

- [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¹综述,魏兰^{2△},杨晓容³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^[1]。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^[2]。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^[3]。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^[4]。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^[3]。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^[5]、心力衰竭^[6]、动脉粥样硬化^[7]、肺动脉高压等^[8]。

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^[9]。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^[10]。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^[11]。其他一些因子如转化生长因子 β 1(TGF β 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^[12-13]。

尽管在老鼠和人类模型中,已经成功地将 ESCs 分化成心

肌细胞,但仍有一些棘手的问题使其不能应用于临床。(1)获得人类 ESCs 需要破坏人类早期胚胎,这严重违反伦理道德。(2)ESCs 源于胚胎,与患者的基因组不尽相同,因此在移植后存在免疫排斥反应的风险^[14]。(3)移植 ESCs 到老鼠体内只能产生少量的心肌细胞,在人类模型中数量更少^[15]。(4)体内移植人 ESCs 也可能导致畸胎瘤。尽管由 ESCs 引起的肿瘤恶性程度还不明确,但这一发现仍然令人担忧其临床应用的安全性^[16]。而使用人源诱导的多能干细胞(human inducible pluripotent stem cells, hiPSCs)能克服 ESCs 的这些局限性,而且不会涉及伦理道德问题。一些研究小组已经对比了人源胚胎干细胞(hESC)和 hiPSCs 及其分化后代。Laurent 等^[17]报道 hESC 和 hiPSCs 具有相似程度的基因不稳定性,因此,在评价它们在心血管修复和再生能力前需要作更深入的研究。此外,有报道显示 hESC 和 hiPSCs 分化成心肌细胞的能力不同^[18]。

2 ASCs

在临床上运用人源 ESCs 会有政治、种族和技术上的担忧。最近在 ASCs 方面的研究发现:其可能有希望替代 hESC 进行细胞水平的治疗^[3]。使用 ASCs 能够避免使用 hESC 产生的伦理道德和宗教争议。它们从分离出来就具有和患者相同的基因型,可以最小化免疫排斥反应^[19]。因此,要从细胞水平上修复或再生心血管使用 ASCs 似乎更合适。此前,一直认为心脏是一个缺乏自我更新能力的终末分化器官,然而最新证据表明,存在内源性心肌干细胞(cardiac stem cells, CSCs)能够分化出新的细胞和血管^[20]。事实上,只有少量的 CSCs(每 1 000 个心肌细胞中有 1 个)分布在心房、心室和心外膜中。在生理条件下, CSCs 处于失活状态并且脱离细胞周期,只有 2%~3% 处于激活分化状态来维持正常心肌功能。但是,在局部缺血或细胞损伤等生理或病理条件刺激下,大部分 CSCs 均能被激活并且分化成新的心肌或血管细胞^[21]。尽管已有实验证明在心肌梗死中,注入 CSCs 可以产生新的心肌细胞来取代坏死细胞^[20],但 CSCs 在自然状态下再生能力太弱,无法应用于临床,因而需要在体外进行扩增。只要得到有效刺激,使用这种来源于心肌的干细胞进行心肌细胞的修复和替换具有巨大优势。但是,如何从心肌样本中取得并分离 CSCs 是主要难题。另外, CSCs 增殖和分化成心肌细胞的分子机制还未被阐明。尽管有大量相关研究,但它们并没有在 CSCs 的识别、更新及再生能力方面达成共识。因此,在这些所有的限制条件被适当解决前,应用 CSCs 治疗心血管疾病仍有待继续研究。

3 MSCs

MSCs 是一类具有成纤维细胞特性的亚型细胞,具有分化成不同的中胚层细胞的潜能(如成骨细胞、脂肪细胞和心肌细胞)^[22]。在 1 例主要组织相容性复合体(MHC)错配的小鼠心脏移植模型中, MSCs 可以诱导免疫耐受和长时间的不排斥,这一免疫抑制效应是通过抑制树突状细胞成熟,抑制 T、B 和自然杀伤细胞功能等实现的^[23]。而移植的 MSCs 也可分泌旁分泌因子,从而调节免疫系统和炎症反应^[22]。这些独特性质使得 MSCs 能在组织修复和基因导入等病例中允许同种异体移植而无需免疫抑制药物,因此将会在免疫医学受到青睐。

MSCs 因其自我更新、增殖、分化能力,是一个理想的替代细胞来源。有研究表明,将人 MSCs 直接注入成年老鼠左心室能有效嫁接于心肌并分化成心肌细胞,并且与本体心肌细胞在形态学上无法区分^[24]。值得关注的是, MSCs 也能通过作邻居

近细胞的旁分泌来促进其生长和增殖。MSCs 能分泌不同的调控和营养因子(如生长因子,细胞因子、趋化因子),能进入循环系统到达受损原发灶,或者通过其再生和旁分泌功能参与伤口愈合过程中炎症反应^[25]。此外, MSCs 也有一些其他特性促进其临床应用,如扩张潜能,易于获得,体外传代时易感基因突变率低。

4 HSCs

HSCs 是成人造血的基础,能在生命周期内产生所有类型的血细胞。HSCs 在治疗白血病和血液相关遗传病方面具有显著的临床意义。HSCs 被认为是一种多能干细胞,能够分化成许多类型的细胞,包括心肌细胞和内皮细胞。HSCs 能够在骨髓和外周血中被分离出来,但循环系统的含量少于骨髓。在正常情况下,骨髓中休眠的 HSCs 水平是有限的(每 1 000 个骨髓细胞中含有 1 个)^[9]。在病理或生理条件的刺激下,这些干细胞能迅速增殖,并从骨髓区域转移到外周血循环,到达受损部位^[10]。鼠源祖细胞没有特异性的表面标志物,而人源 HSCs 表达 CD34 和 AC133 特异表面标志物,这些标志物能够帮助人们进行阳性筛选和分离。人的脐带血相对有丰富的 HSCs,此外,造血祖细胞也在人胚胎肝脏中被分离出来。有报道显示, HSCs 可通过骨髓依赖机制促进心肌细胞生成^[26]。利用 HSCs 进行心血管修复能满足干细胞移植的目的,即肌细胞生成和血管生成。但是,需解决 HSCs 不易获得和培养的问题,阐明调控其增殖和分化的分子机制^[9]。另外,特异性诱导 HSCs 分化成心肌细胞还必须避免肿瘤的发生。

5 EPCs

有研究报道, EPCs 及其派生物在心血管疾病方面具有治疗潜能, EPCs 能分化成内皮细胞并参与产后血管生成^[27]。EPCs 起源于骨髓,也存在于外周血和脐带血^[10]。在正常情况下,外周血和骨髓中 EPCs 的含量稀少,因此很难在体外扩增出足够的 EPCs 用于临床^[9]。有研究报道 EPCs 属于血管生成细胞,能在缺血或外源性细胞因子刺激下移动到缺血部位,参与修复和维持血管平衡,因为它们能替代并修复受损的内皮细胞^[28]。在心脏研究领域, EPCs 在心肌缺血或细胞因子的刺激下,能通过增加循环细胞的数量,到达受损部位并分化成新的心肌细胞^[29]。EPCs 具有循环、增殖和分化为成熟内皮细胞的能力,但是既没有成熟的内皮标志物,也不能形成内腔^[30]。

6 展望

利用干细胞进行心血管修复为临床治疗心血管疾病提供了新思路,然而在选择合适的干细胞进行心血管组织再生和功能修复中面临很多问题。以下问题必须纳入考虑:如何获得充足的干细胞;如何提高体外扩增效率;目标干细胞移植入人体的最佳实施方案;目标干细胞在人体内的分化效率和功能整合。基于前面所论述的限制,获得足够的 ESCs 是有挑战的。相比之下,分离 BMCs(如 HSCs、MSCs、EPCs)相对比较容易,因为它们既存在于外周血,也存在骨髓。

由于在体内直接分离获得的干细胞数量极其有限,因此,可将这些目标干细胞进行体外分离和纯化以促进其利用率。利用体外扩增,移植前必须确保所筛选的细胞具有心肌细胞性质,心肌细胞应该有自律性并表现出动作电位。早期心肌细胞可能会有不成熟的动作电位特性,但是随着培养时间的延长,其功能会逐渐成熟。人们曾经尝试过 3 种方法将干细胞导入心血管系统(静脉、冠状动脉和心肌)。将干细胞移植到心脏

可以通过冠状动脉或冠状窦路径,也可直接利用心内膜映射仪器直接将心肌细胞导入到心肌内部^[28]。此外,骨髓源性的细胞可以采用静脉注射,而将这些细胞靶向受损心肌可以采用特异性标志物。为了确定干细胞移植的最佳方案,非常有必要在心肌梗死的动物模型中比较这 3 种方法的优劣。部分临床试验表明,移植的干细胞可能无法完全取代心肌细胞的功能。改善心功能也可以通过其他方法,比如由移植细胞的旁分泌效应调控激活残余心肌的功能,或者增强内源性修复过程^[19]。由于干细胞分化而来的心肌细胞的结构和功能特性,以及它们整合到宿主组织的能力仍然有待研究。

综上所述,通过干细胞进行心血管修复和再生还有很长的一段路需要走,还有很多问题亟待解决:(1)确定这些细胞是否具有成熟心肌细胞的结构蛋白,如肌节、肌动蛋白(α -actin)、心肌钙蛋白、肌球蛋白重链、肌球蛋白轻链等。(2)还应研究这些细胞的离子通道和动作电位传播所涉及的电生理学。(3)为了确定干细胞移植能否恢复,维持或改善受损心肌功能,有必要评估一些临床指标,如心泵出功能、冠状血流量、心脏重塑等。当然,干细胞治疗的不良反应也需要被充分评估,从而更好地指导未来临床运用。

参考文献

[1] Roger VL. Heart disease and stroke statistics--2011 update; a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2014, 131(4): 29-322.

[2] Lauer MS. Advancing cardiovascular research[J]. *Chest*, 2012, 141(2): 500-505.

[3] Kovacic JC, Harvey RP, Dimmeler S. Cardiovascular regenerative medicine; digging in for the long haul[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 1(6): 628-633.

[4] Nadalginard B, Torella D, Ellison G. Cardiovascular regenerative medicine at the crossroads. Clinical trials of cellular therapy must now be based on reliable experimental data from animals with characteristics similar to human's[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2006, 59(11): 1175-1189.

[5] Cheng Y, Jiang S, Hu R, et al. Potential mechanism for endothelial progenitor cell therapy in acute myocardial infarction: activation of VEGF-PI3K/Akte-NOS pathway[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2013, 43(4): 395-401.

[6] Sánchez LA, Guerrerobeltrán CE, Corderoreyes AM, et al. Use of stem cells in heart failure treatment; where we stand and where we are going[J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2013, 9(4): 195-200.

[7] Liu J, Zhang Y, Hang P, et al. Progress in mesenchymal stem cells for treatment of atherosclerosis[J]. *Chin J Biotechnol*, 2013, 29(11): 1538-1547.

[8] Kankihorimoto S, Horimoto H, Mieno S, et al. Implantation of mesenchymal stem cells overexpressing endothelial nitric oxide synthase improves right ventricular impairments caused by pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2006, 114(1 Suppl): 181-185.

[9] Asahara T, Kalka C, Isner JM. Stem cell ther and gene transfer for regeneration[J]. *Gene Ther*, 2000, 7(2): 45-

457.

[10] Borlongan CV, Glover LE, Tajiri N, et al. The great migration of bone marrow-derived stem cells toward the ischemic brain; therapeutic implications for stroke and other neurological disorders[J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 95(2): 213-228.

[11] Skerjanc IS, Petropoulos H, Ridgeway AG, et al. Myocyte enhancer factor 2C and Nkx2-5 up-regulate each other's expression and initiate cardiomyogenesis in P19 cells[J]. *J Biol Inorg Chem*, 1999, 273(52): 34904-34910.

[12] Kawai T, Takahashi T, Esaki M, et al. Efficient cardiomyogenic differentiation of embryonic stem cell by fibroblast growth factor 2 and bone morphogenetic protein 2[J]. *Circ J*, 2004, 68(7): 691-702.

[13] Sauer H, Neukirchen W, Rahimi G, et al. Involvement of reactive oxygen species in cardiotrophin-1-induced proliferation of cardiomyocytes differentiated from murine embryonic stem cells[J]. *Exp Cell Res*, 2004, 294(2): 313-324.

[14] Murata M, Tohyama S, Fukuda K. Impacts of recent advances in cardiovascular regenerative medicine on clinical therapies and drug discovery[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 126(2): 109-118.

[15] Amit M, Carpenter MK, Inokuma MS, et al. Clonally derived human embryonic stem cell lines maintain pluripotency and proliferative potential for prolonged periods of culture[J]. *Dev Biol*, 2000, 227(2): 271-278.

[16] Chambers I, Smith A. Self-renewal of teratocarcinoma and embryonic stem cells[J]. *Oncogene*, 2004, 23(43): 7150-7160.

[17] Laurent LC, Ulitsky I, Slavin I, et al. Dynamic changes in the copy number of pluripotency and cell proliferation genes in human ESCs and iPSCs during reprogramming and time in culture[J]. *Cell Stem Cell*, 2011, 8(1): 106-118.

[18] Toivonen S, Ojala M, Hyysalo A, et al. Comparative analysis of targeted differentiation of human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) and human embryonic stem cells reveals variability associated with incomplete transgene silencing in retrovirally derived hiPSC lines[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2013, 2(2): 83-93.

[19] Leri A, Kajstura J, Anversa P, et al. Myocardial regeneration and stem cell repair[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2008, 33(3): 91-153.

[20] Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration[J]. *Cell*, 2003, 114(6): 763-776.

[21] Urbanek K, Anversa P. Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(18): 10440-10445.

[22] Fyfe JA, Schaeffer C, Kuck KH, et al. REVIEW: stem cell therapy in cardiovascular disorders[J]. *Cardiovasc Ther*, 2010, 28(6): e00-10.

医疗机构中药制剂价格在日均费用标准内,根据中药制剂生产成本和供求情况自主定价或调整价格。超过日均费用标准的医疗机构中药制剂,物价部门在全成本核算的基础上按照 15% 的加成率定价,建立中药饮片和医疗机构中药制剂价格联动机制。建议本市尽快将医疗机构中药制剂纳入各类医疗保险基金支付范围,价格调整后的中药制剂也应该纳入医疗保险报销目录。

3.3 加强医疗机构中药制剂能力建设 建议本市鼓励和支持三级中医医院建设功能完善的中药制剂室,在满足自身需要的同时承担区域内其他中医医疗机构的委托配制任务。同时,建议由市级卫生行政部门统筹协调、选点布局,结合各地区医疗机构的实际情况,在各地选择 1~2 家科研能力较强,基础设施设备较完善的制剂室,规划建成区域中药制剂中心,负责该区域各医疗机构的中药制剂的申报注册和生产,充分发挥现有制剂室的作用,优化资源配置,实现资源共享。

3.4 加强质量控制与不良反应监测 中药制剂的质量控制贯穿于中药制剂生产、流通、贮藏、使用等全过程,必须进行全方位的动态质量检测,以此来保证中药制剂质量的稳定性、安全性和有效性。医疗机构需要从建立完善的质量管理制度、强化质量监管意识、严格质量检测标准、优化设施设备建设、加强关键环节的过程监管、健全仓库管理方法及中药制剂室日常管理入手,规范中药制剂从生产到使用的全程质量控制,确保中药制剂的安全和疗效。医疗机构要建立中药制剂不良反应监测制度,并贯彻落实到位,加强中药制剂,特别是含有毒中药材制剂的不良反应监测,保障患者的安全和权益^[8]。

3.5 鼓励在专科建设中突出中药制剂的研发与应用 中医专科建设与院内中药制剂能力建设相辅相成。医院要加强中药制剂的人才队伍建设,充分调动临床医生、药剂人员等开发新品种的积极性,鼓励采用新剂型、新技术来促进中药特色疗法的开展^[9]。医院应制订完善的激励措施和考核机制,提升临床医生在诊疗过程中合理应用中药制剂的积极性和主动性。在专科建设中,医院要主动寻求发展重点和突破点,积极调研市场供应缺失品种,有针对性的开发系列优势病种处方,增强专科的核心竞争力;同时,加强优势制剂品种的深入挖掘和保护。

4 结 语

(上接第 987 页)

- [23] Popp FC, Eggenhofer E, Renner P, et al. Mesenchymal stem cells can induce long-term acceptance of solid organ allografts in synergy with low-dose mycophenolate[J]. *Transpl Immunol*, 2009, 20(2): 55-60.
- [24] Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, et al. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart[J]. *Circulation*, 2002, 105(1): 93-98.
- [25] Weil BR, Manukyan MC, Herrmann JL, et al. The immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells: implications for surgical disease[J]. *J Surg Res*, 2011, 167(1): 78-86.
- [26] Chapel A, Bertho JM, Bensedhoum M, et al. Mesenchymal stem cells home to injured tissues when co-infused with hematopoietic cells to treat a radiation-induced multi-organ failures syndrome[J]. *J Gene Med*, 2003, 5(12): 1028-

中药制剂作为中医药特色优势在临床上的实际体现,对深化医药卫生体制改革、提高人民健康水平、促进经济发展起着重要作用。虽然中药制剂发展面临一些困难和挑战,但是随着国家一系列政策措施的出台和新医改的深入推进,中药制剂发展将面临更多的空间和机遇。当前,以患者需求为导向,结合特色疗法,赋予个性化给药方案,确定新剂型,提供个体化配制服务及引进新技术,运用现代科技开展中药特色制剂研发,将会成为中药制剂在新机遇前华丽转身的重要途径^[10]。总之,医院需要转化职能,强化中药制剂的质量建设和安全建设,稳步推进中药制剂研发工作不断深入向前发展,促进中药制剂在深化医药卫生体制改革中发挥更大的作用。

参考文献

- [1] 李建芝. 中药制剂室质量管理的重要性与管理对策探讨[J]. *数理医药学杂志*, 2016, 29(6): 947-948.
- [2] 王朝飞. 中药制剂室质量管理的重要性及相关管理措施分析[J]. *中国卫生产业*, 2016, 13(8): 181-183.
- [3] 路遥, 刘文娜, 钟非. 医疗机构中药制剂临床试验质量管理模式初探[J]. *中医药管理杂志*, 2013(9): 922-924.
- [4] 卢楠. 基于医院中药制剂临床试验质量管理模式的研究[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2015(7): 1375-1376.
- [5] 梁纪强, 刘素玲. 浅谈医院中药制剂安全生产的质量管理[J]. *中医药管理杂志*, 2013(6): 609-610.
- [6] 金德新. 我院中药制剂管理存在问题及应对措施的探讨[J]. *贵阳中医学院学报*, 2013, 34(1): 274-275.
- [7] 邢佳振. 探讨中药制剂不良反应的监测分析结果和用药管理对策[J]. *世界中医药*, 2016, 11(5): 913-916.
- [8] 翟永松, 叶华, 王满元, 等. 含毒性药材中药制剂的风险管理[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(16): 347-350.
- [9] 黄莹, 王媛. 中药制剂临床不良反应分析及药房管理方法探讨[J]. *临床合理用药*, 2016, 9(6): 123-124.
- [10] 张晓萌. 医院中药制剂研发思路与组织管理[J]. *中国中医药信息杂志*, 2013, 20(7): 8-9.

(收稿日期: 2016-08-06 修回日期: 2016-11-04)

1038.

- [27] Xu JY, Lee YK, Wang Y, et al. Therapeutic application of endothelial progenitor cells for treatment of cardiovascular diseases[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2014, 9(5): 401-414.
- [28] Abbott JD, Giordano FJ. Stem cells and cardiovascular disease[J]. *J Nucl Cardiol*, 2003, 10(4): 403-412.
- [29] Shintani S, Murohara T, Ikeda H, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2001, 103(23): 2776-2779.
- [30] Wang XX, Zhang FR, Shang YP, et al. Transplantation of autologous endothelial progenitor cells may be beneficial in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pilot randomized controlled trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(14): 1566-1571.

(收稿日期: 2016-07-18 修回日期: 2016-11-16)