

间充质干细胞移植治疗心肌梗死的研究进展

刘舒恒(综述), 柳美兰(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:8196020325)

作者单位: 133000 吉林, 延边大学附属医院心血管内科

作者简介: 刘舒恒, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 间充质干细胞治疗心肌梗死。E-mail: shuheng951125@163.com

通信作者: 柳美兰, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 干细胞治疗心梗、心衰及再生医学相关课题。E-mail: lan73180@163.com

【摘要】 冠状动脉粥样硬化性心脏病是动脉粥样硬化导致器官病变的最常见类型。其中冠状动脉狭窄或闭塞导致的心肌缺血缺氧或坏死而引起的心肌梗死严重威胁人类健康。近年研究表明, 间充质干细胞移植治疗心肌梗死取得了一定效果, 但同时存在问题及争议。该文就间充质干细胞生物学特性、作用机制、面临的问题及展望作一综述。

【关键词】 间充质干细胞; 心肌梗死; 旁分泌; 外泌体

【中图分类号】 R 542 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2022)12-1188-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.12.19

Research progress in the treatment of myocardial infarction with mesenchymal stem cell transplantation LIU

Shu-heng, LIU Mei-lan. Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of Yanbian University, Jilin 133000, China

【Abstract】 Coronary atherosclerotic heart disease is the most common type of organ lesions caused by atherosclerosis, among which myocardial infarction caused by myocardial ischemia, hypoxia or necrosis due to coronary artery stenosis or occlusion poses a serious threat to human health. In recent years, studies show that mesenchymal stem cells(MSCs) transplantation has achieved a certain effect in the treatment of myocardial infarction, but there are still some problems and controversies. This paper reviews the biological characteristics, mechanism of action, problems and prospects of MSCs.

【Key words】 Mesenchymal stem cells(MSCs); Myocardial infarction; Paracrine; Exosome

心肌梗死是一种危及生命的疾病, 它可以造成心肌细胞的永久丧失和瘢痕组织的产生, 导致心脏功能不可逆转的损害^[1]。尽管心肌梗死的再灌注治疗和药物治疗取得了进展, 但由于进行性左心室重构, 仍有部分患者发展为顽固性心力衰竭^[2]。研究证实了不同类型干细胞, 如骨骼肌母细胞、骨髓间充质细胞、胚胎干细胞和内源性心脏干细胞在心血管疾病中的治疗潜力。其中, 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)具有分化为中胚层和非中胚层组织的能力, 免疫调节特性以及释放营养因子^[3]。目前对 MSCs 移植治疗心肌梗死的生物学特性、作用机制取得了较大进展。MSCs 具有自我更新与多向分化潜能、免疫原性低、趋化归巢等特性以及治疗心肌梗死的关键作用机制——旁分泌途径。但 MSCs 移植后归巢数量少, 生存率低, 移植途径及能否分化为心肌细胞限制了其

治疗发展。外泌体(exosomes, Exo)是一种纳米颗粒, 从质膜中以多泡体的形式释放出来, CD9、CD63 和 CD81 呈阳性^[4]。它被认为是细胞间通讯、免疫调节、增殖、细胞衰老和分化的重要介质, 通过将各种生物活性物质(如 mRNA、microRNA、蛋白质和脂质)从一个细胞转移到另一个细胞, 因其高生物相容性和低免疫原性而显示出巨大的前景。它具有诱导血运重建、增加供氧、抑制心肌细胞凋亡和减少心肌纤维化的能力^[5]。研究发现, MSCs 分泌的 Exo 表现出与 MSCs 相似的功能。因此, MSCs 分泌的 Exo 可能作为治疗心肌梗死的一种新方法^[6]。但 Exo 由于其细胞培养物的低产量加上复杂的纯化过程, 其主要障碍仍然存在, 用于治疗心肌梗死的机制仍有待进一步研究^[7]。

1 MSCs 的生物学特性

1.1 MSCs 的增殖与分化潜能 MSCs 可以从多种组

织中获得,包括骨髓、脂肪组织、脐带组织、胎盘、脐带血、羊水、外周血、肝、肺、骨髓、骨骼肌和毛囊^[8],具有较强的增殖能力与分化潜能。在急性缺血的心脏中,波形蛋白诱导的心脏内源性 MSCs 似乎是增殖的第一反应^[9]。心肌梗死后心肌内可检测到心肌 MSCs 的细胞群,其特征是波形蛋白、CD29、CD44、CD90、CD105、PDGFR α 和 DDR2 呈阳性表达,这些 MSCs 具有典型的克隆原性,具有集落形成单位-成纤维细胞以及成脂、成软骨和成骨分化特性。研究证明 c-kit⁺ MSCs 来源的骨髓是一种新的 c-kit⁺ 细胞群,骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 是转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β) 超家族中的一员,可诱导胚胎干细胞、心肌前体细胞和 c-kit⁺/SCA-1⁺ 骨髓来源细胞向功能性心肌细胞分化,改善心肌梗死后心功能^[10]。研究表明 miRNAs 在调节心肌细胞的增殖、分化和功能方面起着至关重要的作用,在 miRNAs 中,miR-19a/19b 能促进离体心肌细胞的增殖,在心脏再生和功能保护中发挥重要作用。MSCs 可通过不同的化学培养方法在体外诱导转分化为心肌细胞^[3]。5-氮杂胞苷、BMP-2、血管紧张素 II、二甲基亚砜、成纤维细胞生长因子-4 是常用的诱导心肌细胞分化的化学物质。5-氮杂胞苷是胚胎和成体干细胞向心肌分化的有效诱导剂,在体外可诱导成年大鼠骨髓 MSCs 分化为心肌样细胞,诱导后的细胞表现出与心肌细胞相似的形态特征,并表达心肌特异性标志物。然而,它们在培养超过 8 周后的长期存活显示并没有导致分化的改善。因此,不建议延长 5-氮杂胞苷诱导的骨髓 MSCs 在培养中的维持时间,5-氮杂胞苷进一步促进心肌细胞分化的机制仍有待阐明^[11]。综上, MSCs 的增殖与分化潜能缺血心脏中发挥着重要作用,为心肌梗死后心肌细胞再生提供了可能性。

1.2 MSCs 的免疫调节特性 MSCs 的优点在于它们的免疫调节特性使得其可以作为供体细胞的普遍储备。研究表明, MSCs 的表面抗原表型不是单一的,表面标志物 CD105、CD73 和 CD90 呈阳性(>95%),而 CD45、CD34、CD14/CD11b、CD79 α /CD19 呈阴性($\leq 2\%$),这些独特的表面标记分布,使它们能够逃脱免疫细胞的检测^[12]。骨髓 MSCs 的另一个重要特点是免疫原性低,它们低表达主要组织相容性复合体 I 类蛋白,不表达共刺激分子 CD40、CD80 和 CD86 等^[13]。MSCs 的免疫调节有旁分泌效应和细胞间直接接触两种方式。前者是通过分泌 TGF- β 、肝细胞生长因子、一氧化氮、血红素加氧酶、白介素(interleukin, IL)-6、前列腺素 E₂ 和吲哚胺 2,3 双加氧酶、白血病

抑制因子、CCL-2、半凝集素 1,3 和信号素-3a 来实现的。MSCs 还可以分泌 Exo,这是一种包含特定亚群的 mRNA、miRNA 和蛋白质的小泡,调节各种生物过程。Exo 是免疫细胞之间重要的交互作用的连接平台。因此, MSCs 来源的 Exo 被认为可以调节免疫系统并帮助心脏保护^[14]。MSCs 也是免疫调节剂能抑制中性粒细胞、树突状细胞、T 细胞和自然杀伤细胞的激活,同时促进调节性 T 细胞增殖和抗炎巨噬细胞极化,研究显示 NES⁺ cMSCs 的修复功能部分是通过巨噬细胞对 M2 亚型的极化来实现的^[15]。此外, MSCs 影响 B 细胞对 CXCL12 和 CXCL13 的趋化能力,从而阻断 B 细胞向炎症区域的迁移^[16]。MSCs 具有通过抑制促炎反应和刺激抗炎活性来调节先天免疫反应和获得性免疫反应的能力,但其免疫调节特性是多方面复杂的过程,需要不断探索其调节机制。

1.3 MSCs 的归巢能力 心肌梗死后,干细胞可以通过趋化因子的趋化作用自发地归巢到受损的心肌上,并参与生理性修复。此外,归巢干细胞的数量受基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α) 表达水平的控制^[17]。目前研究显示 SDF-1/趋化因子受体 4(CXCR4)轴是干/祖细胞归巢、趋化、植入和滞留到缺血组织中最重要因素之一^[18]。已有研究表明,超声介导的微泡破坏(ultrasound targeted microbubble destruction, UTMD)可以在毛细血管壁上形成孔隙,改变局部心肌微环境,促进移植干细胞从血管到缺血心肌组织的归巢^[19]。目前研究结果显示提高 MSCs 归巢能力能显著改善受损心肌,具体调控机制仍有待进一步研究。

2 MSCs 移植治疗心肌梗死的作用机制

2.1 促血管生成 MSCs 能分泌多种细胞因子,在缺血组织中发挥有益的血管生成作用,血小板生成素和血管生成素这些因素都参与了 MSCs 的动员、迁移、归巢、黏附和滞留以及内皮细胞的分化等新生血管形成过程^[3]。实验数据显示 BMP-2 预诱导的细胞促进移植后的心肌发生、血管生成和心脏功能的改善^[10]。研究表明,在衰老的人骨髓 MSCs 中过表达 miR-10a 通过抑制 KLF4 可激活 Akt,刺激血管生成因子的表达,使老化的人骨髓 MSCs 恢复活力,改善受损小鼠心脏的血管生成和心功能^[20]。有结果表明,在心肌梗死大鼠模型中,CD73⁺ 脂肪组织(adipose derived, AD)-MSCs 通过促进血管生成,比混合的 AD-MSCs 和 CD73⁻ AD-MSCs 更有效地促进了心脏恢复功能。此外,在 AD-MSCs 中表达 CD73 后,可促进血管内皮生长因子、生长因子-1 α 和肝细胞生长因子的分泌^[21]。

MSCs 通过分泌多种细胞因子促进缺血组织的血管生成,可能为心肌梗死后血管重建起到重要作用。

2.2 免疫抑制 研究已证明目前使用 MSCs 的意义在于分泌多种免疫抑制可溶性因子、细胞因子和趋化因子,抑制宿主免疫细胞增殖。急性心肌梗死的炎性微环境对受损心肌再生的干细胞潜能有抑制作用,各种细胞因子表现出其免疫抑制特性,抑制过度炎症反应,改善心肌微环境。肿瘤坏死因子- β (tumor necrosis factor- β , TNF- β)、IL-1、IL-6 等具有促炎作用的关键细胞因子的分泌,诱导缺氧状态,最终形成细胞毒成分,导致细胞死亡,阻碍干细胞的增殖和分化^[22]。研究表明, MSCs 来源的 Exo 通过将炎症巨噬细胞极化到心脏内的抗炎巨噬细胞群体来减轻心肌损伤。miR-182 作用在 MSCs 来源的 Exo 中,通过靶向 TLR4/NF- κ B/PI3K/Akt 信号级联参与巨噬细胞极化的调节^[23]。CTRP9 是一种新的心脏因子,现有研究结果提示,保留 CTRP9 产生或外源性 CTRP9 补充的分子干预可能会创造一个健康的微环境,促进干细胞存活,优化其对缺血性心脏损伤的心脏保护作用^[10]。胰岛素样生长因子-1 是 MSCs 重要的旁分泌生长因子,研究表明过表达胰岛素样生长因子-1 在缺氧条件下具有较高的细胞增殖率、迁移能力和干性,并具有较强的抗凋亡能力^[24]。多项研究结果表明,阿托伐他汀能提高心肌梗死模型中植入 MSCs 的存活率,并与 MSCs 联合,通过减少炎症细胞浸润、髓过氧化物酶活性和心肌纤维化,改善心肌环境^[25]。MSCs 通过细胞分泌多种免疫抑制因子、促进心脏保护因子的增殖以及联合药物等多种机制来发挥其治疗心肌梗死的作用,但具体临床实际应用还有待进一步探讨。

2.3 旁分泌机制 MSCs 发挥治疗作用的主要机制是旁分泌作用,分化为心肌细胞系、促血管生成、抗纤维化、抗炎、抗凋亡和免疫调节作用是心脏修复过程中 MSCs 功能的主要驱动因素。越来越多的证据表明, MSCs 的分泌体和(或)其胞外小泡在介导这些功能的同时,以旁分泌的方式发挥着重要作用^[3]。心肌梗死后,浸润的巨噬细胞和成纤维细胞表达的基质金属蛋白酶,特别是基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-9,通过基质金属蛋白酶/基质金属蛋白酶-9 轴触发再生信号,介导细胞外基质蛋白降解、细胞增殖和迁移^[26]。MSCs 衍生的 Exo 对促进血管生成、抗细胞凋亡及抗炎方面发挥心脏保护作用,缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 增强的血管生成在介导心脏保护中起着关键作用,Exo-HIF-1 α 对缺血性心脏的促血管生成和心脏保护作用是通过血管内皮生长因子和血小板源性生长因

子介导的。此外,Exo-HIF-1 α 可以挽救缺氧损伤的血管生成、增殖和迁移^[5]。研究结果表明,SDF1 可通过激活 PI3K 信号通路抑制心肌细胞自噬,促进内皮细胞微血管再生,保护心肌梗死小鼠的心脏功能,因此,SDF 可以作为心肌梗死的治疗剂。但该研究尚处于临床前阶段,作用机制尚不充分。提高 SDF1 治疗心肌梗死的效率和安全性可能是关键^[27]。研究显示,Exo 通过抑制心肌细胞凋亡和促进血管生成和细胞基质重构来修复缺血心肌^[28]。MSCs 发挥心脏修复的功能主要是由旁分泌途径介导的,因此深入研究旁分泌机制将成为 MSCs 治疗心肌梗死的前景。

3 MSCs 移植治疗心肌梗死面临的问题及未来展望

MSCs 衍生的 Exo 与 MSCs 相比,保留了亲代细胞的功能,具有长期稳定性和最少的免疫排斥,是一种有前途的无细胞治疗方法^[29]。近年来,已经设计和研究了各种新策略来增强基于干细胞的 Exo 疗法,包括细胞预处理、生物材料方法等。缺氧处理可增强 MSCs 的旁分泌作用,研究表明缺氧在增强 MSCs 治疗心血管适应证方面的有益作用在很大程度上可归因于缺氧对增强 Exo 中 miR-210 中性鞘磷脂酶 2 的活性,这些作用可能部分由 HIF-1 α 介导^[30]。研究发现,Exo 通过 NF- κ B 信号通路和 Nrf2/HO-1 轴发挥抗炎作用并促进 M2 巨噬细胞极化,有望成为心肌梗死的无细胞治疗方法^[31]。生物材料方法近年来有较好的发展。实验显示具有高生物相容性和转染效率的基于 Exo 模拟纳米复合物的 miRNA 递送系统为 miRNA 治疗心肌梗死提供了广阔的前景^[7]。单核细胞模拟物对受损心肌表现出更高的靶向效率,从而有助于单核细胞模拟物上的独特的黏附分子互动。与 MSCs-Exo 生物功能一致,以改善小鼠心肌缺血再灌注损伤治疗过程中干细胞-EVs 的归巢^[32],开发了源自氧化铁纳米颗粒的 Exo 模拟细胞外纳米囊泡,减少细胞凋亡和纤维化,增强血管生成和心脏功能恢复^[33]。Exo 主要成分微小 RNA (miRNA) 在心肌梗死后的凋亡、血管生成和纤维化中起作用^[29]。最高度表达的 miRNA 是 miR-21a-5p,被认为是通过下调促细胞死亡靶基因来保护心脏的。此外,鉴定了几种具有高 Exo 表达的心脏保护性 miRNA。如 MSCs-Exo 中的 miR-22-3p 显示通过下调甲基 CpG 结合蛋白 2 来保护小鼠心肌,在缺血再灌注损伤后升高;miR-451a 已被证明在缺血预处理后增加,并通过下调 Rac-1 在心脏中发挥保护作用,从而减少氧化应激;miR-126-3p 具有血管生成性,从而支持心脏修复。有研究证实,通过下调 miR-21 的靶标具有心脏保护作用^[34]。其他研究显示 miRNA-133

具有抗凋亡和抗纤维化作用;miRNA-1 具有特定的抗氧化作用;miRNA-499 具有抗凋亡特性。在另一项研究中,在心肌梗死模型中存在水平升高的 miR-210、miR-132 和 miR-146a-3p,诱导持续的抗凋亡和促血管生成反应^[35]。随着对 Exo 的深入研究,其有可能改善 MSCs 增殖分化、免疫调节、促血管生成及抗细胞凋亡等生物学功能,从而提高 MSCs 移植的存活率,增加归巢数量,最终达到修复心脏结构和功能的效果,促进 MSCs 在临床研究中的应用。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Gao L, Gregorich ZR, Zhu W, et al. Large cardiac muscle patches engineered from human induced-pluripotent stem cell-derived cardiac cells improve recovery from myocardial infarction in swine[J]. *Circulation*, 2018,137(16):1712–1730.
- [3] Öztürk S, Elçin AE, Elçin YM. Functions of mesenchymal stem cells in cardiac repair[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021,1312:39–50.
- [4] Ma T, Chen Y, Chen Y, et al. MicroRNA-132, delivered by mesenchymal stem cell-derived exosomes, promote angiogenesis in myocardial infarction[J]. *Stem Cells Int*, 2018,2018:3290372.
- [5] Sun J, Shen H, Shao L, et al. HIF-1 α overexpression in mesenchymal stem cell-derived exosomes mediates cardioprotection in myocardial infarction by enhanced angiogenesis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020,11(1):373.
- [6] Zhu LP, Tian T, Wang JY, et al. Hypoxia-elicited mesenchymal stem cell-derived exosomes facilitates cardiac repair through miR-125b-mediated prevention of cell death in myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2018,8(22):6163–6177.
- [7] Yao C, Wu W, Tang H, et al. Self-assembly of stem cell membrane-camouflaged nanocomplex for microRNA-mediated repair of myocardial infarction injury[J]. *Biomaterials*, 2020,257:120256.
- [8] Yin F, Wang WY, Jiang WH. Human umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorate liver fibrosis in vitro and in vivo: from biological characteristics to therapeutic mechanisms[J]. *World J Stem Cells*, 2019,11(8):548–564.
- [9] Klopsch C, Gaebel R, Lemcke H, et al. Vimentin-induced cardiac mesenchymal stem cells proliferate in the acute ischemic myocardium [J]. *Cells Tissues Organs*, 2018,206(1–2):35–45.
- [10] Wang YL, Zhang G, Wang HJ, et al. Preinduction with bone morphogenetic protein-2 enhances cardiomyogenic differentiation of c-kit⁺ mesenchymal stem cells and repair of infarcted myocardium[J]. *Int J Cardiol*, 2018,265:173–180.
- [11] Sharaf Eldin HEM, Ibrahim MAA, Mousa AMI, et al. Cardiogenic differentiation of murine bone marrow-derived mesenchymal stem cells by 5-azacytidine: a follow-up in vitro study[J]. *J Microsc Ultrastruct*, 2019,7(4):185–193.
- [12] Chang C, Yan J, Yao Z, et al. Effects of mesenchymal stem cell-derived paracrine signals and their delivery strategies[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021,10(7):e2001689.
- [13] Faiella W, Atoui R. Therapeutic use of stem cells for cardiovascular disease[J]. *Clin Transl Med*, 2016,5(1):34.
- [14] Vadivel S, Vincent P, Sekaran S, et al. Inflammation in myocardial injury—stem cells as potential immunomodulators for myocardial regeneration and restoration[J]. *Life Sci*, 2020,250:117582.
- [15] Liao Y, Li G, Zhang X, et al. Cardiac nestin + mesenchymal stromal cells enhance healing of ischemic heart through periostin-mediated M2 macrophage polarization[J]. *Mol Ther*, 2020,28(3):855–873.
- [16] Dabrowska S, Andrzejewska A, Janowski M, et al. Immunomodulatory and regenerative effects of mesenchymal stem cells and extracellular vesicles: therapeutic outlook for inflammatory and degenerative diseases[J]. *Front Immunol*, 2021,11:591065.
- [17] Su G, Liu L, Yang L, et al. Homing of endogenous bone marrow mesenchymal stem cells to rat infarcted myocardium via ultrasound-mediated recombinant SDF-1 α adenovirus in microbubbles[J]. *Oncotarget*, 2017,9(1):477–487.
- [18] Zlabinger K, Lukovic D, Hemetsberger R, et al. Matrix metalloproteinase-2 impairs homing of intracoronary delivered mesenchymal stem cells in a porcine reperfused myocardial infarction: comparison with intramyocardial cell delivery[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2018,6:35.
- [19] Sun Z, Xie Y, Lee RJ, et al. Myocardium-targeted transplantation of PHD2 shRNA-modified bone mesenchymal stem cells through ultrasound-targeted microbubble destruction protects the heart from acute myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2020,10(11):4967–4982.
- [20] Dong J, Zhang Z, Huang H, et al. miR-10a rejuvenates aged human mesenchymal stem cells and improves heart function after myocardial infarction through KLF4[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018,9(1):151.
- [21] Li Q, Hou H, Li M, et al. CD73⁺ mesenchymal stem cells ameliorate myocardial infarction by promoting angiogenesis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021,9:637239.
- [22] Khodayari S, Khodayari H, Amiri AZ, et al. Inflammatory microenvironment of acute myocardial infarction prevents regeneration of heart with stem cells therapy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019,53(5):887–909.
- [23] Zhao J, Li X, Hu J, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes attenuate myocardial ischaemia-reperfusion injury through miR-182-regulated macrophage polarization[J]. *Cardiovasc Res*, 2019,115(7):1205–1216.
- [24] Lin M, Liu X, Zheng H, et al. IGF-1 enhances BMSC viability, migration, and anti-apoptosis in myocardial infarction via secreted frizzled-related protein 2 pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020,11(1):22.
- [25] Shi W, Xin Q, Yuan R, et al. Neovascularization: the main mechanism of MSCs in ischemic heart disease therapy[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021,8:633300.
- [26] Huang K, Hu S, Cheng K. A new era of cardiac cell therapy: opportunities and challenges[J]. *Adv Healthc Mater*, 2019,8(2):e1801011.
- [27] Gao L, Mei S, Zhang S, et al. Cardio-renal exosomes in myocardial infarction serum regulate proangiogenic paracrine signaling in adipose

mesenchymal stem cells[J]. *Theranostics*, 2020,10(3):1060 – 1073.

[28] Ni J, Liu X, Yin Y, et al. Exosomes derived from TIMP2-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance the repair effect in rat model with myocardial infarction possibly by the Akt/Sfrp2 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019,2019:1958941.

[29] Zhu W, Sun L, Zhao P, et al. Macrophage migration inhibitory factor facilitates the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells derived exosomes in acute myocardial infarction through upregulating miR-133a-3p[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021,19(1):61.

[30] Zhu J, Lu K, Zhang N, et al. Myocardial reparative functions of exosomes from mesenchymal stem cells are enhanced by hypoxia treatment of the cells via transferring microRNA-210 in an nSMase2-dependent way[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018,46(8):1659 – 1670.

[31] Ning H, Chen H, Deng J, et al. Exosomes secreted by FNDC5-BMMSCs protect myocardial infarction by anti-inflammation and macrophage polarization via NF- κ B signaling pathway and Nrf2/HO-1 axis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021,12(1):519.

[32] Zhang N, Song Y, Huang Z, et al. Monocyte mimics improve mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle homing in a mouse MI/RI model[J]. *Biomaterials*, 2020,255:120168.

[33] Lee JR, Park BW, Kim J, et al. Nanovesicles derived from iron oxide nanoparticles-incorporated mesenchymal stem cells for cardiac repair [J]. *Sci Adv*, 2020,6(18):eaa0952.

[34] Luther KM, Haar L, McGuinness M, et al. Exosomal miR-21a-5p mediates cardioprotection by mesenchymal stem cells[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018,119:125 – 137.

[35] Lazar E, Benedek T, Korodi S, et al. Stem cell-derived exosomes—an emerging tool for myocardial regeneration[J]. *World J Stem Cells*, 2018,10(8):106 – 115.

[收稿日期 2022-06-25][本文编辑 韦颖]

本文引用格式
刘舒恒,柳美兰.间充质干细胞移植治疗心肌梗死的研究进展[J].中国临床新医学,2022,15(12):1188 – 1192.

新进展综述

妊娠期糖尿病与肠道菌群改变的研究进展

曹雨之, 王倩, 孟昱君, 廖佳玲(综述), 王英兰(审校)

基金项目: 深圳市科技计划项目(编号:JCYJ20190807144403563)

作者单位: 518000 深圳,暨南大学第二临床医学院
作者简介: 曹雨之,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:妊娠合并代谢性疾病、复发性流产的诊疗。E-mail:2350427899@qq.com
通信作者: 王英兰,医学博士,主任医师,研究方向:妊娠合并代谢性疾病、复发性流产的诊疗。E-mail:13418871885@163.com

[摘要] 妊娠期糖尿病(GDM)是妊娠常见并发症之一,表现为妊娠期糖代谢异常,对母儿造成长久的影响。妊娠期孕妇肠道菌群数量和种类出现生理性改变。研究表明,肠道菌群多样性及丰富度的改变是造成GDM发生发展的潜在因素。该文对GDM女性菌群改变的研究文献作一综述。

[关键词] 妊娠期糖尿病; 肠道菌群; 内毒素; 胰岛素抵抗; 短链脂肪酸

[中图分类号] R 714 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)12-1192-06
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.12.20

Advances in the study on gestational diabetes mellitus and changes in intestinal flora CAO Yu-zhi, WANG Qian, MENG Yu-jun, et al. Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen 518000, China

[Abstract] Gestational diabetes mellitus(GDM) is one of the common complications of pregnancy, which manifests as abnormal glucose metabolism during pregnancy and causes profound effects on pregnant women and their fetuses. Physiological changes in the number and type of intestinal flora occur during pregnancy, and numerous studies have showed that changes in the diversity and abundance of intestinal flora are potential contributing factor to the development of GDM. In this paper, we review the literature on the changes in intestinal flora of women with GDM.

[Key words] Gestational diabetes mellitus(GDM); Intestinal flora; Endotoxin; Insulin resistance; Short chain fatty acid