

## 心肌梗死后心脏修复与心肌细胞再生的研究进展

吴学平<sup>1</sup>, 李志宏<sup>1</sup>, 王新艳<sup>1</sup>, 谭玉珍<sup>2</sup>

(1. 上海健康医学院人体解剖与组织胚胎学教研室, 上海市 201318;

2. 复旦大学上海医学院人体解剖与组织胚胎学教研室, 上海市 200032)

[关键词] 心肌梗死; 心肌纤维化; 抗纤维化治疗; 心肌细胞再生

[摘要] 心肌梗死后组织缺血缺氧, 坏死, 导致一个多相的修复过程, 受损的组织由成纤维细胞和肌成纤维细胞产生纤维瘢痕所取代。非梗死的心室壁反应性重塑, 包括间质和血管周围纤维化, 导致心室壁几何、生物力学、生化等发生改变。虽然最初的修复性纤维化对防止心室壁破裂至关重要, 但是过度的纤维化反应导致心功能进行性损害, 最终导致心功能衰竭。近年来研究表明, 心脏具有可塑性, 恢复受损心脏功能, 促进梗死心肌修复是心血管疾病治疗的重要目标。为此, 人们不断探索新的治疗手段, 再生治疗给心肌梗死治疗带来了新的希望, 本文对目前心肌梗死的修复性及反应心肌纤维化的机制进行总结, 探讨诱导成纤维细胞和肌成纤维细胞转化为心肌细胞, 以及心肌细胞再生的潜力, 对目前现有和未来抑制心肌纤维化治疗策略进行综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Recent advances in cardiac repair and regeneration after myocardial infarction

WU Xueping<sup>1</sup>, LI Zhihong<sup>1</sup>, WANG Xinyan<sup>1</sup>, TAN Yuzhen<sup>2</sup>

(1. Department of Anatomy, Histology and Embryology, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai, 201318, China; 2. Shanghai Medical School of Fudan University, Shanghai, 200032, China)

[KEY WORDS] myocardial infarction; cardiac fibrosis; anti-fibrotic therapy; cardiac regeneration

[ABSTRACT] Myocardial ischemia, hypoxia and necrosis after myocardial infarction lead to a multiphase repair process in which damaged tissue is replaced with fibrous scars produced by fibroblasts and myofibroblasts. Non-infarct ventricular wall reactive remodeling, including interstitial and perivascular fibrosis, leads to changes in ventricular wall geometry, biomechanics, biochemistry and so on. Although initial repair fibrosis is essential to prevent ventricular wall rupture, excessive fibrosis leads to progressive damage to heart function and eventually to heart failure. Recent studies have shown that the heart has plasticity, restoring impaired cardiac function, and promoting myocardial repair after infarction are important targets for the treatment of cardiovascular diseases. To this end, people continue to explore new therapies, regeneration therapy for myocardial infarction treatment has brought new hope. This review summarizes the current myocardial infarction repair and reaction mechanism of cardiac fibrosis, to explore the potential of inducing fibroblasts and myofibroblasts into cardiomyocytes, and review the currently available and potential future therapeutic strategies to inhibit cardiac fibrosis.

心力衰竭是影响全球超过 2 300 万人健康的主要公共卫生问题, 1 年死亡率接近 5%, 严重危害人类健康<sup>[1]</sup>。而引起心力衰竭的主要原因是心肌梗死 (myocardial infarction, MI)。心肌梗死后, 局部缺血缺氧导致大量心肌细胞死亡, 伴随心脏成纤维细胞活化增殖, 表型转变成肌成纤维细胞。成年哺乳动物的心脏损伤后再生能力有限, 丢失的细胞被

纤维瘢痕所取代, 导致心室重塑, 并最终导致心力衰竭甚至死亡。

目前如何采用有效方法将梗死区的心脏成纤维细胞和肌成纤维细胞转分化为心肌细胞和内皮细胞, 促进心肌细胞的增殖, 通过抑制成纤维细胞的过度活化和增殖, 减轻纤维化, 同时增加心肌细胞数量, 恢复心脏血液供应, 改善心脏功能是临床

[收稿日期] 2018-12-08

[修回日期] 2019-01-11

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81770288)

[作者简介] 吴学平, 博士, 讲师, 研究方向为纳米生物材料缓释药物治疗心肌梗死, E-mail 为 wxp211@sina.cn。

治疗心肌梗死最理想的方式。

## 1 梗死后心肌纤维化概述

心脏成纤维细胞(cardiac fibroblast, CF)是最丰富的非心肌细胞类型<sup>[2]</sup>,呈束状或片状,分布心脏肌纤维之间。有助于保持心脏的结构完整性,维持细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的平衡,并为心脏细胞提供一个支架。因此,对正常的心脏功能是至关重要的。心肌梗死后,心壁结构失去完整性,使成纤维细胞暴露于机械应力,并在生长因子和细胞因子作用下,诱导成纤维细胞的增殖,迁移到损伤区,转化为肌成纤维细胞(myocardial fibroblast, MF)<sup>[3]</sup>。TGF- $\beta$ 是最主要的促纤维化生长因子<sup>[4]</sup>。体外,TGF- $\beta$ 1诱导MF转分化并促进细胞外基质蛋白的合成。正常心肌膜中无MF,而心肌梗死后CF转变为MF,具有成纤维细胞和平滑肌细胞双重特点。此外,MF含有丰富的内质网,能够合成和分泌大量的细胞外基质蛋白。其中I型和III型胶原是心脏ECM的主要成分,其功能是为心脏提供骨架支撑、传递机械信号到心肌细胞、促进心脏有序收缩<sup>[5]</sup>。胶原蛋白的表达和功能是由MMPs进行严格的控制,以维持ECM降解与合成的动态平衡<sup>[6]</sup>。通过合成MMPs降解ECM,TIMP抑制MMPs活性。MMP/TIMP系统失衡在心肌纤维化和心力衰竭的进展中起重要作用。MI后,TGF- $\beta$ 1促进TIMP表达,并显著抑制MMPs表达,严重影响胶原降解,导致胶原沉积,心肌胶原比例失调,其中,以I型、III型胶原的比例升高、排列紊乱,发生纤维化。

## 2 梗死后心肌纤维化分类

反应性纤维化和修复性纤维化是MI后心肌纤维化主要类型。反应性纤维化指间质纤维化和血管周围纤维化,两者都是由CF和MF介导的。修复性纤维化,即瘢痕形成,是防止缺血损伤后心室壁破裂的一个关键过程<sup>[7]</sup>。

### 2.1 修复性纤维化:梗死区心肌重塑

心肌梗死后组织缺血缺氧,导致心肌细胞坏死,激起一系列的反应,防止残留的细胞被死亡细胞替代,目的是防止心室壁的进一步损伤和破裂。整个过程非常复杂,包括炎症反应、肌成纤维细胞募集和增殖、血管新生,诱导组织再生<sup>[8]</sup>。这种梗死后修复过程,大致分为3个阶段:炎症反应期、增

殖期、成熟期。

最初的炎症阶段是由梗死后大量坏死细胞引起<sup>[9]</sup>,间质成纤维细胞、内皮细胞、局部肥大心肌细胞更耐受缺血性损伤,作为效应细胞触发心肌梗死后的炎症反应。CF产生MMPs降解细胞外基质,促进细胞迁移至受伤区域,并分泌趋化因子诱导白细胞浸润到损伤区<sup>[10]</sup>。这些炎症细胞清除梗死区的死亡细胞和细胞外基质的片段,促进免疫细胞及后期肌成纤维细胞迁移与增殖。

一旦炎症信号被抑制,大量炎症细胞通过凋亡而减少。促纤维化信号增强,开始进入纤维增殖期,梗死区成纤维细胞成为主要细胞,并增殖、迁移,活化通过表型转变成为肌成纤维细胞,具有很强的分泌能力<sup>[7]</sup>。梗死边缘区CF和MF开始表达与分泌细胞外基质,并进一步向梗死区中心迁移,合成新的细胞外基质<sup>[11]</sup>。MF产生大量间质胶原(最初为III型胶原和梗死后愈合过程中逐渐被I型胶原代替)。胶原沉积提高拉伸强度,对防止室壁破裂至关重要。此外,血管生成信号刺激,内皮细胞增殖和浸润,导致梗死区微血管网络的建立<sup>[12]</sup>。这个网络建立,为肌成纤维细胞在修复过程中的提供足够的氧气和营养物质是至关重要。

大多数MF可能通过细胞凋亡,从瘢痕区减少。此外,血管细胞死亡,临时微血管解体。在心肌梗死的成熟期,剩余的MF的继续维持胶原量,III型胶原被I型胶原取代。胶原纤维蛋白的交联导致拉伸强度增加和瘢痕的收缩,它改变了心室腔的几何形状,并促进非梗死区心室壁的重塑。在正常损伤愈合反应过程,所有的肌成纤维细胞从瘢痕区完全清除,但在心脏,MF在梗死瘢痕区维持几十年<sup>[13]</sup>。心肌梗死瘢痕区MF持续存在的原因目前还不清楚,但可能与连续性心肌收缩环境及持续存在ECM有关。

### 2.2 反应性纤维化:非梗死区心壁重塑

通常心肌梗死后导致心力衰竭,不是心肌梗死后心肌坏死,而是梗死后非梗死区左心室壁的重塑引起。病理性重塑,成纤维细胞介导的细胞外基质扩张,伴随着以心肌细胞的肥大性生长,代偿日益增加的心功能,减少心室壁张力。心肌细胞肥大引起的厚度及硬度增加,MF过度交联的胶原和纤维组织的强直收缩,损害心脏的舒张功能<sup>[14]</sup>。这种进展性重塑,最终导致心力衰竭。

由于缺乏系统的研究非梗死区CF,反应性纤维化的确切调控机制目前还不清楚。可能与非梗死左心室壁机械应力的增加,导致非梗死区心肌TGF-

$\beta 1$  激活有关。此外,由于梗死瘢痕区持续活化的 MF 存在,持续分泌促纤维化因子,诱导非梗死区 CF 活化和增殖,增加间质(间质纤维化)和冠状动脉血管(血管周纤维化)胶原沉积<sup>[14]</sup>。而间质纤维化引起心肌变硬,从而导致心脏舒张和收缩功能障碍。冠状动脉和小动脉外膜(血管周围纤维化)反应性纤维化的可引起血管腔狭窄,减少冠状动脉血流<sup>[15]</sup>,这可能会降低心肌的供氧,从而影响心肌细胞的存活,并诱发它们的缺血性细胞死亡。

### 3 当前抗心力衰竭药物对纤维化的影响

目前心力衰竭的治疗是基于 RAS 抑制和  $\beta$  肾上腺素能受体拮抗剂,补充盐皮质激素和醛固酮受体拮抗剂。尽管治疗进展很快,但心力衰竭死亡率仍高于许多癌症,40%~60% 心力衰竭患者在诊断后 5 年内死亡<sup>[16]</sup>。目前在体外和体内研究中,虽然一些药物已被证明具有抗纤维化作用,但目前仍没有药物能够逆转心肌梗死后心力衰竭进程。

血管紧张素 II 通过 AT1 受体上调 TGF- $\beta 1$  表达,促进心肌纤维化。各种实验模型表明,血管紧张素转换酶 1 (ACE1) 抑制剂和 AT1 受体拮抗剂 (ARBs) 显著抑制心脏重塑和纤维化<sup>[14]</sup>。除抑制 AT1 受体介导 TGF- $\beta$  上调,ARBs 已被证明上调另一个 ACE 异构体 ACE2 表达,水解血管紧张素 II 为血管紧张素-(1-7)<sup>[14]</sup>。信号通过 ACE2-血管紧张素-(1-7)-Mas 受体轴保护心脏,因此,ARBs 比其他类型血管紧张素转换酶抑制剂作用更强。然而,ARBs 早期治疗,通过诱导梗死灶周围区域的细胞凋亡和纤维化,导致大鼠心肌梗死后心脏重构加重<sup>[17]</sup>。因此,掌握 ARBs 治疗的时机是关键,以达到最佳的效果。

与  $\beta 1$  肾上腺素能受体介导信号预处理的心肌细胞比较,CF 主要表达  $\beta 2$  肾上腺素能受体,而  $\beta 1$  受体介导的信号作用较弱<sup>[18]</sup>。在 CF 中  $\beta 2$  受体刺激与心脏成纤维细胞增殖和上调 IL-6 有关,而这些影响可以被非选择性或选择性的  $\beta 2$  受体拮抗剂阻断,但不能被选择性  $\beta 1$  受体的拮抗剂阻断,这表明抑制  $\beta 2$  受体有助于减少纤维化<sup>[19]</sup>。然而,IL-6 下调对心脏重构的影响尚未阐明,时间控制可能是一个关键影响因素<sup>[9]</sup>。常用于心肌梗死后的二级预防  $\beta$  受体阻滞剂主要是选择性  $\beta 1$  受体,而忽略  $\beta 2$  受体阻断介导的信号对心脏成纤维细胞潜在的作用<sup>[19]</sup>。

羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 抑制剂 (HMG-CoA)

还原酶,即他汀类药物,因其降胆固醇作用,有效并广泛用于缺血性心血管事件的一级和二级预防。此外,越来越多的证据表明,他汀类药物表现出抗重塑性能,有益于它们的临床应用。在体外条件下,他汀类药物已被证明是直接抑制心脏成纤维细胞的增殖和迁移,肌成纤维细胞转分化,ECM 的分泌,所有这些都将在心肌重塑过程中产生有益的影响<sup>[19]</sup>。在心肌梗死动物模型的研究中,他汀类药物在体内具有抗心肌纤维化作用<sup>[20]</sup>。总之,目前使用他汀类药物和其他心血管药物,但不能有效地阻止心肌纤维化的进展和重塑,因此,开发新的和更有效的抗纤维化的药物是必要的。

重组人松弛素-2 (Serelaxin) 是一种小分子活性多肽,可产生多种心血管保护作用,初步研究显示, Serelaxin 明显改善急性心力衰竭症状,并且有积极的临床转归征象。近年来实验研究显示 Serelaxin 能够与特异性受体 RXFP 1 结合作用于 TGF- $\beta 1$  信号通路,并通过调节 MMP/TIMP 的平衡发挥抗纤维化作用,此外, Serelaxin 促进 CF 合成和分泌 IL-10,从而抑制 CF 向 MF 分化,增加胶原蛋白降解减轻纤维化<sup>[21]</sup>。Serelaxin 在减少细胞凋亡及抑制炎症反应等方面亦发挥重要作用,从而改善心力衰竭症状以及保护心脏功能<sup>[22]</sup>。目前,临床 3 期试验结果显示, Serelaxin 在治疗心力衰竭方面较传统药物(如洋地黄类、血管紧张素转换酶抑制剂等)有着不可比拟的优势,或将成为治疗心力衰竭的新靶点。最新研究提示, Serelaxin 具有促进幼稚心肌细胞成熟和促进血管新生作用<sup>[23]</sup>。因此, Serelaxin 能否抑制 CF 过度活化,促进 CF 转分化,使其转分化成为内皮细胞或心肌细胞,并采用有效措施抑制心肌纤维化发生,为心肌修复提供适宜的局部微环境,需要进一步研究。

## 4 心肌梗死后心肌细胞的再生修复

### 4.1 体内原位诱导心肌细胞再生

作为心肌梗死的最佳治疗目标是减少纤维化,通过诱导再生新的心肌细胞,修复心肌组织。成纤维细胞和肌成纤维细胞迁移到梗死区,形成瘢痕取代受损组织,这一过程是一个有吸引力的治疗干预的目标。事实上,由于损伤诱导成纤维细胞-肌成纤维细胞转分化过程中,这些细胞可能代表一个可塑性细胞,可以更容易重新再进入另一个细胞类型。2010 年, Ieda 等<sup>[24]</sup> 最先报道在过表达心脏转录因子的帮助下,直接将成纤维细胞/肌纤维母细胞重

编程为诱导心肌样细胞(iCMs)。随后,许多体内外研究通过不同手段,成功重编程成纤维细胞为心肌细胞<sup>[25]</sup>。

大多数体外重编程研究表明,强制过度表达心脏转录因子诱导成纤维细胞向心肌细胞直接转化,不通过多能性或祖细胞阶段。仅有少数研究,结合瞬时诱导重编程因子 Yamanaka 与心源性介质,通过祖细胞阶段产生 iCMs<sup>[26]</sup>。此外,单独使用 miRNAs 或联合过表达转录因子,促进心脏重编程<sup>[27]</sup>。重编程成纤维细胞为 iCMs 过程中,表观遗传学似乎是稳定的,撤出转录因子 10 天之后不影响 iCMs 的形态或钙振荡<sup>[28]</sup>。

由于实验设置和用于测量心肌细胞分类等措施,直接比较不同方法之间的重编程效率是困难的,特别是时间点及用于 iCMs 分类的标准显著影响已有报道重编程效率。使用心肌特异性蛋白表达(心脏肌钙蛋白 T 或  $\alpha$ -辅肌动蛋白)的分类,比使用功能检测,如  $Ca^{2+}$  活动及心脏特异性标志物,或根据肌节出现,重编程效率明显增高。以钙离子活性作为结果, HAND2、Nkx2.5、GATA-4、Mef2C 和 Tbx5 的组合比 GATA-4、Mef2C 和 Tbx5 三种转录因子组合重编程更有效(50 倍)<sup>[28]</sup>。表明额外的转录因子,尽管对心肌蛋白 cTnT 表达没有影响,但可能对成熟的 iCMs 分化为功能性心肌细胞具有重要作用。在报道中,以 cTnT 阳性细胞来衡量 iCMs 重编程效率,高达 67%。过表达心脏转录因子(GATA-4、HAND2、Mef2C、Tbx5)或通过 miRNAs(miR-1、miR-133)抑制 TGF- $\beta$  或 Rho 相关激酶(ROCK),促进 Akt/蛋白激酶 B 表达<sup>[29-30]</sup>,提高重编程效率。

大多数体外研究已成功将小鼠原代成纤维细胞重编程心肌细胞,此外,大鼠、狗和人类原代成纤维细胞,亦能成功的重编程为心肌细胞。已证明人类成纤维细胞比小鼠成纤维细胞重编程更耐受:成功将人类成纤维细胞重编程为诱导的心肌细胞,比小鼠成纤维细胞的重编程需要更多转录因子。而且,与小鼠细胞相比,人细胞重编程过程相对缓慢并且效率较低。成纤维细胞的起源也影响重编程的效率,CF 比其他部位成纤维细胞更容易诱导生成心肌细胞<sup>[31]</sup>,因为 CF 表达的心源性转录因子 GATA-4、Tbx20、Tbx5、Nkx2.5、Hand2 和 Mef2C 明显高于其他部位的成纤维细胞<sup>[32]</sup>。至少 CF 亚群,被认为是一个理想重编程种子细胞。尽管体外重编程功能性心肌细胞仍然较低,而体内由于心脏微环境内多种因子存在,CF 能生成分化更为成熟的心肌细胞。体内心脏 GMT 或 GHMT 重编程也可改善心

功能,减少心肌梗死后瘢痕大小。尤其是,体内产生的心肌细胞比体外培养的细胞成熟,与内源性心肌细胞具有相似的形态和功能。这些研究共同表明直接心脏再编程技术可能是再生医学的一种新的治疗方法,这可以减少纤维化组织并改善心脏病患者的心脏功能。

重新编程的 iCMs 包括所有三大亚型:心脏起搏细胞、心房肌细胞和心室肌细胞。然而,体外直接重编程所产生的 iCMs 表型类似于不成熟的自发钙振荡和收缩的心肌细胞<sup>[33]</sup>。在临床应用中,一个不成熟的细胞表型能增加心律失常的风险,因此需要采取措施,促进 iCMs 成熟。然而,生物力学和心肌的生化环境,可促进 iCMs 的成熟,从而降低致心律失常的风险。大多数体内心脏重编程研究,是利用谱系追踪来证明体内重编程 iCMs 来源。尽管梗死区或在梗死边缘区检测到重编程细胞的数量相当少,体内产生 iCMs 类似成熟的心肌细胞表型,似乎比较容易连接到内源性心肌细胞。从心脏微环境及心脏成纤维细胞的表观遗传状态来看,iCMs 似乎正确电耦合到成熟的心肌细胞。此外,心肌梗死后,体内观察到重编程 iCMs 比想象的要多,从而可以改善心功能。在大鼠心肌梗死模型中也发现,心肌内 GATA-4 基因转染已显著减少梗死面积,提高射血分数<sup>[34]</sup>。GATA-4 的心肌保护机制包括诱导心肌血管生成、抑制细胞凋亡及 c-kit<sup>+</sup> 心脏祖细胞的募集。

#### 4.2 激发心肌细胞增殖促进心肌细胞再生

有研究采用  $\beta$ -actin-GFP 转基因小鼠和 Myh6-MerCreMer-tdTomato/lacZ 等谱系示踪小鼠,追踪心肌细胞的去向<sup>[35]</sup>,结果显示成年心肌细胞在特殊条件诱导下具有较强的再生能力,这些成熟的心肌细胞是以“去分化—增殖—再分化”的过程再生出新的心肌细胞,效率提高到 7% 左右,对于促进心肌梗死和心力衰竭的未来治疗具有积极意义。此外,研究人员利用神经调节蛋白(neuregulin),抑制心肌细胞凋亡<sup>[36]</sup>,唤醒心脏中的细胞,使它们分裂,从而再生心肌组织<sup>[37]</sup>。最近进行的研究发现,同源结构域转录因子 MEIS1 是心脏发育的调节因子,是出生后心肌细胞增殖的调节剂。特别是,这种因子的基因缺失延长了出生后心肌细胞增殖和成年心脏的有丝分裂再激活<sup>[38]</sup>。文献<sup>[39]</sup>研究通过对胚胎期、出生第一天、以及出生后 8 周小鼠的心脏进行转录组分析,随后发现,细胞周期蛋白依赖性激酶 1(CDK1)、细胞周期蛋白 B1 和极光激酶 B(Aurk B)具有使心肌细胞增殖的潜力,并将这 3 种基因联合运用,心肌

细胞的增殖能力显著增强,48 h 达高峰,将心肌细胞的自我修复能力提高了近 200 倍。这些研究充分说明,成年心肌细胞有再生能力,为下一步临床促进心肌细胞再生,治疗心肌梗死和心力衰竭带来曙光。

## 5 展 望

心肌 ECM 稳态是维持正常心功能必不可少的。MI 后有效的瘢痕修复过程对维持心室壁结构完整性至关重要。然而,在缺血性损伤后非梗死区的生物力学和生化变化,将导致反应性心肌纤维化的进展,在心力衰竭发展中起主要作用。抑制心肌梗死后病理性重塑治疗中,CF 和 MF 可作为细胞靶点。

为了阻止反应性心肌纤维化促进心力衰竭的发展,可以采取抑制心肌纤维化的信号通路和激活抗心肌纤维化的信号通路。由于 TGF- $\beta$  在促进 CF 向 MF 转分化、增殖、胶原沉积和细胞存活中起着关键作用,抑制 TGF- $\beta$  信号是一种很有前途的抗心肌纤维化的方法。一旦瘢痕形成,抑制 TGF- $\beta$  能促进 MF 转换成静止的 CF。激活抗心肌纤维化信号通路研究较少。Serelaxin 已成为重要的用于心力衰竭的治疗剂候选药物,有证据表明 Serelaxin 具有显著抗纤维化作用<sup>[21-22]</sup>。在培养的成纤维细胞, Serelaxin 降低胶原的合成,上调 MMP 表达<sup>[21]</sup>。此外, Serelaxin 具有抑制内皮细胞-间充质转变作用<sup>[40]</sup>,从而减少梗死后 CF 数量。多种动物 MI 模型研究中, Serelaxin 可以减少缺血区心肌细胞的凋亡并促进微血管新生恢复血供<sup>[41]</sup>。进一步研究表明,体外培养的未成熟的心肌细胞, Serelaxin 能够促进新生心肌细胞的耦合,分化并达到功能成熟<sup>[42]</sup>。Serelaxin 这些作用可能成为抗纤维化和促进心肌细胞再生治疗 MI 的强有力药物应用于临床。

更长远目标,是逆转梗死部位修复纤维化,诱导心肌细胞再生。在损伤区 CF 和 MF 丰富,并且具有可塑性,将它们转分化为心肌细胞修复损伤。直接重编程避免细胞移植所需要的干细胞或 iPSC 来源的心肌细胞。此外,直接编程可以避免利用多能干细胞和临床应用 iPSC 源心肌细胞潜在的致畸风险。因此,需要解决相关遗传修饰和病毒载体安全性问题,开发相关的小分子药物,以期待更好地用于临床上直接重编程。

### [参考文献]

[1] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke

statistics-2017 update: A report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2017, 135(10): e146-603.

- [2] Doppler SA, Carvalho C, Lahm H, et al. Cardiac fibroblasts: more than mechanical support [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9 (Suppl 1): S36-S51.
- [3] 王伟, 赵金红, 张新金, 等. 促红细胞生成素对心脏成纤维细胞表型转化的影响及其信号机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(8): 673-679.
- [4] Dzialo E, Tkacz K, Blyszczuk P. Crosstalk between the TGF- $\beta$  and WNT signalling pathways during cardiac fibrogenesis [J]. *Acta Biochim Pol*, 2018, 65(3): 341-349.
- [5] Frangogiannis NG. Fibroblasts and the extracellular matrix in right ventricular disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(12): 1453-1464.
- [6] Lindsey ML, Iyer RP, Jung M, et al. Matrix metalloproteinases as input and output signals for post-myocardial infarction remodeling [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 91: 134-140.
- [7] Yang R, Song Z, Wu S, et al. Toll-like receptor 4 contributes to a myofibroblast phenotype in cardiac fibroblasts and is associated with autophagy after myocardial infarction in a mouse model [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 279: 23-31.
- [8] Uygur A, Lee RT. Mechanisms of cardiac regeneration [J]. *Dev Cell*, 2016, 36(4): 362-374.
- [9] Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling [J]. *Nat Rev*, 2014, 11(5): 255-265.
- [10] Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis [J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 91-112.
- [11] Sugiyama A, Okada M, Yamawaki H. Pathophysiological roles of canstatin on myofibroblasts after myocardial infarction in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 807: 32-43.
- [12] Rocca DG, Willenberg BJ, Qi Y, et al. An injectable capillary-like microstructured alginate hydrogel improves left ventricular function after myocardial infarction in rats [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220: 149-154.
- [13] Willems IE, Havenith MG, De Mey JG, et al. The  $\alpha$ -smooth muscle actin-positive cells in healing human myocardial scars [J]. *Am J Pathol*, 1994, 145(4): 868-875.
- [14] Curley D, Lavin Plaza B, Shah AM, et al. Molecular imaging of cardiac remodelling after myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(2): 1-18.
- [15] Dai Z, Aoki T, Fukumoto Y, et al. Coronary perivascular fibrosis is associated with impairment of coronary blood flow in patients with non-ischemic heart failure [J]. *J Cardiol*, 2012, 60(5): 416-421.
- [16] Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011(1), 8: 30-41.
- [17] Serpi R, Tolonen AM, Tenhunen O, et al. Divergent effects of losartan and metoprolol on cardiac remodeling, c-kit<sup>+</sup> cells, proliferation and apoptosis in the left ventricle after myocardial infarction [J]. *Clin Transl Sci*, 2009, 2(6): 422-430.
- [18] Carter RL, Grisanti LA, Yu JE, et al. Dynamic mass redistribution analysis of endogenous  $\beta$ -adrenergic receptor

- signaling in neonatal rat cardiac fibroblasts [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2014, 2(1): 1-16.
- [19] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. The role of cardiac fibroblasts in post-myocardial heart tissue repair [J]. *Exp Mol Pathol*, 2016, 101(2): 231-240.
- [20] Sun F, Duan W, Zhang Y, et al. Simvastatin alleviates cardiac fibrosis induced by infarction via up-regulation of TGF- $\beta$  receptor III expression [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(6): 3779-3792.
- [21] Wu XP, Wang HJ, Wang YL, et al. Serelaxin inhibits differentiation and fibrotic behaviors of cardiac fibroblasts by suppressing ALK-5/Smad2/3 signaling pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 362(1): 17-27.
- [22] Díez J, Ruilope LM. Serelaxin for the treatment of acute heart failure: a review with a focus on end-organ protection [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2016, 2(2): 119-130.
- [23] Nistri S, Pini A, Sassoli C, et al. Relaxin promotes growth and maturation of mouse neonatal cardiomyocytes in vitro: clues for cardiac regeneration [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(3): 507-519.
- [24] Ieda M, Fu JD, Delgado-Olguin P, et al. Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors [J]. *Cell*, 2010, 142(3): 375-386.
- [25] Fu JD, Srivastava D. Direct reprogramming of fibroblasts into cardiomyocytes for cardiac regenerative medicine [J]. *Circ J*, 2015, 79(2): 245-254.
- [26] Talkhabi M, Pahlavan S, Aghdami N, et al. Ascorbic acid promotes the direct conversion of mouse fibroblasts into beating cardiomyocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(4): 699-705.
- [27] Jayawardena T, Mirotsov M, Dzau VJ. Direct reprogramming of cardiac fibroblasts to cardiomyocytes using microRNAs [J]. *Methods Mol Biol*, 2014, 1150: 263-272.
- [28] Addis RC, Ifkovits JL, Pinto F, et al. Optimization of direct fibroblast reprogramming to cardiomyocytes using calcium activity as a functional measure of success [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 60: 97-106.
- [29] Ifkovits JL, Addis RC, Epstein JA, et al. Inhibition of TGF $\beta$  signaling increases direct conversion of fibroblasts to induced cardiomyocytes [J]. *PloS One*, 2014, 9(2): 1-11.
- [30] Zhou H, Dickson ME, Kim MS, et al. Akt1/protein kinase B enhances transcriptional reprogramming of fibroblasts to functional cardiomyocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(38): 11864-11869.
- [31] Palazzolo G, Quattrocchi M, Toelen J, et al. Cardiac niche influences the direct reprogramming of canine fibroblasts into cardiomyocyte-like cells [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 4969430.
- [32] Furtado MB, Costa MW, Pranoto EA, et al. Cardiogenic genes expressed in cardiac fibroblasts contribute to heart development and repair [J]. *Circ Res*, 2014, 114(9): 1422-1434.
- [33] Sahara M, Santoro F, Chien KR. Programming and reprogramming a human heart cell [J]. *EMBO J*, 2015, 34(6): 710-738.
- [34] Rysä J, Tenhunen O, Serpi R, et al. GATA-4 is an angiogenic survival factor of the infarcted heart [J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(3): 440-450.
- [35] Wang WE, Li L, Xia X, et al. Dedifferentiation, Proliferation, and Redifferentiation of Adult Mammalian Cardiomyocytes After Ischemic Injury [J]. *Circulation*, 2017, 136(9): 834-848.
- [36] 梅松涛, 甘辞海, 李渊. 神经调节蛋白1与卡托普利单用及联合应用对改善大鼠心功能及抑制心肌细胞凋亡的效果及机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(11): 1114-1119.
- [37] Polizzotti BD, Ganapathy B, Walsh S, et al. Neuregulin stimulation of cardiomyocyte regeneration in mice and human myocardium reveals a therapeutic window [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(281): 1-30.
- [38] Mahmoud AI, Kocabas F, Muralidhar SA, et al. Meis1 regulates postnatal cardiomyocyte cell cycle arrest [J]. *Nature*, 2013, 497(7448): 249 - 253.
- [39] Mohamed TMA, Ang YS, Radzinsky E, et al. Regulation of cell cycle to stimulate adult cardiomyocyte proliferation and cardiac regeneration [J]. *Cell*, 2018, 173(1): 104-116.
- [40] Zhou X, Chen X, Cai JJ, et al. Relaxin inhibits cardiac fibrosis and endothelial-mesenchymal transition via the Notch pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 4599-4611.
- [41] Wang D, Zhu H, Yang Q, et al. Effects of relaxin on cardiac fibrosis, apoptosis, and tachyarrhythmia in rats with myocardial infarction [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 348-355.
- [42] Formigli L, Perna AM, Meacci E, et al. Paracrine effects of transplanted myoblasts and relaxin on post-infarction heart remodelling [J]. *J Cell Mol Med*, 2007, 11(5): 1087-1100.
- (此文编辑 朱雯霞)