

University of Groningen

The effect of angiotensin (1-7) on bone marrow stem cells

Qian, Cheng

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2008

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Qian, C. (2008). *The effect of angiotensin (1-7) on bone marrow stem cells: adjunctive pharmacological therapy for cell transplantation in heart failure*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

中文摘要

在西方国家, 心肌梗塞以及梗塞后的心肌细胞的减少和心肌供血量不足造成的慢性心力衰竭是导致死亡的主要原因。目前对心肌梗塞治疗的手段主要集中在缩短缺血时间, 恢复冠脉血流, 防止心室重新塑型和心衰的发生。传统药物治疗并没有降低心衰的死亡率, 而血管化介入治疗有再狭窄的风险。利用干细胞再生心肌和血管显示了良好的治疗前景。已证明多种心血管药物包括他汀类药物, 促红细胞生成素, 血管紧张素拮抗剂有刺激骨髓干细胞诱导血管生成的良好作用。因此, 适当的药物干扰和干细胞治疗相结合能产生协同作用, 从而提高治疗心衰的效果。对这一领域的深入研究已经取得了可喜的成绩。

血管紧张素 1-7 是含有 7 个氨基酸的内源性荷尔蒙。它具有拮抗血管紧张素 II 产生的对心脏有害的作用并能刺激骨髓造血干细胞的生成。我们的前期实验证明血管紧张素 1-7 能显著地提高心肌梗塞后心脏的功能, 此外, 它还能提高血管内皮功能, 减少血管再狭窄。综上所述, 可以想象血管紧张素 1-7 有可能会促进骨髓干细胞对破损心脏的修复。

为了证明这一假设, 在本论文集的第二章里, 我们做了大量的体外和体内实验。首先我们的结果显示血管紧张素 1-7 能有效地提高骨髓干细胞向血管内皮祖细胞的分化。而这一作用能被其特有受体-Mas 阻断剂所阻断。随后, 我们利用 Mas 受体基因敲除的骨髓细胞再次重复证明前一实验的结果。说明血管紧张素 1-7 对骨髓干细胞的激动作用至少部分是通过 Mas 受体来实现的。用血管紧张素 1-7 治疗的小鼠心梗模型心功能明显提高。此外, 我们发现血管紧张素 1-7 显著提高了 c-kit 阳性干细胞和 VEGF (血管内皮生长因子) 阳性细胞在心肌中的数量。因此, 在这一章节中我们证明了血管紧张素 1-7 的心脏保护作用至少部分是通过促进骨髓干细胞和心肌干细胞来达到的。

在第三章和第四章中, 我们探讨了骨髓血管内皮祖细胞的治疗潜力。首先, 我们建立了给大鼠从冠状动脉灌输干细胞的模型。应用该方法能达到细胞治疗所需的均匀高密度的要求。在第四章中, 为了更好地检测体外培养的骨髓干细胞的治疗潜力, 也是为了避免产生血管紧张素 1-7 对内源性骨髓细胞的激动作用, 我们采用体外用血管紧张素 1-7 预刺激骨髓干细胞后, 再回输给心肌梗塞的大鼠。为了追踪回输的干细胞, 我们应用具有人类碱性磷酸酶转基因的大鼠的骨髓作为细胞源。该实验结果证明: 骨髓血管内皮祖细胞移植能显著提高心梗后心肌的功能, 增加毛细血管密度, 有效地防止

心肌肥大和心力衰竭的发生。此外，我们发现：回输后存留在心肌内干细胞数量与心功能成正比。与正常培养的骨髓干细胞相比，血管紧张素 1-7 对骨髓血管内皮祖细胞在体外的预刺激并没有在体内产生更好的疗效。这也可能是因为在心肌中存在的移植细胞已经达到了一个最大的治疗效果。

在第五章中，作者系统回顾了近十年来骨髓血管内皮干细胞的应用和发展。作为血管生成的关键因素，骨髓血管内皮祖细胞可以受多种因素的影响。同时血管内皮祖细胞也是药物治疗的靶细胞。此外，对干细胞适当的诱导以使其适合缺血心肌的微环境，将有助于提高干细胞的治疗效果。