谈勇,占贞贞. 炎症反应在心肌再生中的作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(11): 128-132.
Tan Y, Zhan ZZ. The roles of inflammation in myocardial regeneration [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(11): 128-132.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.11.021

炎症反应在心肌再生中的作用

谈　勇,占贞贞*

(同济大学附属东方医院,上海　200120)

【摘要】 目前因为心血管疾病而死的人数占所有患病死亡人数的 30%以上。在这些患者中,急性心肌梗死通常是第一表现,可能进一步发展为心力衰竭。而人的心脏表现出低再生能力,导致了心肌细胞的不可逆损失和持久性的组织瘢痕,这必然带来严重的病理后遗症,我们迫切需要新的治疗方法,实现心肌再生。该文主要概述心肌再生这十几年的研究情况及炎症反应在其中的作用,为实现人体心肌再生提供方向。

【关键词】 心肌再生;炎症反应;巨噬细胞
【中图分类号】R-33　【文献标识码】A　【文章编号】1671-7856(2020) 11-0128-05

The roles of inflammation in myocardial regeneration

TAN Yong, ZHAN Zhenzhen*
(Dongfang Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200120, China)

【Abstract】 Cardiovascular disease currently accounts for more than 30% of all deaths. In patients with cardiovascular disease, acute myocardial infarction is usually the first manifestation and may progress to heart failure. In addition, the human heart has low regeneration ability, which causes the irreversible loss of myocardial cells and persistent tissue scars. This inevitably causes serious pathological sequelae. New treatments for myocardial regeneration are urgently required. This article summarizes recent research, including the role of inflammatory responses, in myocardial regeneration and provides direction towards the realization of human myocardial regeneration.

【Keywords】 myocardial regeneration; inflammation; macrophage

心肌再生是心肌受到不可逆损伤时,以心脏中已存在的心肌细胞大量增殖和冠状血管重建为主要特征,心脏自主神经[1]以及细胞外基质共同辅助协调,使得心脏结构与功能恢复正常的再生过程(自发的心肌再生仅限于心肌细胞仍处于分裂周期的情况下)。而急性炎症是心肌受损时的重要生理病理反应,对促进心肌再生具有重要作用。

1　哺乳动物心肌再生面临巨大挑战

1.1　某些鱼类与两栖动物心脏可以再生

研究者们从低等动物出发,由硬骨鱼类(如斑马鱼)中脊髓、视网膜和鱼鳍可以再生,思索到心肌是否也可以同样再生,于是利用斑马鱼制作心尖切除模型,结果显示,术后约两个月,心室切除约 20%的斑马鱼心脏完全再生,其心脏形态和功能与 sham 组斑马鱼对比无明显差别[2]。通过此次研究,研究者将目光移到两栖动物,发现某些两栖动物心脏受损后,也可以进行心肌的完全再生[3]。

某些鱼类和两栖动物(如蝾螈)在整个一生中都具有着强大的心脏再生潜能,但成年哺乳动物却并非如此,许多研究表明,成年哺乳动物心脏也具有一定的可测量的心肌细胞更新能力,但是并不足

[基金项目]国家重点研发计划(2019YFA0801502)。
[作者简介]谈勇(1997—),男,硕士研究生,研究方向:炎症免疫。E-mail:17318531850@163.com
[通信作者]占贞贞(1980—),女,研究员,博士生导师,研究方向:炎症免疫。E-mail:zhanzz@tongji.edu.cn

以使得心脏严重损伤时恢复其收缩功能[4]。由于成年斑马鱼心脏与未成熟哺乳动物有着许多相似性,研究者们做出大胆的假设,即新生的哺乳动物心脏可能具有心肌再生的潜能,他们对一日龄小鼠制作心尖切除模型,切除了小鼠的左心尖(约占心室心肌的 15%),发现手术后约三周其心脏正常形态恢复,术后两个月进行超声心动检查,确认新形成的心尖具有正常的心肌收缩能力,与 sham 组比较,无明显差别,说明可以完全再生[5]。而 7 日龄小鼠心尖切除后无法再生,转为纤维化,形成瘢痕。研究者们对这种情况进一步进行了研究。

1.2　新生小鼠心肌细胞可以增殖,实现心肌再生

为了确定再生的心尖是否含有新形成的心肌细胞,研究者们使用了 5-溴-2-脱氧尿苷(BrdU)进行检测,发现再生的心尖中存在 BrdU 阳性心肌细胞,而相比于 sham 组,BrdU 阳性心肌细胞在再生区域先端和边缘区数量较多,这充分说明了新生小鼠心肌再生过程伴随着心肌细胞的增殖。心肌细胞增殖的来源众说纷纭,并没有一个成熟的结论,之前研究者一直认为心肌再生主要与心脏常驻干细胞分化增殖有关,有证据表明哺乳动物心肌中存在特定数量的干细胞或祖细胞[6],定位于特定的微环境,这些心肌干细胞被认为具有自我更新的潜能和免疫调节的关键特性,并且它们被假定在正常条件下以及在病理状态下有助于心肌细胞的复制和替换[7]。Porrello 他们利用遗传命运映射方法来追踪再生心尖心肌细胞起源的谱系,发现 sham 组和实验组的心肌细胞都来源于同一个心脏谱系,这说明再生过程中增殖的心肌细胞主要来源于先前已存在的细胞。同时也发现 7 d 大的小鼠不再具备再生能力是因为心肌细胞一周内会变成双核并且退出细胞周期,这与之前的研究结果相一致[8]。此外,在哺乳动物中,心脏神经支配也被证明对新生儿心肌再生至关重要,新生儿心肌细胞对损伤的反应性增殖可通过对心肌的自主神经(如迷走神经和交感神经)来介导。不仅如此,许多细胞外基质蛋白也可以促进心肌细胞的增殖,诱导心肌再生[9]。

这些研究发现了新生小鼠心脏与鱼类和两栖动物一样,具有再生潜能但一周内会丧失这种再生潜力,而失去这种能力的原因主要与心肌细胞不再具有增殖潜力有关。因此自发心肌再生是先前已存在的心肌细胞的补偿性增殖介导的,而不是内源性的心脏干细胞,且心脏神经与细胞外基质也对心肌再生发挥作用。

2　炎症反应在心肌再生领域具有重要作用

2.1　炎症反应参与心肌损伤后心肌再生

对非再生模型与再生模型进行比较,研究者发现巨噬细胞和嗜中性粒细胞数量存在差异[10],再生动物模型募集到受损心肌中的嗜中性粒细胞数量较少,这可能导致促炎性细胞因子产生减少,以及降低因为嗜中性粒细胞活性引起的组织损伤[11]。非再生动物模型中巨噬细胞募集较少,可能会导致嗜中性粒细胞清除不充分从而导致基质降解增强,胶原蛋白沉积延迟以及对心脏破裂的敏感性增加[12],而且嗜中性粒细胞保留与过度的纤维化反应有关[13]。

2.2　心脏受损后急性炎症反应可以促进心肌再生

研究者对损伤后急性炎症反应的作用进行了研究。通过对斑马鱼尾鳍再生的观察,发现在损伤后炎症阶段免疫细胞发挥着重要作用,可以清除凋亡小体和小细胞碎片,有效解决炎症并促进组织重塑和再生长[14]。之后对成年斑马鱼制作心肌受损模型,发现在抑制炎症反应之后,会严重损害心肌细胞的分裂活性和再生过程[15],这说明炎症反应是斑马鱼受损心肌再生过程中所必需的。而成年哺乳动物中,急性炎症反应通常被认为会促进心脏瘢痕的形成而对心肌再生产生负面影响,新生哺乳动物中产生的现象却并非如此[5]。通过对 1 日龄小鼠的实验,单独进行急性炎症刺激后,会促进心肌细胞增殖,并且乳鼠心脏损伤后进行免疫抑制,其心肌再生过程被终止。这说明急性炎症刺激了乳鼠心脏的再生反应[16]。

2.3　心肌再生模型中的急性炎症反应过程

研究者大致厘清了心脏损伤后免疫反应作用过程,在时间上大致分为促炎期和消炎/修复期[10]。

促炎期:坏死细胞会释放相关成分,触发无菌炎症,这些成分包括损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)、蛋白酶、水解酶和线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)。DAMP 可以直接激活监视细胞(组织巨噬细胞、单核细胞和嗜中性粒细胞)以及常驻细胞(内皮细胞、成纤维细胞和心肌细胞)上的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)[16-19]。蛋白酶,水解酶和活性氧激活补体系统以及炎症小体,并降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)[16-19],从而进一步

传播炎症反应[20]。组织巨噬细胞被 DAMP 活化,通过分泌细胞因子来募集单核细胞和嗜中性粒细胞,浸润的单核细胞和嗜中性粒细胞通过吞噬作用清除细胞碎片,这有助于终止最初的损伤;内皮细胞被 DAMP 活化以促进细胞粘附和通透性,并重塑 ECM。

消炎/修复期:伤口清除后,成纤维细胞会分泌 ECM,防止损伤的心脏破裂。T 细胞会分化为调节性 T 细胞(regulatory cells, Tregs),分泌抗炎性细胞因子(线粒体蛋白等),而 M2 巨噬细胞会扩张并占据受损区域,逐渐清除嗜中性粒细胞,这些都降低了炎症反应[21]。

2.4 免疫细胞在心肌再生中的作用

心脏损伤后的炎症主要由坏死细胞释放的分子触发,并且被编程为在清除细胞碎片后得以解决。此过程在再生模型和非再生模型中均发生,但是可以观察到其中存在的深刻差异,前者导致疤痕消退和组织补充,后者导致疤痕成熟和组织重构。这些差异至少部分归因于再生和非再生模型中心脏驻留细胞和募集的免疫细胞的差异反应。因此有必要深入讨论研究免疫细胞在心肌再生中的作用。

巨噬细胞分泌多种细胞因子和营养介质,例如白细胞介素 10,成纤维细胞生长因子 1 和胰岛素样生长因子 1[22]。而巨噬细胞吞噬凋亡细胞,有利于炎症的解决。摄入凋亡细胞后,巨噬细胞分泌抗炎性细胞因子,从而减弱组织的炎性损伤[23]。此外,巨噬细胞也介导细胞外基质,促进成纤维细胞活化、细胞外基质降解和基质金属蛋白酶活性的改变。巨噬细胞还与骨骼肌再生有关,其机制较为复杂,包括清除死亡细胞,分泌修复细胞因子(如胰岛素样生长因子 1),以及与骨骼干细胞的相互作用[24]。研究者发现乳鼠心脏损伤后的心肌再生和心血管生成与巨噬细胞有关,巨噬细胞耗尽之后,乳鼠无法再生心肌并形成纤维化瘢痕,导致心脏功能下降[25]。因此,巨噬细胞在组织再生中起着关键作用。目前,巨噬细胞被认为促进心肌再生的一大机制是促进心血管生成(通过旁分泌作用分泌一系列细胞因子促进血管生成[26]),其次,据报道巨噬细胞可以转分化为内皮样细胞或内皮祖细胞,这可能也是巨噬细胞促进血管生成的关键[27]。巨噬细胞种类不同,也决定了是否能够促进心肌再生。新生儿心脏对损伤的反应为扩大其常驻的修复性心脏巨噬细胞群,而成人心脏募集 $CCR2^+$ 促炎性单核细胞和单核细胞衍生的巨噬细胞,这种差异的后果是再生与修复[11]。近来发现,信号传导及转录激活蛋白 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)/白介素 6(interleukin- 6, IL-6)通路在成年斑马鱼[28]和乳鼠心脏[29]中介导损伤诱导的心肌细胞增殖和心肌再生,而单核细胞和巨噬细胞是 IL-6 及其衍生物的丰富来源[30],这也侧面证明了巨噬细胞在心肌再生过程中的重要作用。最新的报道证明,巨噬细胞可通过分泌抑癌蛋白 M(OSM, oncostatin M)直接促进心肌细胞的增殖[31]。

嗜中性粒细胞在心肌再生过程中也存在着相当大的影响。心肌受损后,会导致嗜中性粒细胞迅速向损伤区域募集,并在损伤区释放特定的警告素--S100A8 和 S100A9。这些物质会与 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)结合,引发炎症小体并促进白介素 1(interleukin- 1, IL-1)分泌。释放的 IL1 与其在骨髓中的造血干或祖细胞上的受体相互作用,能够刺激粒细胞形成。通过遗传或药理学措施破坏 S100A8/A9 及其下游信号级联能够抑制诱导的粒细胞生成,进而改善心脏功能[32]。由此看来,嗜中性粒细胞在心肌再生过程中主要起着负面的影响,但嗜中性粒细胞也有有益的一面,它可以通过分泌过氧化物酶抑制损伤过程中的过氧化氢的爆发,在炎症消退中起到积极作用[33]。因此,我们要充分考虑嗜中性粒细胞在心肌再生中的作用。据报道,T 细胞也在心肌再生中发挥作用。调节性 T 细胞(Treg)可直接促进损伤后血管[34]和心肌[35]的增殖与再生。特异性耗竭 $CD4^+$ T 细胞也可以促进心肌再生[36]。

2.5 心脏疾病的干细胞治疗

近几十年来,干细胞技术的出现给几乎所有人类疾病带来了巨大的希望,最重要的是非传染性疾病,这种疾病的特征就是器官功能障碍和退化。而在非传染疾病中,心血管疾病无疑是干细胞的治疗方法最有吸引力的目标,从仅仅改善心脏微环境,到部分再生和补偿失去的功能性组织,以及完全制造出替代心脏,这三大阶段,是我们对新技术的期许。

由于骨骼肌和心肌组织在胚胎和形态学上的共性,骨骼肌成肌细胞成为心肌再生早期有吸引力的研究目标之一。人们开始了几项临床试验来验证它们的功效,尽管最初报道移植有骨骼肌成肌细

胞的患者的心脏参数有所改善,但之后许多患者发生了室性心律失常[37],因此骨骼肌成肌细胞在干细胞治疗方面的应用被人们放弃。表达 c-kit 的心脏祖细胞也被研究,因为它们在发育、新生期甚至在成人心脏中具有心肌分化潜能,但它们在心肌再生中所发挥的作用存在很大争议。近来有研究者提出,即使在新生儿时期,c-kit 阳性细胞也不能促进心肌生成[38]。目前的共识是,心脏祖细胞在成人心脏中的作用(如果有的话)仅限于维持心脏组织内环境稳定,其在损伤情况下的心肌生成潜能并不存在[39-40]。相比而言,多能干细胞治疗具有更广泛的治疗潜力,且在临床试验也有一定的成效[41],但需要更详细的了解其潜能和风险。所以,目前而言,干细胞治疗方面仍有许多的未知,c-kit 阳性细胞是否还有潜在的作用? 是否存在真正的心脏干细胞? 多能干细胞衍生的心脏祖细胞在临床治疗方面如何有效规避掉移植引起的免疫抑制以及相关的并发症的风险?

目前 Vagnozzi 等[42]指出,急性炎症反应是心脏干细胞治疗的基础,它可以改变心脏成纤维细胞的活性,减少边界区 ECM 的含量,并增强受伤部位的机械性能。因此,心脏干细胞治疗的优势是基于急性炎症的伤口愈合反应,可以使心脏受损区域恢复活力,但还是无法促进心肌细胞生成。

3　未来的方向

为什么出生后的小鼠很快失去心肌再生能力? 心肌细胞增殖的潜力因为什么机制的消失而消失? 通过低氧[43]和降低负荷[44]等以模拟胎儿时期的环境是否有效促进心肌再生? 小鼠与人体心脏心肌细胞的数量级不同是否也成为了阻碍人体心肌再生的关键? 何种炎症反应机制能有益于心肌细胞的再生? 嗜中性粒细胞与巨噬细胞又在心肌再生中扮演了什么样的角色? 至今为止,尚无明确研究说明心肌再生过程中心肌细胞如何增殖以及瘢痕如何消退。而且,急性炎症对于心肌再生过程是起促进作用的,但是演变为炎症微环境就会使得心肌细胞丢失增加,形成大范围的纤维化,这种再生过程中及时解决和抑制炎症的能力至关重要。但是目前对于这种无瘢痕再生炎症反应的精确的时空调节仍旧不清楚。

通过增强心肌细胞的增殖来促进心肌更新以及干细胞治疗是目前实现人体心肌再生的可行的策略,而炎症反应对二者均具有相当重要的作用,我们有理由相信,当彻底厘清炎症反应一系列的机制时,将会在实现人体心肌再生领域迈出关键的一步。

参考文献:

[1] White IA, Gordon J, Balkan W, et al. Sympathetic reinnervation is required for mammalian cardiac regeneration [J]. Circ Res, 2015, 117(12): 990-994.

[2] Poss KD, Wilson LG, Keating MT. Heart regeneration in zebrafish [J]. Science, 2002, 298(5601): 2188-2190.

[3] Oberpriller JO, Oberpriller JC, Matz DG, et al. Stimulation of proliferative events in the adult amphibian cardiac myocyte [J]. Ann N Y Acad Sci, 1995, 752: 30-46.

[4] Bergmann O, Zdunek S, Felker A, et al. Dynamics of cell generation and turnover in the human heart [J]. Cell, 2015, 161(7): 1566-1575.

[5] Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, et al. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart [J]. Science, 2011, 331(6020): 1078-1080.

[6] Hierlihy AM, Seale P, Lobe CG, et al. The post-natal heart contains a myocardial stem cell population [J]. FEBS Lett, 2002, 530(1-3): 239-243.

[7] Buja LM. Cardiac repair and the putative role of stem cells [J]. J Mol Cell Cardiol, 2019, 128: 96-104.

[8] Li F, Wang X, Capasso JM, et al. Rapid transition of cardiac myocytes from hyperplasia to hypertrophy during postnatal development [J]. J Mol Cell Cardiol, 1996, 28(8): 1737-1746.

[9] Sadek H, Olson EN. Toward the goal of human heart regeneration [J]. Cell Stem Cell, 2020, 26(1): 7-16.

[10] Lai SL, Marín-Juez R, Stainier DYR. Immune responses in cardiac repair and regeneration: a comparative point of view [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(7): 1365-1380.

[11] Lavine KJ, Epelman S, Uchida K, et al. Distinct macrophage lineages contribute to disparate patterns of cardiac recovery and remodeling in the neonatal and adult heart [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(45): 16029-16034.

[12] Lörchner H, Pöling J, Gajawada P, et al. Myocardial healing requires Reg3β-dependent accumulation of macrophages in the ischemic heart [J]. Nat Med, 2015, 21(4): 353-362.

[13] Lai SL, Marín-Juez R, Moura PL, et al. Reciprocal analyses in zebrafish and medaka reveal that harnessing the immune response promotes cardiac regeneration [J]. Elife, 2017, 6: e25605.

[14] Li L, Yan B, Shi YQ, et al. Live imaging reveals differing roles of macrophages and neutrophils during zebrafish tail fin regeneration [J]. J Biol Chem, 2012, 287(30): 25353-25360.

[15] de Preux Charles AS, Bise T, et al. Distinct effects of inflammation on preconditioning and regeneration of the adult zebrafish heart [J]. Open Biol, 2016, 6(7): 160102.

[16] Han C, Nie Y, Lian H, et al. Acute inflammation stimulates a

regenerative response in the neonatal mouse heart [J]. Cell Res, 2015, 25(10): 1137-1151.

[17] Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger [J]. J Leukoc Biol, 2007, 81(1): 1-5.

[18] Timmers L, Pasterkamp G, de Hoog VC, et al. The innate immune response in reperfused myocardium [J]. Cardiovasc Res, 2012, 94(2): 276-283.

[19] Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, et al. Alarmins: awaiting a clinical response [J]. J Clin Invest, 2012, 122(8): 2711-2729.

[20] Kono H, Rock KL. How dying cells alert the immune system to danger [J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(4): 279-289.

[21] Frangogiannis NG. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair [J]. Circ Res, 2012, 110(1): 159-173.

[22] Trial J, Rossen RD, Rubio J, et al. Inflammation and ischemia: macrophages activated by fibronectin fragments enhance the survival of injured cardiac myocytes [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2004, 229(6): 538-545.

[23] Das A, Sinha M, Datta S, et al. Monocyte and macrophage plasticity in tissue repair and regeneration [J]. Am J Pathol, 2015, 185(10): 2596-2606.

[24] Lemos DR, Babaeijandaghi F, Low M, et al. Nilotinib reduces muscle fibrosis in chronic muscle injury by promoting TNF-mediated apoptosis of fibro/adipogenic progenitors [J]. Nat Med, 2015, 21(7): 786-794.

[25] Aurora AB, Porrello ER, Tan W, et al. Macrophages are required for neonatal heart regeneration [J]. J Clin Invest, 2014, 124(3): 1382-1392.

[26] Sunderkötter C, Steinbrink K, Goebeler M, et al. Macrophages and angiogenesis [J]. J Leukoc Biol, 1994, 55(3): 410-422.

[27] Zordan P, Rigamonti E, Freudenberg K, et al. Macrophages commit postnatal endothelium-derived progenitors to angiogenesis and restrict endothelial to mesenchymal transition during muscle regeneration [J]. Cell Death Dis, 2014, 5(1): e1031.

[28] Huang WC, Yang CC, Chen IH, et al. Treatment of glucocorticoids inhibited early immune responses and impaired cardiac repair in adult zebrafish [J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66613.

[29] Konfino T, Landa N, Ben-Mordechai T, et al. The type of injury dictates the mode of repair in neonatal and adult heart [J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(1): e001320.

[30] Adutler-Lieber S, Ben-Mordechai T, Naftali-Shani N, et al. Human macrophage regulation via interaction with cardiac adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2013, 18(1): 78-86.

[31] Li Y, Feng J, Song S, Li H, et al. gp130 controls cardiomyocyte proliferation and heart regeneration [J]. Circulation, 2020, 142(10): 967-982.

[32] Leung OM, Li J, Li X, et al. Regulatory T cells promote apelin-mediated sprouting angiogenesis in type 2 diabetes [J]. Cell Rep, 2018, 24(6): 1610-1626.

[33] Li J, Yang KY, Tam RCY, et al. Regulatory T-cells regulate neonatal heart regeneration by potentiating cardiomyocyte proliferation in a paracrine manner [J]. Theranostics, 2019, 9(15): 4324-4341.

[34] Li J, Liang C, Yang KY, et al. Specific ablation of $CD4^+$ T cells promotes heart regeneration in juvenile mice [J]. Theranostics, 2020, 10(18): 8018-8035.

[35] Sreejit G, Abdel-Latif A, Athmanathan B, et al. Neutrophil-derived S100A8/A9 amplify granulopoiesis after myocardial infarction [J]. Circulation, 2020, 141(13): 1080-1094.

[36] Pase L, Layton JE, Wittmann C, et al. Neutrophil-delivered myeloperoxidase dampens the hydrogen peroxide burst after tissue wounding in zebrafish [J]. Curr Biol, 2012, 22(19): 1818-1824.

[37] Ince H, Petzsch M, Rehders TC, et al. Transcatheter transplantation of autologous skeletal myoblasts in postinfarction patients with severe left ventricular dysfunction [J]. J Endovasc Ther, 2004, 11(6): 695-704.

[38] Elhelaly WM, Cardoso AC, Pereira AHM, et al. c-kit cells do not significantly contribute to cardiomyogenesis during neonatal heart regeneration [J]. Circulation, 2019, 139(4): 559-561.

[39] van Berlo JH, Kanisicak O, Maillet M, et al. c-kit^+ cells minimally contribute cardiomyocytes to the heart [J]. Nature, 2014, 509(7500): 337-341.

[40] Tzahor E, Poss KD. Cardiac regeneration strategies: Staying young at heart [J]. Science, 2017, 356(6342): 1035-1039.

[41] Menasché P, Vanneaux V, Hagège A, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors for severe heart failure treatment: first clinical case report [J]. Eur Heart J, 2015, 36(30): 2011-2017.

[42] Vagnozzi RJ, Maillet M, Sargent MA, et al. An acute immune response underlies the benefit of cardiac stem cell therapy [J]. Nature, 2020, 577(7790): 405-409.

[43] Nakada Y, Canseco DC, Thet S, et al. Hypoxia induces heart regeneration in adult mice [J]. Nature, 2017, 541(7636): 222-227.

[44] Canseco DC, Kimura W, Garg S, et al. Human ventricular unloading induces cardiomyocyte proliferation [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(9): 892-900.

〔收稿日期〕2020-04-02