

DOI: 10.13376/j.cbbls/2020032

文章编号: 1004-0374(2020)03-0233-06



邱小忠, 南方医科大学教授, 广东省组织构建与检测重点实验室主任; 中国医药生物技术协会纳米生物技术分会委员, 广东省人体生物组织工程学会常务理事, 广东省生物物理学会常务理事, 广东省生物医学工程学会生物材料专业委员会副主任委员, 广东省特支计划百千万工程领军人才。主要从事组织工程与再生医学研究, 致力于采用生物材料模拟不同组织细胞外基质, 探讨生物材料与细胞之间的相互作用。近年来, 围绕心肌组织工程、骨骼肌组织工程以及肿瘤组织工程等开展了一系列的研究工作, 相关的研究成果分别发表在 *Advanced Funct Mater*、*ACS Nano*、*Theranostics*、*ACS Appl Mater Interfaces* 以及 *Appl Mater Today* 等国际知名期刊上。

## 心肌再生微环境构建策略

邱小忠\*, 王乐禹, 宋小萍, 何玉童

(南方医科大学生物材料研究中心, 广东省组织构建与检测重点实验室, 广州 510515)

**摘要:** 心肌细胞是一种高度分化的终末细胞, 自我更新能力差, 因而心梗发生后, 坏死的心肌细胞不能得到有效的补充, 梗死区域很快被纤维组织所取代, 严重影响心功能。近年研究发现, 利用组织工程手段构建的心肌补片能有效改善心梗区微环境, 对心肌的再生能力有着重要的调控作用, 能在一定程度上促进心肌再生, 缓解心梗状态。该文综述了心肌微环境对心肌再生的调控机制, 以及通过心肌补片的手段改善心肌微环境治疗心梗的相关研究, 为心肌补片的设计和心梗的治疗提供参考。

**关键词:** 心肌细胞; 心梗; 微环境; 心肌再生; 心肌补片

中图分类号: Q819; R318; R364.33 文献标志码: A

## Construction strategy of myocardial regeneration microenvironment

QIU Xiao-Zhong\*, WANG Le-Yu, SONG Xiao-Ping, HE Yu-Tong

(Guangdong Provincial Key Laboratory of Construction and Detection in Tissue Engineering,  
Biomaterials Research Center, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

**Abstract:** Cardiomyocytes (CMs) are highly differentiated with lower renewal capacity. After myocardial infarction (MI) occurring, the necrotic CMs cannot be effectively supplemented, which are replaced by fibrous tissue, seriously affecting the cardiac function. However, studies have found that the microenvironment plays an important regulatory role in myocardial regeneration. The cardiac patch can improve the microenvironment of MI and promote myocardial regeneration. This paper summarized the research advances in the mechanism of myocardial microenvironment on CMs regeneration and the cardiac patch treatment for MI through improving myocardial microenvironment, aiming to provide references for cardiac patch design and MI therapy.

**Key words:** cardiomyocytes; myocardial infarction; microenvironment; myocardial regeneration; cardiac patch

收稿日期: 2019-12-19

基金项目: NSFC-广东省联合基金项目(U1601221); 广州市科技计划项目重点项目(201804020035)

\*通信作者: E-mail: qqiuqxzh@163.com

## 1 微环境对心肌再生的影响

心血管疾病目前是全球的头号死亡原因,也是导致我国人群死亡的第一大疾病,急性心肌梗死占各类心血管事件的40%以上。由于心肌细胞是终末细胞,缺乏再生能力,损伤后的修复过程非常缓慢,导致已经损失的心肌难以恢复而发生坏死,坏死的心肌细胞继而被胶原组织所替代。随后,正常心肌细胞代偿性肥大,引发病理性的心肌重构,最终,大多数心梗后的终末阶段均会引起慢性心力衰竭。心脏完全再生仅仅存在于较低级的脊椎动物,如蝾螈和斑马鱼。例如,斑马鱼的心脏损伤后能够完全再生,而不产生疤痕;新生的小鼠心脏具有瞬时再生能力,出生后第一周内再生能力减弱。最新的研究表明,心肌微环境对心肌再生能力有着重要的调控功能。斑马鱼和新生小鼠的心肌微环境有利于心肌细胞的增殖,从而促进心肌组织再生;成体斑马鱼仍然保留了旺盛的心肌再生能力,而成体小鼠心肌则缺乏这种再生能力。单核二倍体心肌细胞的含量与心肌再生能力密切相关,而微环境中的一些效应分子会影响单核二倍体心肌细胞含量,如心肌微环境中的甲状腺激素会降低单核二倍体心肌细胞含量,抑制心肌组织的再生<sup>[1]</sup>。

Hippo 信号分子是成体心肌细胞自我更新和再生的内源性抑制剂, Hippo 信号对心肌细胞的再生有负调控作用, 敲除 Hippo 信号分子后, 哺乳动物心肌细胞的再生能力得到提高, 而对于 Hippo 信号途径缺失的哺乳动物, 其心肌细胞又重新获得了增殖与再生能力<sup>[2]</sup>。微环境响应信号分子 YAP/TAZ 受 Hippo 信号途径的负调控。心梗后, 阻断 Hippo 信号途径, 抑制 YAP 的磷酸化过程, 将有效缓解心肌梗塞和左心室重构, 改善缺血性心肌功能<sup>[3]</sup>。有研究表明, 心外膜细胞的旁分泌分子 Fstl1 蛋白也能促进成体哺乳动物心肌细胞再生<sup>[4]</sup>。此外, 缺氧微环境也能诱导心肌再生, 缺氧是可再生生物体普遍存在的特征之一, 缺氧微环境能维持心肌细胞的再生能力<sup>[5]</sup>。

心肌细胞处于不断自我产生的应力环境中, 贯穿生物体的整个发育过程, 不同的力学微环境能影响心脏发育中的干细胞分化为心肌细胞的数量以及心肌细胞的成熟程度<sup>[6]</sup>, 从心肌细胞的增殖、分化形成肌小管, 直到发育形成功能完善的心脏, 均离不开力学动力学刺激。心脏形成后, 心肌细胞继续生长和成熟。在成体心肌中, 力学微环境的改变会影

响心肌细胞肥大和重构现象的发生。体外对牙周膜干细胞进行力学拉伸 2 h, 可以促使细胞 NO 释放水平增加, 并且明显提高心肌细胞增强因子 MEF2C 和转录因子 Nkx2.5 的表达, 而 Nkx2.5 常被认为是心肌前体细胞的标记蛋白, 它们与心肌细胞的增殖和分化密切相关。力学拉伸还有利于干细胞向心肌细胞分化, 拉伸后的细胞呈现有序性排列, 心肌相关的一些标记蛋白 (如 Tropomyosin 1、Connexin 43、MYL2 以及 MYL7) 水平也得到明显提升<sup>[7]</sup>。拉伸心肌细胞能够直接影响细胞离子通道活性, 如对心肌细胞进行力学拉伸能促使 TRPC 通道开放, 还能增加缝隙连接介导的细胞偶联<sup>[8-10]</sup>, 心肌细胞往往通过改变钙瞬变的频率和振幅来适应力学变化<sup>[11]</sup>。

此外, 损伤心肌往往会进行快速瘢痕修复以防止心脏破裂, 这种修复形成的纤维组织常会变得僵硬, 弹性模量大大提高, 缺乏收缩能力, 因而不能够有效参与泵血过程。此时, 机体通过激活交感神经肾上腺素能系统以增加血液输出量, 然而, 释放的肾上腺素会抑制心肌细胞的增殖, 进一步加重心肌重塑。力学信号调控介导的 YAP/TAZ 通路心肌细胞的再生密切相关, YAP/TAZ 活化后能够促进心肌细胞增殖, 心肌损伤后的僵硬力学微环境则不利于 YAP/TAZ 的活化, 心肌再生受阻<sup>[12]</sup>。研究表明, 维持细胞外基质适宜的弹性模量能够促使 YAP 与 TEAD 结合, 形成 YAP-TEAD 复合物, 启动基因转录, 维持双倍体单核心肌细胞的增殖与分化潜能, 促进心肌再生<sup>[3]</sup>。力学信号调控下, 细胞外基质的 AGRIN 能够与 DGC (dystrophin glycoprotein complex, 肌萎缩糖蛋白复合物) 结合, 形成 YAP/DGC 复合物, 将 YAP 分子释放到细胞核, 启动基因转录, 促进心肌细胞增殖<sup>[13]</sup>。

力学信号传导以及力-电耦联均通过细胞之间以及细胞与细胞外基质之间的相互作用来实现。心肌细胞通过独特的润盘连接方式形成力-电耦联, 润盘包括黏着斑与缝隙连接, 其中黏着斑主要由 N-cadherin 蛋白组成, 而缝隙链接主要由 Connexin 43 (CX-43) 蛋白组成<sup>[14]</sup>。

电信号刺激在维持心肌同步收缩中扮演重要角色, 心肌组织是一种可兴奋性组织, 在绝对不应期内给予心肌高强度电刺激可以改善心脏的收缩功能。心脏收缩力的改善进一步能够有效缓解心脏重构的发生<sup>[15]</sup>。心脏的心电传导系统与心肌细胞正常的电生理特性共同维持着心肌组织的同步收缩活动。维持心肌细胞正常的电传导过程, 有利于心肌

细胞的分化与成熟。心肌瘢痕化修复后, 细胞外基质成分发生变化, 力-电耦合依赖的结构受损。同步电信号传导有助于维持正常的心肌功能, 心梗发生时, 浦肯野氏纤维分布发生改变, 电传导功能紊乱, 合适的导电心肌补片有助于构建电刺激微环境, 增加心肌细胞间的电传导水平, 促进心肌细胞的功能化, 将幼稚心肌细胞接种在导电支架材料中进行体外三维培养若干天后, 成熟心肌细胞间相互融合, 形成典型的闰盘结构<sup>[16]</sup>。

由此可见, 尽管哺乳动物心肌的再生能力受限, 但通过改变心肌微环境在很大程度上能够促进心肌再生, 抑制损伤心肌的病理性重构。因此, 利用生物材料与组织工程的手段构建合适的心肌再生微环境, 将为受损心肌的修复提供新的思路和可能。

## 2 心肌损伤修复中的细胞响应

心脏包括三层组织, 从外到内分别是心外膜层、心肌层和心内膜层。心肌层是心脏的主要功能部分, 包括 30% 左右的心肌细胞和 70% 左右的其他细胞。心肌层的非心肌细胞主要包括成纤维细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞、脂肪细胞以及心脏固有巨噬细胞。心肌损伤后, 心肌细胞发生缺血、炎症、肥大以及坏死等病理性变化。损伤的心肌细胞去分化重新进入细胞周期, 通过细胞增殖提高心肌细胞数量, 这是科学家近年来高度关注的科学问题。心梗发生后, 心肌细胞肥大变性继而出现去分化和转分化现象, 产生大量成纤维细胞和脂肪细胞。心肌细胞去分化是心肌损伤后的重要细胞响应, 低等动物的心肌再生(如蝾螈)能够通过心肌细胞去分化完成心肌再生过程。有研究表明, 哺乳动物的心肌细胞也具备去分化潜能。神经调节蛋白-1 (Neuregulin-1) 能够通过其酪氨酸激酶受体(包括 ERBB2) 促进心肌细胞再生, 但成体心肌的 ERBB2 功能受到抑制, 通过基因干预手段激活 ERBB2, 能够诱导心肌细胞的去分化与增殖, 促进成体心肌细胞再生<sup>[17]</sup>。

心外膜是覆盖于心脏表面的一层间皮细胞, 与心肌和心内膜一起形成心脏的壁。心外膜细胞是胚胎心脏形成所必需的, 其表现出广泛的发育可塑性, 并产生对心脏发育和再生至关重要的间充质细胞群, 称为心外膜源细胞 (EPDC)。在心脏发育的循环阶段, 前体心外膜细胞迁移到心管并覆盖于心脏表面, 从而形成心外膜。部分心外膜细胞进行上皮-间质转化 (EMT), 侵入心外膜下和心肌层形成具有多向分化能力的 EPDC, 以产生心肌成纤维细胞

(CFs)、平滑肌细胞 (SMCs) 和冠状动脉内皮细胞, 最终导致冠脉系统的形成和心脏的发育<sup>[18-19]</sup>。一旦心脏受损, 心外膜就会被激活, 并且这种激活提供促进心肌细胞增殖、血管再生和组织修复的指导性信号。心外膜细胞还可以通过旁分泌和自分泌方式特异性产生多种生长因子, 影响心肌重塑和修复过程<sup>[20]</sup>。此外, 心外膜参与心外膜和心肌之间的双向信号转导, 心外膜衍生的信号转导功能包括促进心肌细胞增殖和分化并刺激冠状动脉血管化。将成年人心外膜源细胞移植到小鼠梗死模型中, 可改善心功能和血管化<sup>[21]</sup>。因此, 心外膜细胞和心外膜源细胞, 特别是 TBX18 和 WT1 表达的心外膜细胞, 可作为细胞移植修复受损心脏组织的潜在细胞来源<sup>[18]</sup>。心肌损伤后, 心外膜细胞发生 EMT 的细胞响应, 形成肌成纤维细胞和平滑肌细胞, 促进心肌的快速修复。心外膜 EMT 还能促进 EPDCs 和心肌细胞之间的直接接触, 增强心肌细胞的增殖、成熟和定向排列<sup>[22]</sup>。当然, 如果心肌损伤后, 和 IL-11、IL-6 等炎性因子密切相关的 Nlrp3 炎性小体能诱发广泛的心肌重构, 激活心外膜细胞的 YAP/TAZ 信号能够通过招募心脏固有巨噬细胞促进心梗修复。

心内膜细胞是心脏内侧的一层内皮细胞, 为心肌细胞提供一层保护性物理屏障, 而且是其他许多细胞类型的重要起源。在胚胎发育早期, 心内膜细胞可以发生 EMT 形成内膜间充质细胞, 成为心脏瓣膜的重要组成部分。当冠状动脉阻塞时, 血流减少, 心肌组织缺氧, 大量心肌细胞在短时间内就会死亡, 此时新生血管的生成是延长心肌细胞存活所必需的, 而心内膜是大部分冠状动脉的起源, 心内膜内皮细胞的可塑性在缺血心肌的血运重建中将承担着重要作用<sup>[23]</sup>。因此, 成体心脏损伤修复中心内膜是否能够分化成血管内皮细胞, 进而提高损伤心脏的修复能力也是心肌再生研究的热点<sup>[24-25]</sup>。成体心内膜细胞可以转分化为冠状血管内皮, 为心肌梗死后冠状血管的重要来源<sup>[26]</sup>。

## 3 心肌组织工程构建策略

如何在分子组成、形态结构、力学性能以及导电性能等方面构建与天然心肌组织相似的心肌再生微环境是目前心肌组织工程面临的主要挑战<sup>[27]</sup>。心肌组织工程支架构成了组织工程中的重要组成部分, 从最初的惰性材料, 到具有生物活性可降解生物材料的出现, 发展到如今的各种新型功能材料, 功能材料的出现将启动机体的再生体系。心肌损伤



后的电传导功能紊乱,进一步加剧心脏功能的恶化;此外,心肌损伤后纤维化修复导致心肌组织力学性能发生改变,利用支架材料修复损伤心肌的电传导性能和力学性能是近年来发展的重要的心肌组织工程策略。近年来,本课题组开发了多种弹性导电支架材料用于心肌组织工程微环境的构建,材料的弹性重建心梗区的弹性特征,预防心脏破裂,材料的导电性能重建心梗区的心电传导功能。

脱细胞心脏支架具备天然心肌组织的空间结构、生物学成分以及类似的理化特征。研究表明,利用脱细胞心脏支架制备心肌补片能够创造心肌再生微环境,抑制广泛的心室重构<sup>[28]</sup>。但免疫源性和供体来源受限等问题限制了脱细胞心脏支架的广泛应用。相比较而言,一些天然的生物脱细胞材料具备良好的空间结构和促组织再生的生化成分,为种子细胞提供有益的生化微环境,从而介导细胞的黏附、增殖和分化等行为。前期研究中,本课题组利用简单易行的酸碱消化法在贻贝壳上原位构建了一种多孔、弹性的脱细胞支架,用作组织修复补片。将贻贝壳浸入5%(w/v)硝酸溶液3 d后,贝壳的无机成分被去除,经过3 mol/L氢氧化钠处理6 h后,壳表面的几丁质脱乙酰化成为壳聚糖,坚硬的贻贝壳变成了具有规则多边形孔的富含壳聚糖基团的膜片支架材料,处理后的支架材料孔径增大,孔壁粗糙,适合细胞黏附和生长。此外,壳聚糖是甲壳素的衍生物,结构与细胞外基质主要成份糖胺聚糖相似。作为一种聚阳离子聚合物,壳聚糖能够与细胞外基质蛋白或细胞因子等有机物结合形成复合物,这将显著提高其生物相容性和功能。将壳聚糖薄膜支架材料植入损伤区域后,还能诱导血管的生成<sup>[29]</sup>。本课题组进一步在贻贝壳脱细胞支架上原位合成聚吡咯(pPy)纳米颗粒,获得了具有良好导电性和优良空间结构的心肌补片材料(shell-pPy),制备的shell-pPy支架含有适宜的孔隙率,pPy纳米颗粒可增加支架内孔内壁的粗糙度,促进心肌细胞的黏附与生长。利用幼稚心肌细胞作为种子细胞,与该导电脱细胞支架材料进行共培养,发现shell-pPy能促进心肌细胞的成熟,增强细胞与细胞间的力-电耦联。利用shell-pPy支架材料制备的心肌补片能够很好地代替损伤的心肌细胞外基质结构,为梗死区心肌细胞提供赖以生存的空间结构和力-电微环境,提高外源性移植细胞的存活率,更好地修复心肌梗死<sup>[30]</sup>。

2007年,美国西北大学的Lee等<sup>[31]</sup>从能够通过足丝蛋白而紧密黏附于礁石、船底的贻贝身上得到灵

感,发展了一种基于聚多巴胺仿生化学的表面修饰法,自此开启了贻贝仿生化学的研究大门。他们发现,同时含有儿茶酚基和氨基两种官能团的多巴胺表现出与多巴类似的超强黏附性能;他们还发现,多巴胺在有氧气存在的弱碱性条件下会发生氧化自聚合,能够在金属、金属氧化物、非金属无机氧化物、聚合物等各种表面形成一个结合致密牢靠的聚多巴胺涂层。研究者们进一步发现,3,4-二羟基-L-苯基丙氨酸(多巴胺,Dopamine,DOPA)是其重要组成部分,足丝黏附蛋白的黏附能力主要与多巴中特有的分子结构及其与基底材料的相互作用方式等相关,且随多巴含量的增加而增强<sup>[32-34]</sup>。与其他医学修复材料和药物相比,贻贝足蛋白由于来源于生物与其特殊的分子结构,具有很好的生物相容性和可降解性,是一类极具优势和潜力的生物黏合剂。本课题组利用多巴胺与亚甲基双丙烯酸酰胺(methylene bisacrylamide,MBA)反应制备了多巴胺交联剂;同时,利用pPy作为导电材料,制备了基于多巴胺的明胶-甲基丙烯酸酯和聚(乙二醇)二丙烯酸酯(polyethylene glycol diacrylate,PEGDA)导电水凝胶,该水凝胶中的多巴胺能确保细胞稳固地黏附在支架材料上,其中的聚吡咯纳米颗粒能促进心肌功能化,利用该水凝胶构建的心肌补片能够促进幼稚心肌细胞成熟,并修复心肌梗死受损区域,研究还发现,支架上的GelMA-pPy导电纳米颗粒能够迁移到细胞表面,加强细胞间的力-电耦联功能<sup>[35]</sup>。本课题组还采用光交联技术制备多巴胺交联的电纺纳米膜,在超声震荡条件下将高浓度GelMA-pPy导电纳米颗粒均匀交联在电纺纳米膜上,制备了有良好生物相容性的导电纳米膜,所构建的心肌补片钙瞬变频率非常均匀一致,出现肉眼可见的同步收缩及泳动;和梗死组相比较,移植入大鼠梗死心肌表面4周后,可降低约50%梗死面积,提升20%的心功能以及提升梗死区9倍的血管密度<sup>[36]</sup>。

## 4 展望

利用组织工程手段构建心肌再生微环境是一个潜在的学科发展领域。心脏组织中包含了大量的心肌细胞构成的肌肉区间和细胞外基质与血管构成的间质区间。利用组织工程进行心肌组织修复必须遵循以下原则:(1)维持心肌组织的结构完整性,包括促进心肌细胞成熟、重建心肌层以及促进血管再生;(2)保持损伤心肌的功能完整性,包括创建电信号快速传递的微环境以及恢复心肌的同步性收

缩功能; (3) 有利于心肌再生, 包括抑制心肌病理性重构、减少心肌梗死后的心肌细胞丢失以及促进非纤维化再生。

心肌梗死后, 基质力学性能改变, 阻碍干细胞的迁移与分化过程, 抑制了心肌的正常修复, 促进了瘢痕修复, 而相对软的基质则能够诱导心肌细胞去分化, 肌纤维拆卸, 心肌细胞分裂增加, 从而促进心肌组织的再生。因此, 构建的心肌组织需要保持适宜的力学性能, 有利于维持心肌细胞的排列与成熟, 心肌细胞锚定在支架材料上的两个锚定点之间的静张力符合正常心肌细胞的力学特征, 保证心肌细胞能够自由收缩。设计合适力学性能的支架材料是心肌组织构建中必需考虑的问题。

心肌再生环境首先需要引入导电性能良好的生物材料, 目前常用的导电材料包括 pPy<sup>[35-36]</sup>、碳纳米管<sup>[37]</sup> (carbon nano tube, CNT)、石墨烯<sup>[38]</sup>、纳米金<sup>[39]</sup>, 其生物安全性均受到部分质疑。如何利用 FDA 许可的生物材料研制生物相容性良好的导电支架材料是一大挑战。其次, 利用生物支架材料构建促血管再生的微环境也有利于心肌损伤修复, 本课题组利用 pPy 导电电纺膜用于心梗修复, 发现即使没有种子细胞也有利于心肌损伤修复。此外, 本课题组发现利用硅基材料制成的电纺膜, 即使材料缺乏导电性也能诱导心肌再生<sup>[40]</sup>, 因此, 构建血管再生微环境也是促进心肌再生的手段。

哺乳动物成体心脏缺乏心肌干细胞, 是否存在微量的内源性心肌干细胞一直存在争议, 内源性 C-kit 阳性细胞已被证实不属于干细胞, 而关于其他类型心肌干细胞的研究一直在继续, 但这些细胞的来源与干性仍然存在争议。但是, 心外膜细胞对心梗损伤的修复作用已经得到了多数科学家的证实。此外, 外源性干细胞 (如 iPS 细胞) 在心肌损伤修复中的作用也获得了很多正面报道。如何最大限度地完成哺乳动物成体心肌的再生, 减少瘢痕修复程度, 需要发育生物学、细胞生物学、分子遗传学、生物材料学以及组织工程等多个学科的合作。

尽管心肌的再生能力有限, 但随着科学的进步, 人工干预诱导哺乳动物成体心肌组织再生也得到了部分的实现, 比如研究发现若阻止 YAP 的磷酸化, 可使 YAP 进入细胞核, 激活 DNA 的转录, 使成熟的心肌重新进入增殖状态。YAP5SA 是 YAP 的一种活化状态, 在表达该分子的成熟心肌细胞中, 所有的 LATS1/2 磷酸化位点都从 S 突变为 A, 抑制 YAP 的磷酸化<sup>[41]</sup>。2019 年, Monroe 等<sup>[42]</sup> 建立了一

种条件性过度表达 YAP5SA 的转基因小鼠, 在对该成年小鼠进行诱导后, 小鼠体内的 YAP5SA 基因会出现过表达。大量活性 YAP5SA 可在选定的基因组区域全面地重调成体心肌细胞染色质开放性, 促使细胞进入一种可更新再生的状态。最后的结果显示, 在诱导成年小鼠过表达 YAP5SA 一周后, 19% 的心肌细胞两次进入了 S 期, 心肌细胞数增加了 40%, 且这些新增的心肌细胞可以和已存在的心肌细胞进行良好的耦合。Tian 等<sup>[43]</sup> 研究发现, 一些 microRNA (miR302-367) 可通过抑制 Hippo 上游通路阻止 YAP 的磷酸化, 进而使 YAP 进入细胞核, 启动增殖转录因子, 使心肌细胞进入增殖状态。将 miR302 模拟物复合到透明质酸可注射水凝胶中, 随后将其注射到小鼠的心梗区, 结果显示其可导致局部心肌细胞持续增殖两周。注射一个月后, 与对照组相比, 该水凝胶/miR302 复合物进一步降低了心梗小鼠的心脏舒张末期 (39%) 和收缩末期 (50%) 体积, 提高了射血分数 (32%) 和缩短分数 (64%), 大大改善了小鼠的心肌梗死情况<sup>[44]</sup>。

#### [参 考 文 献]

- [1] Hirose K, Payumo AY, Cutie S, et al. Evidence for hormonal control of heart regenerative capacity during endothermy acquisition. *Science*, 2019, 48: 765-79
- [2] Leach JP, Heallen T, Zhang M, et al. Hippo pathway deficiency reverses systolic heart failure after infarction. *Nature*, 2017, 550: 260-4
- [3] Morikawa Y, Heallen T, Leach J, et al. Dystrophin-glycoprotein complex sequesters Yap to inhibit cardiomyocyte proliferation. *Nature*, 2017, 547: 227-31
- [4] Wei K, Serpooshan V, Hurtado C, et al. Epicardial FSTL1 reconstitution regenerates the adult mammalian heart. *Nature*, 2015, 525: 479-85
- [5] Nakada Y, Canseco DC, Thet S, et al. Hypoxia induces heart regeneration in adult mice. *Nature*, 2017, 541: 222-7
- [6] Jacot JG, Martin JC, Hunt DL. Mechanobiology of cardiomyocyte development. *J Biomech*, 2010, 43: 93-8
- [7] Pelaez D, Acosta Torres Z, Ng TK, et al. Cardiomyogenesis of periodontal ligament-derived stem cells by dynamic tensile strain. *Cell Tissue Res*, 2017, 367: 229-41
- [8] Jacot JG, Raskin AJ, Omens JH, et al. Mechano-transduction in cardiac and stem-cell derived cardiac cells[M]// *Mechanosensitivity of the heart*. Dordrecht: Springer, 2010: 99-139
- [9] Seth M, Zhang ZS, Mao L, et al. TRPC1 channels are critical for hypertrophic signaling in the heart. *Circ Res*, 2009, 105: 1023-30
- [10] Kamkin A, Kiseleva I, *Mechanosensitivity of the heart*[M]. Dordrecht: Springer, 2010
- [11] Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1370-80

- [12] Liu S, Martin JF. The regulation and function of the hippo pathway in heart regeneration. *Wiley Interdiscip Rev Rev Dev Biol*, 2019, 8: e335
- [13] Bassat E, Mutlak YE, Genzelinakh A, et al. The extracellular matrix protein agrin promotes heart regeneration in mice. *Nature*, 2017, 547: 179-84
- [14] Reinecke H, MacDonald GH, Hauschka SD, et al. Electro-mechanical coupling between skeletal and cardiac muscle. Implications for infarct repair. *J Cell Biol*, 2000, 149: 731-40
- [15] Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF, et al. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: an individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*, 2014, 175: 352-7
- [16] Garcia-Bustos V, Sebastian R, Izquierdo M, et al. Changes in the spatial distribution of the purkinje network after acute myocardial infarction in the pig. *PLoS One*, 2019, 14: e0212096
- [17] D'Uva G, Aharonov A, Lauriola M, et al. ERBB2 triggers mammalian heart regeneration by promoting cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation. *Nat Cell Biol*, 2015, 17: 627-38
- [18] Zhao J, Cao H, Tian L, et al. Efficient differentiation of TBX18<sup>+</sup>/WT1<sup>+</sup> epicardial-like cells from human pluripotent stem cells using small molecular compounds. *Stem Cells Dev*, 2017, 26: 528-40
- [19] Guadix JA, Orlova VV, Giacomelli E, et al. Human pluripotent stem cell differentiation into functional epicardial progenitor cells. *Stem Cell Rep*, 2017, 9: 1754-64
- [20] Rao KS, Spees JL. Harnessing epicardial progenitor cells and their derivatives for rescue and repair of cardiac tissue after myocardial infarction. *Mol Biol Rep*, 2017, 3: 149-58
- [21] Winter EM, van Oorschot AA, Hogers B, et al. A new direction for cardiac regeneration therapy: application of synergistically acting epicardium-derived cells and cardiomyocyte progenitor cells. *Circ Heart Fail*, 2009, 2: 643-53
- [22] Duffey OJ, Smart N. Approaches to augment vascularisation and regeneration of the adult heart via the reactivated epicardium. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2016, 2016: e201628
- [23] Miquero L, Thireau J, Bideaux P, et al. Endothelial plasticity drives arterial remodeling within the endocardium after myocardial infarction. *Circ Res*, 2015, 116: 1765-71
- [24] Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*, 2005, 438: 932-6
- [25] Luttun A, Carmeliet P. *De novo* vasculogenesis in the heart. *Cardiovasc Res*, 2003, 58: 378-89
- [26] Tian X, Hu T, Zhang H, et al. Vessel formation. *De novo* formation of a distinct coronary vascular population in neonatal heart. *Science*, 2014, 345: 90-4
- [27] Vunjak-Novakovic G, Tandon N, Godier A, et al. Challenges in cardiac tissue engineering. *Tissue Eng Part B Rev*, 2010, 16: 169-87
- [28] Wang Z, Long DW, Huang Y, et al. Decellularized neonatal cardiac extracellular matrix prevents widespread ventricular remodeling in adult mammals after myocardial infarction. *Acta Biomater*, 2019, 87: 140-51
- [29] Song X, Mei J, Zhang X, et al. Flexible and highly interconnected, multi-scale patterned chitosan porous membrane produced in situ from mussel shell to accelerate wound healing. *Biomater Sci*, 2017, 5: 1101-11
- [30] Song X, Mei J, Ye G, et al. *In situ* pPy-modification of chitosan porous membrane from mussel shell as a cardiac patch to repair myocardial infarction. *Appl Mater Today*, 2019, 15: 87-99
- [31] Lee H, Dellatore SM, Miller WM, et al. Mussel-inspired surface chemistry for multifunctional coatings. *Science*, 2007, 318: 426-30
- [32] Chen LJ, Zeng RJ, Wang YM. The progress of research and application for the adhesive property of DOPA and its derivatives. *Polym Bull*, 2012, 1: 15-20
- [33] Lin Q, Gourdon D, Sun C, et al. Adhesion mechanisms of the mussel foot proteins mfp-1 and mfp-3. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 3782-6
- [34] Ye Q, Zhou F, Liu W. Bioinspired catecholic chemistry for surface modification. *Chem Soc Rev*, 2011, 40: 4244-58
- [35] Wang LY, Jiang JZ, Hua WX, et al. Mussel-inspired conductive cryogel as cardiac tissue patch to repair myocardial infarction by migration of conductive nanoparticles. *Adv Funct Mater*, 2016, 26: 4293-305
- [36] He YT, Ye GL, Song C, et al. Mussel-inspired conductive nanofibrous membranes repair myocardial infarction by enhancing cardiac function and revascularization. *Theranostics*, 2018, 8: 5159-77
- [37] Wang GB, Zhao TT, Wang LY, et al. Studying different binding and intracellular delivery efficiency of ssDNA single-walled carbon nanotubes and their effects on LC3-related autophagy in renal mesangial cells via miRNA-382. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7: 25733-40
- [38] Wang LY, Zhang XY, He YT, et al. Ultralight conductive and elastic aerogel for skeletal muscle atrophy regeneration. *Adv Funct Mater*, 2019, 29: 1806200
- [39] Qiu XZ, Wang YL, Cui YY, et al. Surface functionalized gold nanorods: tracking and observing live cell via three optical signals. *J Nanosci Nanotechnol*, 2012, 12: 6893-9
- [40] Wang XT, Wang LY, Wu Q, et al. Chitosan/calcium silicate cardiac patch stimulates cardiomyocyte activity and myocardial performance after infarction by synergistic effect of bioactive ions and aligned nanostructure. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 11: 1449-68
- [41] Zhao B, Li L, Tumaneng K, et al. A coordinated phosphorylation by IκB and CK1 regulates YAP stability through SCF(β-TRCP). *Genes Dev*, 2010, 24: 72-85
- [42] Monroe TO, Hill MC, Yuka YK, et al. YAP partially reprograms chromatin accessibility to directly induce adult cardiogenesis *in vivo*. *Dev Cell*, 2019, 48: 765-79
- [43] Tian Y, Liu Y, Wang T, et al. A microRNA-Hippo pathway that promotes cardiomyocyte proliferation and cardiac regeneration in mice. *Sci Transl Med*, 2015, 7: 279
- [44] Wang LL, Liu Y, Chung JJ, et al. Local and sustained miRNA delivery from an injectable hydrogel promotes cardiomyocyte proliferation and functional regeneration after ischemic injury. *Nat Biomed Eng*, 2017, 1: 983-92