

- [65] Baldwin HE. Systemic therapy for rosacea[J]. *Skin Therapy Lett*, 2007, 12(2): 1-5, 9.
- [66] Bakar O, Demircay Z, Gurbuz O. Therapeutic potential of azithromycin in rosacea[J]. *Int J Dermatol*, 2004, 43(2): 151-154.
- [67] Akhyani M, Ehsani AH, Ghiasi M, et al. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of rosacea; a randomized open clinical trial[J]. *Int J Dermatol*, 2008, 47(3): 284-288.
- [68] Hoting E, Paul E, Plewig G. Treatment of rosacea with isotretinoin[J]. *Int J Dermatol*, 1986, 25(10): 660-663.
- [69] van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for rosacea; a bridged updated Cochrane systematic review including GRADE assessments[J]. *Br J Dermatol*, 2015, 173(3): 651-662.
- [70] Campolmi P, Bonan P, Cannarozzo G, et al. Intense pulsed light in the treatment of non-aesthetic facial and neck vascular lesions; report of 85 cases[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25(1): 68-73.
- [71] Mark KA, Sparacio RM, Voigt A, et al. Objective and quantitative improvement of rosacea-associated erythema after intense pulsed light treatment[J]. *Dermatol Surg*, 2003, 29(6): 600-604.
- [72] Jasim ZF, Woo WK, Handley JM. Long-pulsed (6-ms) pulsed dye laser treatment of rosacea-associated telangiectasia u-
- sing subpurpuric clinical threshold[J]. *Dermatol Surg*, 2004, 30(1): 37-40.
- [73] Bernstein EF, Kligman A. Rosacea treatment using the new-generation, high-energy, 595 nm, long pulse-duration pulsed-dye laser[J]. *Lasers Surg Med*, 2008, 40(4): 233-239.
- [74] Neuhaus IM, Zane LT, Tope WD. Comparative efficacy of nonpurpuragenic pulsed dye laser and intense pulsed light for erythematotelangiectatic rosacea[J]. *Dermatol Surg*, 2009, 35(6): 920-928.
- [75] Bonsall A, Rajpara S. A review of the quality of life following pulsed dye laser treatment for erythematotelangiectatic rosacea[J]. *J Cosmet Laser Ther*, 2016, 18(2): 86-90.
- [76] Weinkle AP, Doktor V, Emer J. Update on the management of rosacea[J]. *Plastic Surgical Nursing*, 2015, 35(4): 184-202.
- [77] Min S, Park SY, Yoon JY, et al. Fractional microneedling radiofrequency treatment for acne-related post-inflammatory erythema[J]. *Acta Derm Venereol*, 2016, 96(1): 87-91.
- [78] Roenigk RK. CO<sub>2</sub> laser vaporization for treatment of rhinophyma[J]. *Mayo Clin Proc*, 1987, 62(8): 676-680.

(收稿日期: 2016-09-01 修回日期: 2016-11-29)

• 综 述 • doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2017. 07. 038

## 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的研究进展

王 平<sup>1</sup>, 李学涵<sup>1</sup>综述, 陈 秀<sup>2△</sup>审校

(西南医科大学附属医院: 1. 神经内科; 2. 老年科, 四川泸州 646000)

[关键词] N-甲基-D-天冬氨酸受体; 边缘性脑炎; 卵巢畸胎瘤

[中图分类号] R512.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)07-0982-04

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N- methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎属免疫相关性脑炎, 是新近发现且日渐受到关注的边缘性脑炎(limbic encephalitis, LE)的一种, 目前其发病机制尚不明确, 可能为抗 NMDAR 抗体影响兴奋性谷氨酸信号转导所致, 临床表现复杂多变, 在血清和(或)脑脊液中检出抗 NMDAR 抗体则具备诊断价值。主要累及育龄期女性, 常伴有卵巢肿瘤, 免疫治疗有效, 预后一般较好。2005 年 Vitaliani 等<sup>[1]</sup>报道 4 例卵巢畸胎瘤(ovarian teratoma, OT)年青女性患者出现认知功能降低、记忆障碍、精神行为异常、意识水平改变及通气不足的一组临床表现, 推测也许是一种新型的肿瘤相关性 LE, 又称为“畸胎瘤相关性脑炎”。2007 年 Dalmau 等<sup>[2]</sup>研究发现临床表现类似(包括记忆缺失、行为异常、认知障碍和癫痫发作)的患者共同存在一种抗体为抗海马神经元胞膜(或称群神经纤维网抗原)表达的 NMDAR 抗体, 主要亚基为 NMDAR1/NMDAR2(NR1/NR2)二聚体, 并提出了肿瘤相关

性自身免疫性抗 NMDAR 脑炎的诊断。目前, 国际多中心 577 例的病例队列研究显示<sup>[3]</sup>, 除年轻女性外, 儿童、青少年、男性(约占 11%)也可累及, 大多数的男性患者未发现潜在的肿瘤, 约 50% 女性患者未伴有卵巢肿瘤。随着报道的增多及检查的深入, 此病越来越受到神经内科、精神科、肿瘤科的重视。因此, 本文就抗 NMDAR 脑炎发病机制、临床表现、辅助检查及治疗等进展进行综述。

### 1 流行病学

本病多累及年青女性患者, 常伴发肿瘤, 大多数为成熟 OT, 也有少部分为小细胞肺癌、纵隔畸胎瘤。发病率不详, 加利福尼亚脑炎项目发现, 抗 NMDAR 脑炎占脑炎患者的 4.2%, 这超过了任何特定的病毒导致脑炎患者的数量, 此病常发于 30 岁以下的患者<sup>[4]</sup>。在英国的一份前瞻性研究中显示, 脑炎患者中, 自身免疫相关性脑炎发病率仅次于急性播散性脑脊髓炎, 位居第 2<sup>[5]</sup>。在台湾最近的一份研究中显示, 不明原

因脑炎患者中,3.7%的患者抗 NMDAR 抗体阳性<sup>[6]</sup>。

## 2 发病机制

抗 NMDAR 脑炎发病机制迄今尚不清楚,倾向于认为与免疫介导的神经元功能失调有关。NMDAR 是一种离子型谷氨酸受体(GluRs)和阳离子通道,是由不同亚基构成的异四聚体,其组成亚基包括 NR1, NR2(NR2A、2B、2C、2D)和 NMDAR3(NR3A、NR3B)。NR1、NR2,是 NMDAR 的基本亚单位,是实现通道的功能所必需的<sup>[7]</sup>。NMDAR 是一种主要的兴奋性氨基酸受体,重要表达在海马、前扣带区和小脑的突触后膜上,具备多个不同变构调节位点,不仅受神经递质如 NMDA、谷氨酸的调控,还要受到突触电压的控制。NMDAR 的重要功能包含调理神经元存活,参与学习和记忆及介入突触传导等,其功能障碍与脑的异常发育、神经退行性改变、精神行为障碍等有关。

Dalmau<sup>[8]</sup>等研究发现 NMDAR 活化物可以降低精神行为异常症状,而 NMDAR 拮抗物则可诱发出精神症状,并可以加快精神分裂症患者的精神症状进展;并认为该病为免疫介导的神经元功能失调,在 LE 中陆续检测到富含亮氨酸胶质质失活蛋白 1(LGI 1)、 $\alpha$ -氨基-3-羧基-5-甲基-4-异恶唑基丙酸受体(AMPA)、 $\gamma$ -氨基丁酸 B 型受体(GABABR)是主要的自身抗原。

抗体介导 NMDAR 密度减少,导致 NMDAR 介导突触功能的降低,可使  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)能神经元活性下降,兴奋性谷氨酸途径去抑制,影响脑桥延髓呼吸中枢,从而导致呼吸功能障碍;脑干中枢模式发生器,导致精神症状,肌张力障碍等躯体症状;抗体还可以影响多巴胺能及胆碱能系统,引发自主神经功能紊乱。造成患者病情恶化的原因可能为:抗体介导的 NMDAR 进行性降低;而在抗体进一步缺失后,受体功能逐步恢复则可能促进患者的康复。

## 3 临床表现

**3.1 将抗 NMDAR 脑炎的临床表现为 5 个阶段<sup>[9]</sup>** (1)前驱期:可出现发热、头痛、头晕、神经性厌食、恶心、咳嗽、乏力等类似病毒感染症状。平均 5 d 后,通常不到 2 周,发展到精神症状期。(2)精神症状期:可出现情感障碍(如冷漠、抑郁、恐惧、焦虑、激惹、怪异行为或偏执),认知能力下降,精神分裂症样症状包括思维紊乱、妄想、幻觉及意识水平降低,失语。可出现短时记忆丧失,儿童则不主要表现为精神症状,而是痫性发作,最常见为全身强直阵挛发作,其次为复杂部分性发作,可伴发 Todd 瘫痪<sup>[10]</sup>。(3)无反应期:无动症状与激惹交替呈现,分离发作。如患者言语减少,对口头命令保持眼睛睁开,类似紧张症。怪异行为,不恰当的表情,矛盾的姿势,手足徐动症,回声现象及模拟现象。脑干反射都正常,但患者的眼睛往往不会自发躲避视觉威胁<sup>[10]</sup>。(4)运动过度期:多数患者可呈现自主神经功能失调、中枢性通气障碍和活动失调。多见于口面不自主活动,如唇舔或咀嚼,强制性的下颌关节伸开闭合,扮鬼脸。舞蹈样动作,肌肉阵挛和肌束颤动等。自主神经功能失调包括心律失常、高热大汗、呼吸频率改变、瞳孔散大、血压不平稳等。(5)逐步恢复期:随着意识恢复、呼吸好转及肌张力障碍逐步改善,患者认知功能开始好转。大多数患者逐渐康复,少数遗留残疾或死亡,但少数仍有复发的可能。抗 NMDAR 脑炎各期表现分期并没有绝对界限,一般儿童临床表现常遵循各期变化,而成人则不一定<sup>[6]</sup>。

**3.2 将抗 NMDAR 脑炎分为 3 型<sup>[11]</sup>** 1 型:经典型,病程小于 60 d,主要表现为紧张性精神症状或木僵状态,程度相对轻微,需要早期积极的免疫治疗。2 型:精神型,以精神行为异常症状为主,不表现为木僵或昏迷状态,此型对血浆置换或免疫疗法反应较好,可能留有后遗症。3 型:紧张型,病程大于或等于 60 d,主要以紧张性精神症状或木僵或昏迷,程度严重而持久,此型对治疗反应最差,甚至是积极的免疫疗法也疗效不佳。

**3.3 妊娠期抗 NMDAR 脑炎** 目前,国外学者已先后报道了 6 例抗 NMDAR 脑炎合并妊娠病例,患者均为年轻育龄女性,在怀孕期间出现抗 NMDAR 脑炎<sup>[12-15]</sup>。临床表现包括急性精神行为异常、意识水平改变、记忆减退等,脑脊液抗 NMDAR 抗体均为阳性,其中 3 例患者合并 OT。2 例患者早期终止妊娠,其余 4 例患者给予一线或二线免疫治疗后,病情有一定改善,并继续妊娠至最终产下健康婴儿,直至最后康复,1 例有复发迹象。检测 1 例婴儿血清、脑脊液的抗 NMDAR 抗体均为阴性,其母亲只有脑脊液抗体阳性,这可能解释了母体中的抗体为何未通过胎盘扩散至胎儿<sup>[12]</sup>。抗 NMDAR 脑炎合并妊娠的发病机制也不明确,检测患者脑脊液,抗 NMDAR 抗体均为强阳性,治疗后逐渐下降,分娩后完全消失。目前仍有待进一步明确:妊娠期抗 NMDAR 脑炎是否因胎盘或者胚胎激发类似免疫原信号或因其他免疫学调节机制所致<sup>[14]</sup>。这种疾病有可能在怀孕期间改善和产后复发的风险<sup>[15]</sup>。

## 4 抗 NMDAR 脑炎的辅助检查

**4.1 脑脊液和血清的抗 NMDAR 抗体检测** 脑脊液及外周血中可检测到抗 NMDAR 的抗体,具有特异性诊断价值。但患者的临床预后与血清和脑脊液抗体滴度变化的关系有待进一步随访研究。部分患者脑脊液中可见特异性寡克隆带。少数患者伴有癌胚抗原(CEA)、CA125 和甲胎蛋白(AFP)升高<sup>[16]</sup>。

**4.2 影像学检查** 头颅 MRI 表现不具特异性,50% 的患者显示液体衰减反转恢复(FLAIR)序列或 T<sub>2</sub> 序列信号增高,而这些病灶与其临床表现并不一定密切相关<sup>[17]</sup>。正电子发射断层扫描(PET)、单光子发射计算机断层扫描(SPECT)等可见海马、纹状体的各种异常信号,目前有学者认为 PET 对于抗 NMDAR 脑炎的检测价值优于 MRI<sup>[18]</sup>。在抗 NMDAR 脑炎急性患者中发现皮质代谢增高,常见为颞叶 F18 聚集<sup>[19]</sup>,少数患者中发现皮质代谢降低,这可能与疾病的不同阶段有关<sup>[9]</sup>。

**4.3 脑电图检查** 不具有特异性,可见额颞区的弥漫性慢波或者正常。抗 NMDAR 脑炎患者癫痫发作与运动障碍有时难以鉴别,有时需要视频脑电图检查以作鉴别。近来有研究发现: $\delta$  波活动基础上叠加的节律性  $\beta$  活动,被称为 extreme delta brush,可能是抗 NMDAR 脑炎的特异性脑电图改变,并提示预后不良<sup>[20]</sup>。

**4.4 其他** 超声及胸腹部、盆腔 CT 肿瘤筛查:女性患者最常见为 OT。脑组织活检:血管周围可发现少量淋巴细胞袖套样增生,神经元缺失及淋巴细胞浸润,小胶质细胞形成。

## 5 诊断与鉴别诊断

目前尚无统一诊断标准,对于年青女性患者、儿童,临床表现出不明缘由的记忆下降,急性精神行为异常,意识程度的降低,病情发作时需要考虑该病可能。尤其是对于伴有 OT 患者,更应高度警惕,在血清或脑脊液中找到抗 NMDAR 的抗体即可明确诊断。所有患者均应行潜在肿瘤的筛查,尤其是

OT。此病需与其他疾病鉴别,包括其他类型的 LE;病毒性、细菌性脑炎;代谢性、中毒性精神行为异常,自身免疫相关性疾病鉴别,必要时应行脑脊液检查进一步明确。抗 NMDAR 脑炎与其他自身免疫性疾病究竟是共存性疾病还是一个疾病的不同阶段,目前仍无统一论,有文献报道抗 NMDAR 脑炎患者同时存在多个自身抗体阳性<sup>[21]</sup>。

## 6 治疗与预后

尽管抗 NMDAR 脑炎临床表现复杂多样,患者病情可迅速进展,出现重度精神障碍和中枢性通气不足,甚至危及生命,但早期治疗常预后较好,目前尚无统一的免疫治疗方案。及时的肿瘤切除和免疫治疗,患者有望在 8~12 周后完全康复,不过有的需要 12 个月甚至更长时间。

一线免疫疗法为使用糖皮质激素、免疫球蛋白、血浆置换等。二线免疫疗法包括以美罗华或环磷酰胺的使用及肿瘤切除。Dalmau 等<sup>[8]</sup>报道倾向于丙种球蛋白( $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 连用 5 d)和甲基泼尼松龙( $1.0 \text{ g/d}$ , 连用 5 d)或血浆置换,儿童血浆置换应用较少,常常作为激素和丙种球蛋白无效的情况下使用。如经上述免疫治疗 10 d 后病情仍未改善,需考虑使用利妥昔单抗、环磷酰胺或二者合用。不合并肿瘤的患者对于一线或二线免疫疗法的反应常常没有合并肿瘤者疗效好。患者大致临床痊愈时,才停止治疗,这时通常伴随着脑脊液和血清抗体浓度减少,病情实质性的改善后,大多数患者不需要抗癫痫药物<sup>[22]</sup>。

20%~25% 的患者常发生复发,在无畸胎瘤的患者中更易发生,建议患者免疫抑制剂(硫唑嘌呤)使用至少 1 年后停止。标准化的免疫治疗方案和肿瘤的及时切除有助于患者病情恢复。抗 NMDAR 脑炎大多预后较好,约 75% 可彻底治愈,或仅遗留轻微残障,少部分患者可出现严重功能障碍,甚至死亡。急性抗 NMDAR 脑炎后,部分患者遗留轻度视觉功能障碍,视网膜没有明显结构异常,往往由于病变损伤大脑皮质引起<sup>[23]</sup>。即便痊愈的患者,仍建议至少 2 年 OT 的定期随访<sup>[9]</sup>。

## 7 展 望

抗 NMDAR 脑炎目前尚无标准动物模型,立体定向注射抗 NMDAR 患者脑脊液,出现老鼠的齿状回损害<sup>[24]</sup>。构建神经系统模型的微型平台,通过模拟 3D 培养技术,人体脑脊液微环境,血管网络系统,血脑屏障功能来实现,并且通过改变脑脊液成分来达到抗 NMDAR 脑炎的模型建立,有待进一步探索<sup>[25]</sup>。

## 参考文献

- [1] Vitaliani R, Mason W, Ances B, et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma[J]. *Ann Neurol*, 2005, 58(4): 594-604.
- [2] Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. *Ann Neurol*, 2007, 61(1): 25-36.
- [3] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 10(3): 172-181.
- [4] Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis

surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(7): 899-904.

- [5] Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(12): 835-844.
- [6] Lin JJ, Lin KL, Hsia SH, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in Taiwan: a comparison between children and adults[J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 50(6): 574-580.
- [7] Tachibana N, Kinoshita M, Saito Y, et al. Identification of the N-Methyl-D-aspartate receptor (NMDAR)-related epitope, NR2B, in the normal human ovary; implication for the pathogenesis of anti-NMDAR encephalitis[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2013, 230(1): 13-16.
- [8] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(1): 63-74.
- [9] Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan; long-term outcome without tumor removal[J]. *Neurol*, 2008, 70(7): 504-511.
- [10] Cohen AL, Wong-Kisiel LC. Case of a two-year-old boy with recurrent seizures, abnormal movements, and central hypoventilation[J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2014, 21(2): 114-118.
- [11] Desena AD, Greenberg BM, Graves D. Three phenotypes of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis in children: prevalence of symptoms and prognosis[J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 51(4): 542-549.
- [12] Kumar MA, Jain A, Dechant VE, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis during pregnancy[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(7): 884-887.
- [13] Mccarthy A, Dineen J, McKenna P, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis with associated catatonia during pregnancy[J]. *J Neurol*, 2012, 259(12): 2632-2635.
- [14] Ito Y, Abe T, Tomioka R, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis during pregnancy [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2010, 50(2): 103-107.
- [15] Magley J, Towner D, Taché V, et al. Pregnancy outcome in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 120(2 Pt 2): 480-483.
- [16] Höftberger R, Armangue T, Leypoldt F, et al. Clinical neuropathology practice guide 4-2013: post-herpes simplex encephalitis; N-methyl-D-aspartate receptor antibodies are part of the problem[J]. *Clin Neuropathol*, 2013, 32(4): 251-254.
- [17] Mann AP, Grebeniucova E, Lukas RV. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: diagnosis, optimal management, and challenges [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2014, 10(1): 17-23.

- [18] Chen B, Wang Y, Geng Y, et al. Marked improvement of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis by large-dose methylprednisolone and plasmapheresis therapy combined with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging; a case report [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(4):1167-1169.
- [19] Quartuccio N, Caobelli F, Evangelista L, et al. The role of PET/CT in the evaluation of patients affected by limbic encephalitis; a systematic review of the literature [J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 284(2015):44-48.
- [20] Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *Neurology*, 2012, 79(11):1094-1100.
- [21] Xu CL, Liu L, Zhao WQ, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with serum anti-thyroid antibodies and IgM antibodies against Epstein-Barr virus viral capsid antigen; a case report and one year follow-up [J]. *BMC*
- Neurol, 2011, 11(1):149-152.
- [22] Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children [J]. *J Child Neurol*, 2012, 27(11):1460-1469.
- [23] Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Mikolajczak J, et al. Visual dysfunction, but not retinal thinning, following anti-NMDA receptor [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016, 3(2):1210-1212.
- [24] Würdemann T, Kersten M, Tokay T, et al. Stereotactic injection of cerebrospinal fluid from anti-NMDA receptor encephalitis into rat dentate gyrus impairs NMDA receptor function [J]. *Brain Res*, 2016, 1633(8):10-18.
- [25] Yi Y, Park J, Lim J, et al. Central nervous system and its disease models on a chip [J]. *Trends Biotechnol*, 2015, 33(12):762-776.

(收稿日期:2016-08-02 修回日期:2016-11-30)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.07.039

## 利用干细胞进行心血管修复和再生的潜力与挑战

安琳<sup>1</sup>综述,魏兰<sup>2△</sup>,杨晓容<sup>3</sup>审校

(1. 陆军重庆军事代表局门诊部 400060; 2. 重庆市血液中心 400015; 3. 重庆市食品药品检验检测研究院 401121)

[关键词] 心血管疾病;心肌修复;胚胎干细胞;成体干细胞;间质干细胞;造血干细胞;内皮祖细胞

[中图分类号] R459.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)07-0985-03

随着人口逐渐老龄化,心血管疾病成为威胁人类健康的重要疾病,尽管有许多药物治疗心血管疾病,但其仍然是老年人的主要死因<sup>[1]</sup>。文献研究表明,超过 500 万慢性心力衰竭患者因得不到有效治疗而转为急性心肌梗死<sup>[2]</sup>。因此,探寻有效治疗心血管疾病的方法意义显著。心血管再生治疗方案的提出为心血管疾病的治疗提供了新方向,该方案主要通过修复或再生受损的心肌或(和)血管来重建或恢复心脏功能<sup>[3]</sup>。这种新兴治疗方案与传统以缓解症状为主的方案相比有巨大的优势。传统治疗方法能够有效治疗心脏病患者的急性病变并延长患者生命周期,但并不能完全治愈患者,而使其患上慢性心脏病的后遗症<sup>[4]</sup>。相反地,心血管再生方案利用患者特异性多能干细胞分化成心肌细胞来修复受损的心肌,避免了前面提及的医学问题,还能阻止或者逆转病情的发展<sup>[3]</sup>。研究证明,干细胞治疗对许多心脏病均是有效的,如缺血性心脏病<sup>[5]</sup>、心力衰竭<sup>[6]</sup>、动脉粥样硬化<sup>[7]</sup>、肺动脉高压等<sup>[8]</sup>。

干细胞具有分化成多种特异型细胞的潜能,按其来源分为胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)和成体干细胞(adult stem cells, ASCs),前者来自于胚胎而后者起源于成熟个体<sup>[9]</sup>。ASCs 可以分化成组织特异性干细胞和骨髓干细胞(bone marrow-derived stem cells, BMCs)。骨髓至少包含两种干细胞类型:造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)和间充质干细

胞(mesenchymal stem cells, MSCs),内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)在骨髓中也被发现<sup>[10]</sup>。本文对不同干细胞的特性及它们还原或修复心脏结构和功能再生的能力进行综述,以期为中心血管疾病的治疗提供理论依据和新思路。

### 1 ESCs

心脏干细胞治疗的目的是恢复或再生心肌。如何选择合适的干细胞来源,使其产生足够的具有心肌细胞的表型是非常有挑战性的。过去的十多年里,人们对干细胞的识别、衍生及特性描述方面有了飞速发展。在各种干细胞中,ESCs 由于其独特的性质而受到关注。ESCs 是从囊胚期胚胎的内皮细胞团分离出来的多能干细胞。这些细胞在培养过程中长时间处于未分化状态,但保持了分化成人类各种细胞(如心肌细胞)的潜能。人们对利用这些永生化的多能细胞治疗先天性和退行性疾病表现出极大的兴趣。从大量研究中认识了一些与心肌早期分化相关的信号分子,如过表达转录因子[如锌指蛋白(GATA4),同源盒基因(Nkx2-5)或肌细胞增强子 2C(MEF2C)]可以诱导人 ESCs 分化成心肌细胞,而抑制这些转录因子则能阻止细胞的形成<sup>[11]</sup>。其他一些因子如转化生长因子 $\beta$ 1(TGF $\beta$ 1)和成纤维细胞生长因子 2(FGF2),活性氧和二甲基亚砷也能影响这一分化过程<sup>[12-13]</sup>。

尽管在老鼠和人类模型中,已经成功地将 ESCs 分化成心