)发育而来的。这个研究结果揭示心脏中的 $Isl1^+$ 细胞很有潜力成为一种治疗心脏转导系统疾病的祖细胞, 但是这群细胞仅能从比较年轻的个体中得到, 在人或动物出生后不久的几个月, 它们的数量便急剧下降^[15]。

另外, Wu 等^[18]从小鼠胚胎中分离出了一群心脏特异的 $Nkx2.5^+$ 细胞, 它们中的大多数可以分化为心肌细胞和转导系统细胞, 有些甚至可以分化为平滑肌细胞。为了进一步澄清这一部分细胞的来源, 他们从体外培养的小鼠胚胎干细胞中分离出了 $Nkx2.5^+$ 细胞, 这群细胞 28% 表达 $c-kit$ 。这些 $c-kit^+$ 细胞在体外具有长期增殖能力, 并且能从一个单细胞分化为心肌细胞和平滑肌细胞。同样从小鼠胚胎中分离出的 $c-kit^+Nkx2.5^+$ 细胞也能分化为心肌细胞和平滑肌细胞。

这些根据不同的干细胞表面相关抗原或胚胎干细胞向心系细胞分化早期出现的转录因子分选的 CSC/CPCs 亚群, 虽然在体外时均能向心脏细胞分化, 但他们在分化潜能还存在很大差异。心脏中这些不同亚群 CSC/CPCs 之间究竟是什么关系以及它们在心脏损伤时各自扮演着什么角色有待进一步研究。

2 CSCN

干细胞微环境是一种干细胞定居生理环境, 它通常由干细胞和它们的支持细胞组成。干细胞与支持细胞通过胞间信号, 如: Wnt 、 $Notch$ 、 $bFGF$ 和 EGF 来调节干细胞的静息、自我更新、迁移、增殖和分化。目前干细胞的微环境在毛囊、皮肤和骨髓中得到鉴定。CSCs 也定居在一个特殊的生理结构中, 这种结构被命名为 CSCN。CSCN 主要分布在心室、心脏基部和心尖部位心肌层中的缝隙结构, 由成簇的 CSCs 和早期定向分化的细胞以及以肌细胞和成纤维细胞为代表的支持细胞共同组成^[9]。目前, 随着对 CSCN 研究的深入, 一些 CSCN 中的分子组分已经得到鉴定。

细胞黏着因子是首先被鉴定的 CSCN 分子组分。 N/E -钙黏蛋白在 CSCs 和支持细胞相互作用的界面上形成的黏附连接具有双重功能: 一方面使 CSCs 锚定在它们的微环境中, 另一方面可以促进 CSCs 和它们的支持细胞间的信息传递^[9]。间隙连接

蛋白则可以通过形成间隙连接调节小分子物质在 CSCs 和支持细胞间的信息交流^[9]。整联蛋白由非共价结合的 α 亚基和 β 亚基组成, 它主要是通过识别配体上的 RGD 三肽结构使细胞黏着在细胞外基质上。未分化的 CSCs 总伴随着 α_4 -整联蛋白的表达^[9], 它可以通过控制下游蛋白激酶的活性来调节 CSCs 是静息还是增殖^[19]。

细胞间信息传递中起到重要作用的一些配基/受体系统也在 CSCN 中得到鉴定。 $Tie2$ 是一个受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK), 在 HSCs 表面表达的 $Tie2$ 通过与成骨细胞表面的 $Ang-1$ 配基结合来调节 HSCs 的静息状态, 这种配基/受体系统在 $Sca-1^+$ CPCs 表面的表达^[7]可能在维持 $sca-1^+$ CPCs 的静息状态中起到一定作用。 $Sca-1$ 是心脏干细胞表面的一个重要特征, 它可以调节心脏干细胞的增殖和生存: 当把心脏干细胞移植到心肌梗死部位时, $Sca-1$ 可以促进心脏干细胞植入到梗死的心肌并调节它们在那里分化为功能细胞类型^[20], 但是与 $Sca-1$ 相互作用的配基/配体至今还不清楚。最近的研究表明在心脏发生起到控制心脏发育 Wnt 信号途径可以通过正调控 FGF 信号途径促进 $Isl1^+$ CPCs 增殖^[21,22]。

另外, 一些促进细胞迁移和增殖的细胞因子受体在 CSCs 和早期定向分化细胞表面也有表达, 如: 肝实质细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)受体 $C-Met$ 、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)受体^[23]、干细胞因子(stem cell factor, SCF)受体 $c-kit$ ^[9]和骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMP)受体 $Bmpr1\alpha$ ^[7], 但与这些受体相应的 HGF、IGF-1、SCF 和 BMP 是不是由 CSCN 分泌还没有确定。

总之, 定居在 CSCN 中的 CSCs 是保持静息状态还是进行增殖、迁移或分化是由一个复杂的信号网络综合作用的结果(图 1), 由于 CSCs 以及它们的支持细胞表面的分子特征和各种分子组分的具体功能还不清楚, 所以调节 CSCs 行为的详细分子机制还有待进一步研究。

3 CSC/CPCs 的来源

CSC/CPCs 的来源是最近研究和讨论的一个热点, 这个问题的解决不但能揭示 CSC/CPCs 的本质, 更重要的是能使人们对机体的自我修复系统有更深刻的认识。目前, 成体骨髓和胚胎发育过程中的胚胎 CPCs 是两个倍受关注的成体 CSC/CPCs 的可能

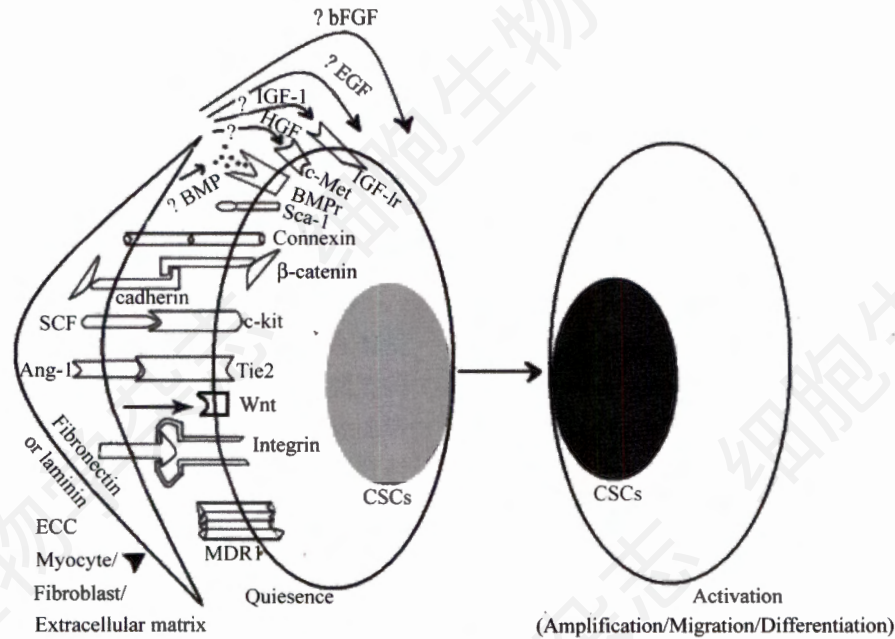


图1 CSCN 调节 CSCs 行为的信号网络示意图^[21,22]

图中显示了各种来自 CSCN 的信号分子对 CSCs 的静息、增殖、迁移或分化的调控作用。左边 CSCs 上显示的各种受体分子已在同一或不同亚群的 CSC/CPCs 上得到鉴定，而它们的配基/配体却并不一定全部是由 CSCs 的支持细胞表达或分泌，“？”标示的一些细胞因子如：BMP, bFGF, EGF, HGF 和 IGF-1, 目前还没有直接证据表明是由支持细胞分泌或在 CSCN 中存在这些信号作用；右边的 CSCs 表示在 CSCN 中各种信号综合作用后开始由静息进入增殖、迁移或分化。左图不带线箭头所示为 CSCN 中的支持细胞或细胞外基质。

来源。

骨髓被认为是机体原始细胞的“仓库”，定居于其中的干细胞/祖细胞能迁出骨髓微环境并通过循环系统移居到心脏和其他一些器官^[24]，然后可能进一步分化为心系或其他一些组织特异性细胞类型来行使修复功能。性别错配骨髓移植病例中的嵌合现象有力地支持了成体 CSC/CPCs 的骨髓来源这种可能性：正常雄性个体的骨髓移植到患有慢性粒细胞白血病的雌性患者体内后，经检测发现在雌性患者心脏中大约 6% 的心肌细胞和心脏内皮细胞是 Y-染色体阳性，这表明在没有心肌缺血损伤的条件下，骨髓细胞也能迁移到心脏并分化为心系细胞^[25]。同时，当把骨髓来源的骨髓造血干细胞或骨髓间充质干细胞注射到心肌梗死部位边缘时，这些细胞均能形成新的心肌细胞并显著提高心脏性能^[26,27]。然而，对于成体 CSC/CPCs 的骨髓来源还存在很大争议。首先，那些从成体哺乳动物心脏中分离出的 CSC/CPCs 并不表达 CD34、CD45 等一些骨髓系细胞分子标志，尽管 Beltrami 等^[6]提出这些细胞很有可能是来自骨髓，但由于长期居住在心脏而失去骨髓细胞的分子标志，但这种假设并未得到证实。其次，骨髓细胞向心系细胞的分化的潜能还存在很大争议：Orlic 等^[26]把从骨髓造

血干细胞中分选的 $lin^{-}c-kit^{+}$ 细胞注射到小鼠心肌梗死部位边缘时，这些细胞能形成新的心肌层并显著改善心脏功能，但是，Balsam 等^[28]的结果却证实心肌缺血再灌注的心肌层中只有很少一部分造血干细胞通过与心肌细胞融合的方式产生新的心肌细胞，大部分仍分化为成熟的血系细胞。因此，CSC/CPCs 骨髓来源的可能性还有待进一步证实。

最近，心脏发育生物学的研究表明在胚胎期心脏中存在着一群胚胎 CPCs，它们是成体心脏中三种主要心系细胞的共同来源^[17,18]，因此，定居于成体哺乳动物心脏中的 CSC/CPCs 有可能是在心脏发育过程中残留在心脏中的一部分胚胎 CPCs。Laugwitz 等^[15]从新生乳鼠的心脏中鉴定的 $Isl1^{+}$ CPCs 亚群就明显是胚胎 CPCs 在心脏中的残留。并且，从小鼠胚胎期心脏中也成功分离到的 MDR-1 CPCs 亚群^[8]，这些结果均表明胚胎心脏祖细胞有可能是成体 CSC/CPCs 的来源。

4 ESCs 向心肌细胞的分化

ESCs 是从小鼠或人囊胚期内细胞团中分离出的具有分化全能性的干细胞。ESCs 在体外能被诱导分化为心肌细胞，它们表达心肌发育过程中表达的相

关因子, 具有装配完整的肌原纤维束和心肌闰盘结构, 并且具有成熟心肌细胞的电生理特性^[29]。因此, ESCs 为心脏病治疗提供了一个新的策略, 目前 ESCs 在心脏病治疗中应用的基础研究主要集中在以下两个方面。

首先, 体外诱导 ESCs 向心肌细胞分化的分子机制。Swijnenburg 等^[31]曾直接将未分化的 ESCs 植入心脏, 利用心脏的内部环境诱导这些细胞向心肌细胞分化来提高心肌的收缩性能^[30], 但是后来的研究表明这些移植的 ESCs 很容易在心脏中形成畸胎瘤。Lev 等^[32]根据心脏发育的“程式”来诱导 ESCs 向心肌细胞分化, 但是由于对胚胎发育过程中诱导心脏发生复杂环境因子和相应的分子机制的了解, 这种策略不能用于稳定地为临床上提供大量由 ESCs 分化来的心肌细胞。最新的研究又发现信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 是在 BMP2 和白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) 综合作用下诱导 ESCs 向心肌细胞信号通路中的重要组分^[33]。这对在体外高效诱导 ESCs 向心肌细胞分化具有很大的指导意义。

其次, 筛选由 ESCs 分化产生的心肌细胞。通过加速细胞有丝分裂来提高细胞数目的策略可以用来纯化由 ESCs 分化来的心肌细胞, 但由于 ESCs 分化来的心肌细胞有丝分裂的比例很低^[34], 所以纯化效率很低。将抗生素抗性基因或绿色荧光蛋白作为选择标记连到心肌细胞特异性启动子上, 通过筛选具有抗性或表达绿色荧光蛋白的细胞则可以高效地纯化出由 ESCs 分化来的心肌细胞^[35]。另外, Mummery^[36]采用遗传学方法已有效地分选出 ESCs 分化产生的心肌细胞。

5 干细胞在心脏病治疗中存在的问题和应用前景

干细胞为心脏病的治疗提供了一个前景广阔的新策略, 尽管如此, 人类仍致力于寻找用于心肌重建和心肌损伤后修复的最佳细胞类型。目前胚胎干细胞、胎儿肌肉细胞、骨骼肌肌原纤维、内皮祖细胞、骨髓的间充质细胞和造血干细胞已被应用于损伤心肌的重建, 并且它们均能产生新生的肌肉细胞和血管结构。胚胎干细胞是目前最直接和流行的用于组织修复的原始细胞, 然而它的缺点严重制约了它们

作为再生药物在临床中应用: 伦理问题、胚胎干细胞引起的免疫排斥和容易形成畸胎瘤。最近的研究发现: 将一些在维持 ESCs 干性起到关键作用的转录因子编码基因用逆转录病毒载体整合到小鼠或人的上皮细胞基因组后, 能诱导这些上皮细胞逆分化为具有 ESCs 特性的诱导万能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPS)^[37,38]。iPS 能有效地解决胚胎干细胞在临床应用中的前两个问题, 但由于目前对 iPS 的研究还处于起步阶段, iPS 得率和存活率很底, 稳定性和安全性有待进一步证实, 尤其是形成畸胎瘤是 iPS 在临床应用中急需解决的问题, 这就要求对 ESCs 向心肌细胞分化的分子机制有全面深刻的了解, 为体外“重编程”技术提供理论指导。

骨髓细胞结合循环祖细胞已经被应用于小型的临床尝试并取得明显的成效^[39], 然而, 目前尚不清楚骨髓里到底哪一种细胞具有再生心肌的功能以及有多少这种细胞被摄入, 并且由于伦理和技术的原因, 正常心脏中有多少心肌细胞再生也无法确定, 因此, 也无法确定到底移植的骨髓对心脏的再生起到多大的作用。坚持旁分泌观点的认为: 移植到损伤心肌的骨髓通过释放一种血管形成配体, 保护心肌细胞避免细胞凋亡, 并能募集干细胞^[40]。目前还没有成文的机制来解释内源性骨髓细胞用于治疗心肌梗死后病人心脏功能适度恢复的原因。移植的骨髓和 / 或募集的干细胞对心肌细胞再生和血管发生的作用还不可能解决, 除非骨髓中有医疗效果的细胞的身份和性质被确定。

CSC/CPCs 是从心脏中分离的能在体外增殖分化的原始细胞, 具有内源再生潜能, 并且能在心脏环境中被诱导分化为心系细胞, 没有形成畸胎瘤的风险, 因此, CSC/CPCs 是目前被认为用于干细胞治疗的最佳细胞类型, 因此, 迫切要求对内源性心脏干细胞生物学和再生潜能有一个很好的认识, 这将使人们能设计心肌损伤后起功能的收缩性细胞群再生的步骤。

参考文献 (References)

- [1] Soonpaa MH et al. *Circ Res*, 1998, **83**: 15
- [2] Kajstura J et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**: 8801
- [3] Beltrami AP et al. *N Engl J Med*, 2001, **344**: 1750
- [4] Leri A L et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**: 8626
- [5] Anversa P et al. *Nature*, 2002, **415**: 240
- [6] Beltrami AP et al. *Cell*, 2003, **114**: 763
- [7] Oh H et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**: 12313
- [8] Martin CM et al. *Dev Biol*, 2004, **265**: 262
- [9] Urbanek K et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**: 9226

- [10] Messina E *et al. Circ Res*, 2004, **95**: 911
 [11] Dawn B *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**: 3766
 [12] Tang YL *et al. Circulation*, 2006, **114**: II-164
 [13] Matsuura K *et al. J Biol Chem*, 2004, **279**: 11384
 [14] Oyama T *et al. J Cell Biol*, 2007, **176**: 329
 [15] Laugwitz KL *et al. Nature*, 2005, **433**: 647
 [16] Chien KR. *Nature*, 2004, **428**: 607
 [17] Moretti A *et al. Cell*, 2006, **127**: 1137
 [18] Wu SM *et al. Cell*, 2006, **127**: 1137
 [19] Yamabi H *et al. J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, **132**: 1272
 [20] Tateishi K *et al. J Cell Sci*, 2007, **120**: 1791
 [21] Ueno S *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**: 9685
 [22] Kwon C *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**: 10894
 [23] Linke A *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**: 8966
 [24] Grove JE *et al. Stem Cells*, 2004, **22**: 487
 [25] Thiele J *et al. Pathologie*, 2002, **23**: 405
 [26] Orlic D *et al. Nature*, 2001, **410**: 701
 [27] Rota M *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**: 17783
 [28] Balsam LB *et al. Nature*, 2004, **428**: 668
 [29] He JQ *et al. Circ Res*, 2003, **93**: 32
 [30] Hodgson DM *et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, **287**: H471
 [31] Swijnenburg RJ *et al. Circulation*, 2005, **112**: I166
 [32] Lev S *et al. Ann N Y Acad Sci*, 2005, **1047**: 50
 [33] Rajasingh J *et al. Circ Res*, 2007, **101**: 910
 [34] Klug MG *et al. Am J Physiol*, 1995, **269**: H1913
 [35] Zandstra PW *et al. Tissue Eng*, 2003, **9**: 767
 [36] Mummery C. *Mol Ther*, 2007, **15**: 1908
 [37] Yu J *et al. Science*, 2007, **318**: 1917
 [38] Takahashi K *et al. Cell*, 2007, **131**: 861
 [39] Dimmeler S *et al. J Clin Invest*, 2005, **115**: 572
 [40] Wollert KC *et al. Circ Res*, 2005, **96**: 151

Progress in Cardiac Stem or Progenitor Cells

Qing-Jian Han, Yao-Zhou Zhang*

(Institute of Biochemistry, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract The discovery of cardiac stem or progenitor cells (CSC/CPCs) has not only provided us an optimal cell type for curing heart disease, but made us realize that adult heart of mammalian was a self-renewing organ as well. Recently, different subsets of CSC/CPCs have been identified, furthermore, the physiological microenvironment where they resided has been studied intensively. In this paper, we will firstly review the phenotype and differential potential of different subpopulation of CSC/CPCs, the molecular mechanism that regulates their quiescence, self-renewal, migration, or differentiation *in vivo*, the origin of CSC/CPCs, and then give a brief summary on the research of cardiomyocytes derived from embryonic stem cells (ESCs). After all, in this review, we hope to provide a meaningful clue for the clinical application of stem cells to cardiac disease.

Key words cardiac stem or progenitor cells; cardiac stem cell niche; bone marrow-derived cells; embryonic stem cells

Received: November 29, 2007 Accepted: February 21, 2008

This work was supported by the National Basic Research Program of China (973 Program) (No.2005CB121006), the National Key Technologies R&D Program (No.2006BAI01B04), the National Natural Science Foundation of China (No.30670095), and the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No.Z204267)

*Corresponding author. Tel/Fax: 86-571-86843198, E-mail: yaozhou@chinagene.com