



心肌梗死的潜在未来治疗手段

张子恒¹, 杨阳²

¹新疆大学生命科学学院

²郑州大学第一附属医院转化医学中心

心肌梗死 (MI), 又称为心脏病发作, 是由于冠状动脉内血流突然中断, 导致心肌细胞急性缺氧、坏死的一种临床急症。其主要病理机制是冠状动脉粥样硬化斑块破裂引发血栓形成, 进而阻塞血管, 造成心肌缺血和坏死^[1]。心肌梗死是全球心血管疾病相关死亡的首要原因, 其发病率和死亡率对公共健康构成了巨大的挑战^[2]。目前, 尽管已有多种治疗策略, 包括急救药物 (如抗凝剂和溶栓剂)、介入治疗 (如经皮冠状动脉介入治疗, PCI), 以及冠状动脉旁路移植术 (CABG), 但这些方法仍存在一定的局限性。随着生物医学科技的迅猛发展, 许多前沿技术和创新疗法在心肌梗死治疗中展现出广阔的前景。本文将探讨部分主流前沿技术在心肌梗死治疗中的应用和研究进展, 并展望它们未来的发展方向及潜在的临床影响。

干细胞疗法

干细胞疗法在心肌梗死治疗中代表一个前沿且充满希望的研究领域。干细胞具有两大基本特性, 即自我更新和多向分化潜力, 这使得它们在治疗各种疾病, 包括心肌梗死时展现出独特的优势。其自我更新能力使干细胞能够在体外大量扩增, 从而在需要时提供足够的细胞量^[3]。与此同时, 它们的分化潜力允

许它们转化为特定的细胞类型, 这对替代受损心肌组织至关重要。比如, 通过诱导多能干细胞 (iPSC) 技术对体细胞进行基因重编程, 可将其转化为具有类似胚胎干细胞特性的多能干细胞, 使得这些细胞能够在体外培养并分化为心肌细胞, 从而为心脏修复提供了新的途径。例如, Lei Ye 等人利用急性心肌梗死 (MI) 的猪模型, 通过使用 hiPSC 衍生的心肌细胞整合到宿主心肌中并产生有组织的肌节结构, 证实了三系细胞移植可以显著改善左心室功能、心肌代谢和小动脉密度, 同时减少梗死面积、心室壁应力和细胞凋亡, 且不会诱发室性心律失常^[4]。

在实际应用中, 干细胞疗法通过几种不同的机制来促进心肌修复。首先, 干细胞可以直接分化为心肌样细胞, 并融入心脏组织中, 从而替代受损的心肌细胞。这种分化的效果尤其在 iPSC 来源的心肌细胞中得到了显著展示, 这些细胞在体外经过精心培养, 能够具备心肌细胞的电生理特性和收缩功能^[5]。其次, 干细胞在体内的旁分泌作用也可以发挥关键作用。干细胞释放的生物因子, 如生长因子和细胞因子, 有助于减少心肌炎症、抑制纤维化进程并促进新血管生成。这些因子包括转化生长因子 β (TGF- β) 和血管内皮生长因子 (VEGF), 它们通过改善心肌损伤环境来促进修复过程^[6]。除此之外, 间充质干细胞 (MSC) 具有显著的免疫调节功能, 这有助于缓解心脏炎症和免疫反应, 从而进一步支持心肌修复^[7]。

DOI: 10.14218/MRP.2024.09251

通讯作者: 杨阳 Email: yangyangbio@163.com

在临床应用方面，干细胞疗法仍面临着多种技术挑战和机会。干细胞虽然可以通过直接注射的方式送入心肌，这种方法虽然相对简单，但细胞的存活率 and 功能可能受到限制^[8]。为了提高疗效，研究者们还尝试将干细胞与生物材料，如水凝胶，结合使用，这些材料不仅提供了细胞支持的环境，还能改善细胞的存活率和心肌修复效果。目前，已有若干临床试验对干细胞疗法在心肌梗死治疗中的安全性和有效性进行了评估，初步结果显示干细胞治疗可能改善心脏功能，并减缓心脏重塑的进程^[9]。然而，这些研究仍处于初期阶段，未来需要通过更大规模和长期的试验来验证其临床效果和安全性。

尽管干细胞疗法展现了广阔的前景，但仍面临诸多挑战。其中一个关键问题是干细胞在体内的存活率，受损心肌的恶劣环境，包括缺氧和炎症，可能影响干细胞的功能^[10]。因此，如何改善细胞的生物相容性并优化其在体内的环境是当前研究的重点。伦理问题也是干细胞研究中的一个重要方面，特别是涉及胚胎干细胞时，伦理争议往往比较复杂。虽然诱导多能干细胞技术提供了一个解决方案，但仍需要关注这些细胞可能带来的基因组不稳定性 and 肿瘤风险。未来的研究将更加注重新个体化治疗策略，根据患者的具体情况和遗传背景，开发定制化的干细胞疗法，以期实现更为有效和安全的治疗效果^[11]。

基因编辑技术

基因编辑技术，尤其是 CRISPR/Cas9 系统，近年来在生物医学领域引发了巨大的关注和期待。CRISPR/Cas9 系统由两部分组成，分别是引导 RNA (gRNA) 和 Cas9 蛋白。引导 RNA 能够识别并结合到特定的 DNA 序列上，而 Cas9 蛋白则在这个特定位置进行双链 DNA 切割。这种精确的切割机制可以触发细胞的修复过程，允许在基因组中插入、删除或替换特定的 DNA 片段^[12,13]。这种能力使得 CRISPR/Cas9 成为研究和治疗各种疾病的强大工具，包括心肌梗死^[14]。在心肌梗死的研究中，基因

编辑技术展现出了巨大的潜力。心肌梗死的发病往往与特定的遗传因素相关。例如，家族性高胆固醇血症 (FH) 是一种常见的遗传性心血管疾病，主要由于低密度脂蛋白受体 (LDLR) 基因突变引起。Negin Parsamanesh 等人通过研究使用开创性的成簇规则间隔短回文重复序列 (CRISPR) /CRISPR 相关蛋白 9 (Cas9) 基因编辑技术纠正了导致 FH 的遗传缺陷，从而恢复正常基因功能，降低胆固醇水平，减少心肌梗死的风险^[15]。此外，心肌梗死常伴随心肌细胞凋亡和心肌重塑等病理变化，这些变化与多种基因的表达密切相关。通过基因编辑技术，研究人员可以调节这些基因的表达水平。例如，可以编辑调控心肌细胞生长、凋亡和再生的相关基因，从而增强心肌对缺血的耐受性，促进心肌修复^[16]。此外，CRISPR/Cas9 技术还能够用于创建心肌梗死的动物模型，这些模型能够模拟人类心肌梗死的复杂病理特征。通过在动物模型中引入特定的遗传变异，研究人员可以更好地理解心肌梗死的机制，并测试新药物 and 治疗方法^[17]。这些模型为研究提供了宝贵的实验平台，有助于探索新的治疗策略。进一步地，基因编辑技术也为个性化治疗提供了可能。通过对患者的基因组进行全基因组测序，研究人员可以识别与心肌梗死相关的特定遗传变异，并设计个性化的编辑策略。这种方法不仅提高了治疗的精准性，还可能减少治疗中的副作用^[18]。

尽管 CRISPR/Cas9 技术在心肌梗死研究中展现出了显著的优势，但在实际应用中 also 面临一些挑战。如何提高编辑的准确性，减少脱靶效应 (off-target effects) 是当前研究的重点^[19]。为此，科学家们正在不断开发更为精确的基因编辑工具，例如 CRISPR/Cas12 和 CRISPR/Cas13，以提升编辑效率和特异性。同时，基因编辑的伦理问题和长期效果也需要深入探讨和评估。随着技术的不断进步和优化，CRISPR/Cas9 在心肌梗死及其他心血管疾病中的应用前景依然广阔^[20]。这项技术不仅有望为患者提供新的治疗方案，还可能推动个性化医疗的发展，为患者带来更有效、更安全的治疗选择。

生物材料应用

在心脏支架的应用中，传统的金属支架如不锈钢和钴铬合金，在短期内有效，但长期使用可能导致血栓形成或血管再狭窄。为了克服这些问题，科研人员开发了新型的生物材料支架。这些支架主要为可降解支架和药物洗脱支架。可降解支架采用生物相容性高的可降解聚合物，如聚乳酸和聚羟基丁酸，这些材料在体内逐渐降解，减少对血管的长期刺激，并减轻慢性炎症反应^[21]。在心肌再生方面，研究人员开发了各种支架和材料，以促进受损心肌的修复。这些材料包括天然聚合物，如胶原蛋白、透明质酸和明胶，它们与心肌组织具有优良的生物相容性，能够支持心肌细胞的生长，并促进新生血管的形成。合成聚合物如聚乳酸(PLA)、聚己内酯(PCL)和聚二甲基硅氧烷(PDMS)，具备优良的机械性能和生物降解性，为心肌修复提供结构支持，并通过调节降解速率来优化支持时间^[22]。此外，生物陶瓷如羟基磷灰石(HA)和磷酸钙因其良好的生物活性，能够与肌肉组织良好结合，促进组织再生^[23]。

心肌修复材料的研发也在持续推进。这些材料旨在填补心肌梗死后形成的瘢痕组织，并促进新生心肌组织的生成。例如，胶原基质作为一种天然细胞外基质蛋白，提供了支持并促进心肌细胞的黏附和生长，同时调节细胞的生物学行为，促进心肌组织的修复^[24]。自体细胞来源材料，如来源于患者自身的干细胞或心肌细胞，具有良好的生物相容性，能够更好地融入心肌组织，促进心肌再生。合成材料如改性聚合物或纳米材料，通过调整物理化学性质如孔隙率和机械强度，以优化心肌修复效果^[25]。

药物释放系统在心肌梗死的治疗过程中也发挥着重要作用。这些系统包括药物涂层支架和生物材料载药系统。药物涂层支架通过在支架表面涂布药物，能够在支架植入后的较长时间内持续释放药物，从而减少血管再狭窄和炎症反应。生物材料载药系统利用纳米颗粒或微球作为药物载体，实现药物的缓释或控释，这种系统能够将药物直接释放到损伤

部位，提高局部治疗效果^[26]。

总结

尽管这些前沿技术为心肌梗死的治疗带来诸多希望，但在实际应用中依然面临许多挑战。技术的标准化、安全性评估以及长期效果验证都是必须解决的重要问题。未来的研究将继续关注这些技术的实际应用效果，并不断优化其临床转化过程。综上所述，心肌梗死治疗的未来充满了希望，随着科学研究的深入和技术的不断进步，我们有理由相信，心肌梗死患者将能够享受到更加有效的治疗方案。

参考文献

- [1] Jneid H, Alam M, Virani SS, Bozkurt B. Redefining myocardial infarction: what is new in the ESC/ACCF/AHA/WHF Third Universal Definition of myocardial infarction? *Methodist Debaque Cardiovasc J* 2013;9(3):169–172.
- [2] Chew NWS, Chong B, Kuo SM, *et al.* Trends and predictions of metabolic risk factors for acute myocardial infarction: findings from a multiethnic nationwide cohort. *Lancet Reg Health West Pac* 2023;37:100803.
- [3] Asgary S, Eghbal MJ, Shamszadeh S. Advancements and challenges in stem/progenitor cell transplantation for dentin-pulp regeneration: a systematic review of animal studies (part I). *Am J Stem Cells* 2024;13(3):110–131.
- [4] Ye L, Chang YH, Xiong Q, *et al.* Cardiac repair in a porcine model of acute myocardial infarction with human induced pluripotent stem cell-derived cardiovascular cells [published correction appears in *Cell Stem Cell*. 2015 Jan 8;16(1):102]. *Cell Stem Cell* 2014;15(6):750–761.
- [5] Higuchi A, Ku NJ, Tseng YC, *et al.* Stem cell therapies for myocardial infarction in clinical trials: bioengineering and biomaterial aspects. *Lab Invest* 2017;97(10):1167–1179.
- [6] Chen Y, Zhong A. Causal effects of inflammatory cytokines on cardiovascular diseases: Insights from genetic evidence. *Heliyon* 2024;10(15):e35447.
- [7] Wang JA, He A, Hu X, *et al.* Anoxic preconditioning: a way to enhance the cardioprotection of mesenchymal stem cells. *Int J Cardiol* 2009;133(3):410–412.
- [8] Qian H, Yang Y, Huang J, Dou K, Yang G. Cellular cardiomyoplasty by catheter-based infusion of stem cells in clinical settings. *Transpl Immunol* 2006;16(3-4):135–147.
- [9] Guan H, Chen Y, Liu X, Huang L. Research and application of hydrogel-encapsulated mesenchymal stem cells in the treatment of myocardial infarction. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2024;239:113942.
- [10] Yuan HL, Chang L, Fan WW, *et al.* Application and challenges of stem cells in cardiovascular aging. *Regen Ther* 2023;25:1–9.

- [11] Sugarman J, Barker RA, Kerridge I, *et al.* Tackling Ethical Challenges of Premature Delivery of Stem Cell-Based Therapies: ISSCR 2018 Annual Meeting Focus Session Report. *Stem Cell Reports* 2018;11(5):1021–1025.
- [12] Harisa GI, Faris TM, Sherif AY, *et al.* Gene-editing technology, from macromolecule therapeutics to organ transplantation: Applications, limitations, and prospective uses. *Int J Biol Macromol* 2023;253(Pt 5):127055.
- [13] Liu G, Lin Q, Jin S, Gao C. The CRISPR-Cas toolbox and gene editing technologies. *Mol Cell* 2022;82(2):333–347.
- [14] Park H, Kim D, Cho B, *et al.* In vivo therapeutic genome editing via CRISPR/Cas9 magnetoplexes for myocardial infarction. *Biomaterials* 2022;281:121327.
- [15] Parsamanesh N, Kooshkaki O, Siami H, Santos RD, Jami-alamhadi T, Sahebkar A. Gene and cell therapy approaches for familial hypercholesterolemia: An update. *Drug Discov Today* 2023;28(3):103470.
- [16] Altyar AE, El-Sayed A, Abdeen A, *et al.* Future regenerative medicine developments and their therapeutic applications. *Biomed Pharmacother* 2023;158:114131.
- [17] Li Q, Qin Z, Wang Q, Xu T, Yang Y, He Z. Applications of Genome Editing Technology in Animal Disease Modeling and Gene Therapy. *Comput Struct Biotechnol J* 2019;17:689–698.
- [18] Safdar M, Ullah M, Wahab A, *et al.* Genomic insights into heart health: Exploring the genetic basis of cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol* 2024;49(1 Pt C):102182.
- [19] Rao X, Zhao H, Shao C, *et al.* Characterizing off-target effects of genome editors. *Curr Opin Biomed Eng* 2023;28:100480.
- [20] Terns MP. CRISPR-Based Technologies: Impact of RNA-Targeting Systems. *Mol Cell* 2018;72(3):404–412.
- [21] Das A, Nikhil A, Shiekh PA, Yadav B, Jagavelu K, Kumar A. Ameliorating impaired cardiac function in myocardial infarction using exosome-loaded gallic-acid-containing polyurethane scaffolds. *Bioact Mater* 2023;33:324–340.
- [22] Chang T, Liu C, Yang H, *et al.* Fibrin-based cardiac patch containing neuregulin-1 for heart repair after myocardial infarction. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2022;220:112936.
- [23] Souto-Lopes M, Grenho L, Manrique YA, *et al.* Full physicochemical and biocompatibility characterization of a supercritical CO₂ sterilized nano-hydroxyapatite/chitosan biodegradable scaffold for periodontal bone regeneration. *Biomater Adv* 2023;146:213280.
- [24] Blackburn NJ, Sofrenovic T, Kuraitis D, *et al.* Timing underpins the benefits associated with injectable collagen biomaterial therapy for the treatment of myocardial infarction. *Biomaterials* 2015;39:182–192.
- [25] Gil-Cabrerizo P, Scacchetti I, Garbayo E, Blanco-Prieto MJ. Cardiac tissue engineering for myocardial infarction treatment. *Eur J Pharm Sci* 2023;185:106439.
- [26] Rodness J, Mihic A, Miyagi Y, Wu J, Weisel RD, Li RK. VEGF-loaded microsphere patch for local protein delivery to the ischemic heart. *Acta Biomater* 2016;45:169–181.

