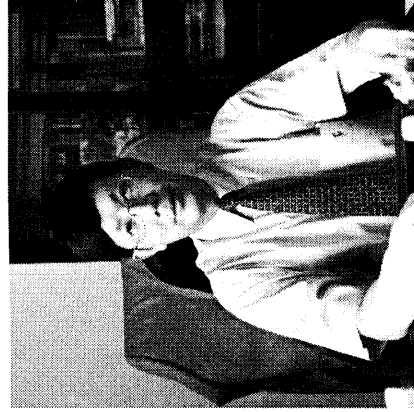


骨髓间充质干细胞移植
治疗心力衰竭

王 建 安

浙江大学医学院附属第二医院院长

個人簡介



Prof. Jin-Nan Wang 王建安

講題： Application of Mesenchymal Stem Cells for Heart

浙江大学医学院附属第二医院院长，心脏中心主任，教授，主任医师，博士生导师，浙江省心血管病学重点学科带头人。

在浙江省内较早全面开展心血管疾病的介入性诊治工作，现为浙江省内最有经验、技术最全面的介入医生之一，擅长经皮冠状动脉腔内成形术、支架植入术（尤其在经桡动脉介入诊治和冠脉病变旋磨术治疗方面具有丰富的经验），起搏器植入术、心内电生理检查与射频消融术、先天性分流性心脏病封堵术等。在全国范围内较早开展骨髓间充质干细胞的基础研究工作，并将骨髓间充质干细胞移植应用于临床，已有近百名心肌梗死、扩张型心脏病患者接受了髓间充质干细胞移植治疗，取得了一定的疗效。与美国、澳大利亚、欧洲等地的知名心血管病专家建立了定期的互访和长期的合作，始终应用循证医学规范自己的医疗行为，善于运用最新的研究成果指导临床实践，力求使广大患者成为最大的受益者。

现为美国心脏学院成员，担任浙江省医学会心血管病分会主任委员，心电生理与起搏分会前任委员，中华医学会心血管病分会常务委员，心电生理与起搏分会常务委员及其他十余个学会的成员，任《心电学杂志》主编及其他10余本杂志的编委，同时兼任《Circulation》、《European Heart Journal》、《AHA Journals Best Selection》三本外文期刊的中文版编委。参与并主持国家“十五”医学攻关课题，国家自然科学基金等科研项目10余项，发表论文150多篇，其中SCI收录40篇，EI收录2篇，主编书籍6本，参编专著10余本，获中华医学科技奖三等奖1项，浙江省科技进步奖一等奖1项、二等奖2项，三等奖1项。



浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
ZHEJIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

骨髓间充质干细胞 移植治疗心力衰竭

王 建 安

浙江大学医学院附属第二医院

JIANAN WANG



浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
ZHEJIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

项目背景

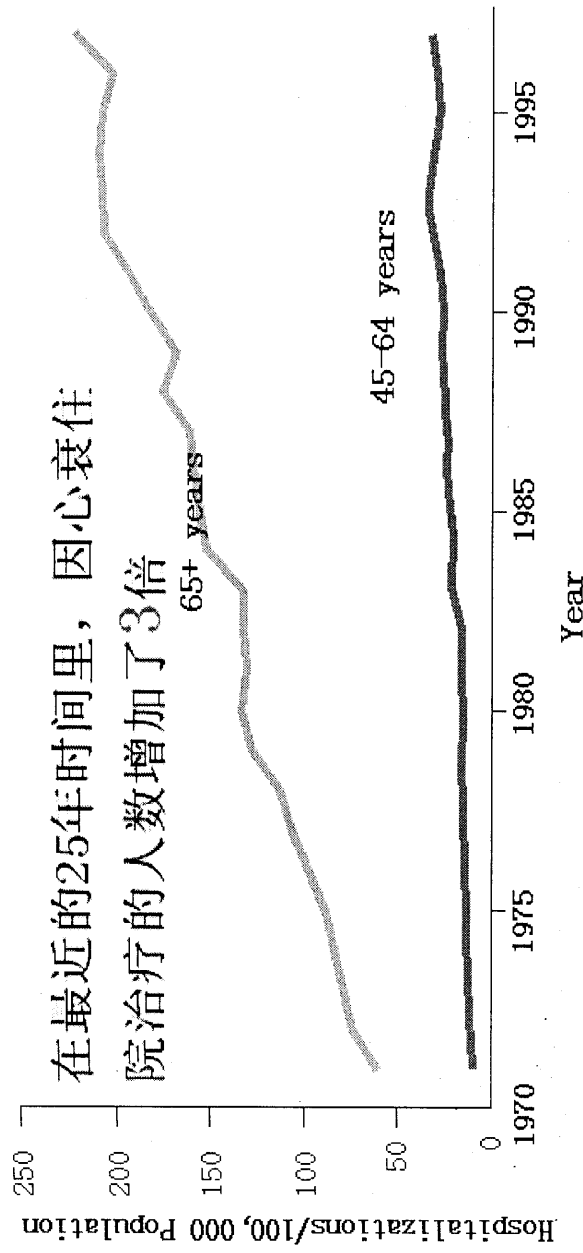
JIANAN WANG





心力衰竭：公众的健康危机

在最近的25年时间里，因心衰住院治疗的人数增加了3倍



MHLB. *Morbidity and Mortality: 2000 Chartbook on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases*. Geneva: World Health Organization; 1996.

JIANAN WANG

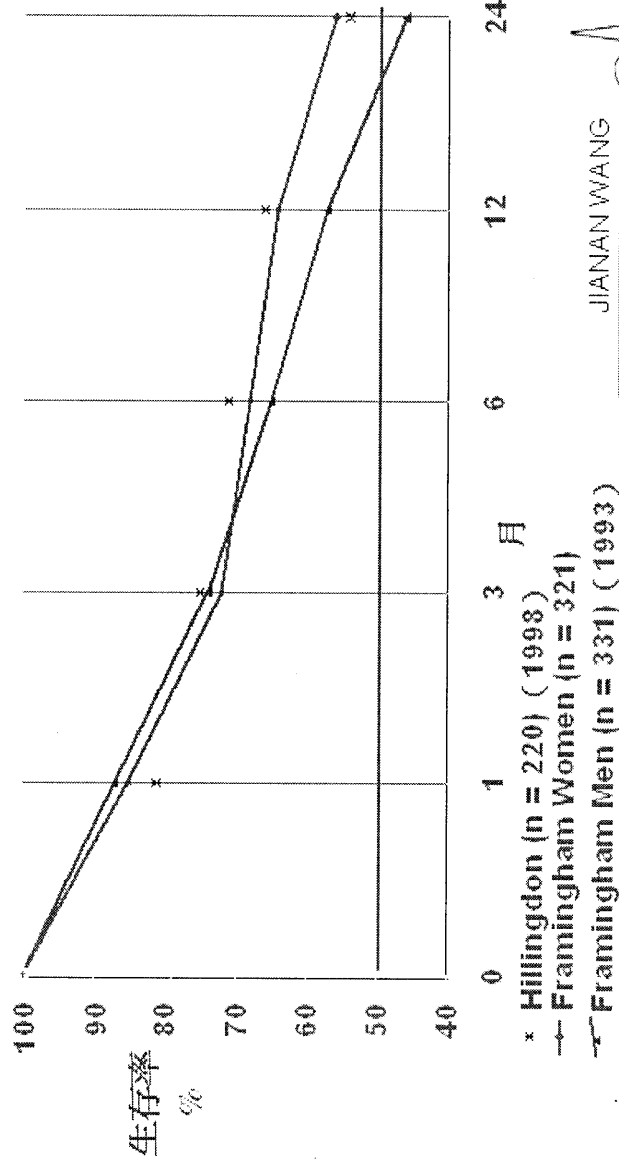


中国心衰流行病学状况

- 中国成人 心衰患病率为：0.9 %
- 估计中国心衰总人数约为：近1000万
 - 男性 0.7 %；女性 1.0%
 - 北中国：1.4%；南中国：0.5%
 - 城市人口：1.1%；农村人口：0.8%



心力衰竭的预后 ——5年生存率与恶性肿瘤相似



心力衰竭的治疗现状及进展

- 通过目前积极而规范的药物治疗, NYHA II~III级心力衰竭的1年死亡率已经从20%下降到10%
- NYHA IV级患者的1年死亡率仍高达50%



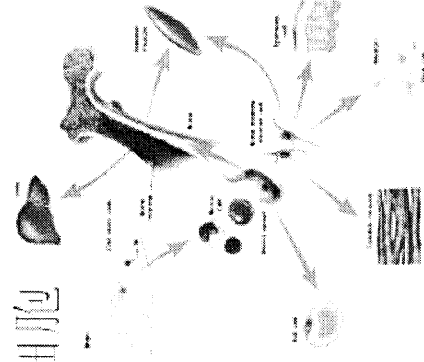
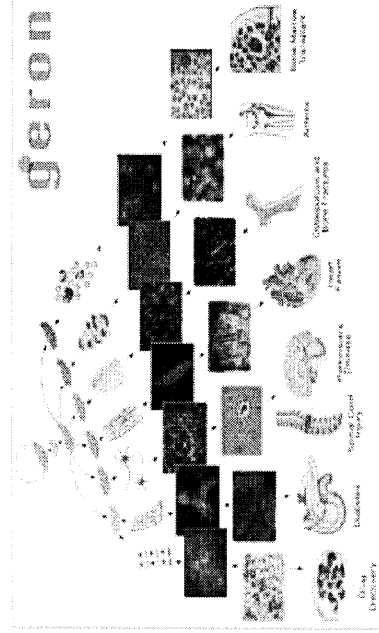
新的治疗手段



干细胞治疗---新的希望

- 干细胞移植为心力衰竭带来新希望
- 骨髓间充质干细胞有多分化潜能，取材方便，无伦理问题，无免疫排斥

---理想的种子细胞



JIANAN WANG

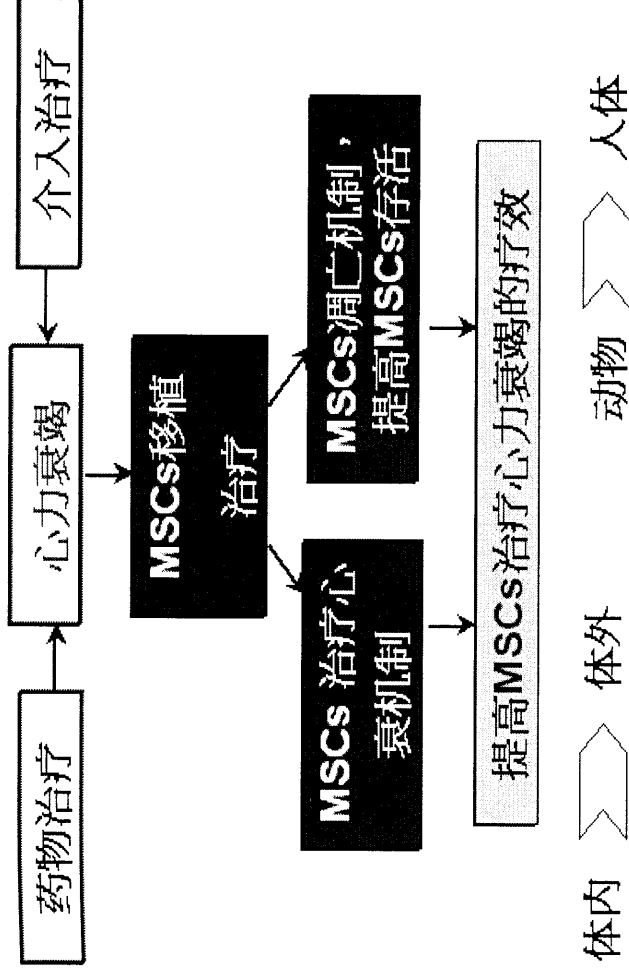


干细胞治疗心衰仍存在的问题

- 干细胞治疗非缺血性心肌病的疗效不明确
- 干细胞治疗心力衰竭的机制不明确
- 移植后干细胞存活率低
- 干细胞移植疗效不够理想
- 临床干细胞治疗的疗效和安全性有待证实

针对上述热点和难点问题，开展了本项目研究

JIANAN WANG



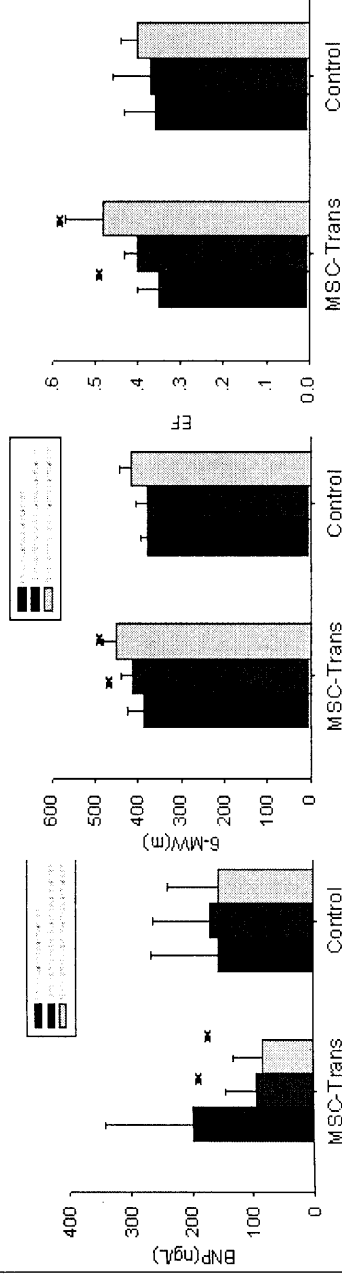
研究内容和创新点

- **创新点一：**国际上首先应用自身骨髓间充质干细胞（MSCs）冠状动脉内注射的方法，治疗心肌梗死后心力衰竭和原发性扩张型心脏病
- **创新点二：**针对移植后MSCs存活能力弱这一难点问题，率先提出缺氧预处理等方法以提高的移植细胞存活能力
- **创新点三：**首先提出细胞因子、钾离子通道对MSCs凋亡的调控机制
- **创新点四：**国内率先开展 MSCs移植延缓心力衰竭的心室重构及其机制研究



浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
ZHEJIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

自身骨髓间充质干细胞移植治疗近期陈旧性心肌梗死患者



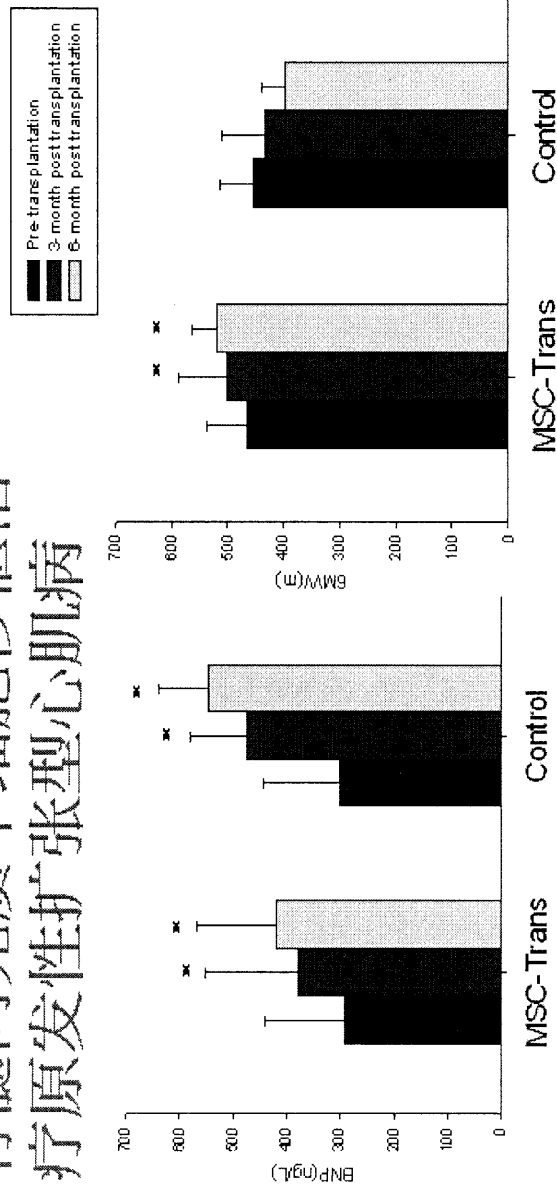
王建安，谢小洁，孙勇等. 中华急诊医学杂志
2005; 14 (12) : 996-99

JIANAN WANG



浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
ZHEJIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

骨髓间充质干细胞移植治疗原发性扩张型心肌病



王建安，谢小洁，何红等
中华心血管病杂志，2006; 34 (2) : 107-110

JIANAN WANG



浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
ZHEJIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

创新点1

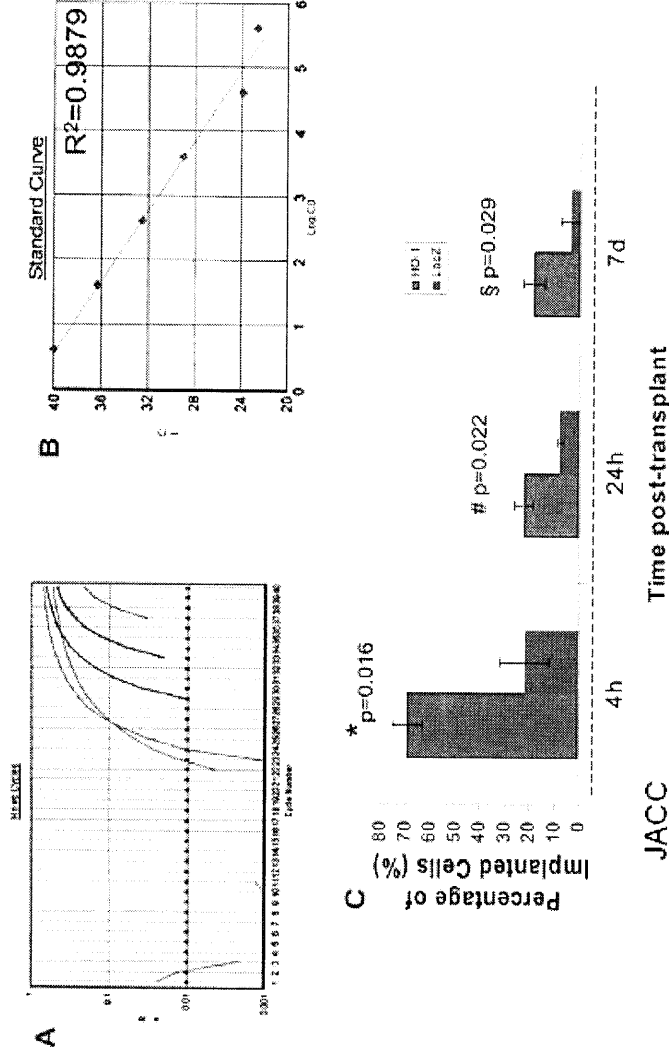
- 国际上率先开展MSCs移植治疗心肌梗死后心力衰竭及扩张性心脏病心力衰竭患者
- 改善了心功能，提高了运动耐量和生活质量
- 为心力衰竭患者提供了新的治疗手段

JIANAN WANG



浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
ZHEJIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

1周内大部分移植细胞死亡



JACC

2005 ;46(7):1339-50

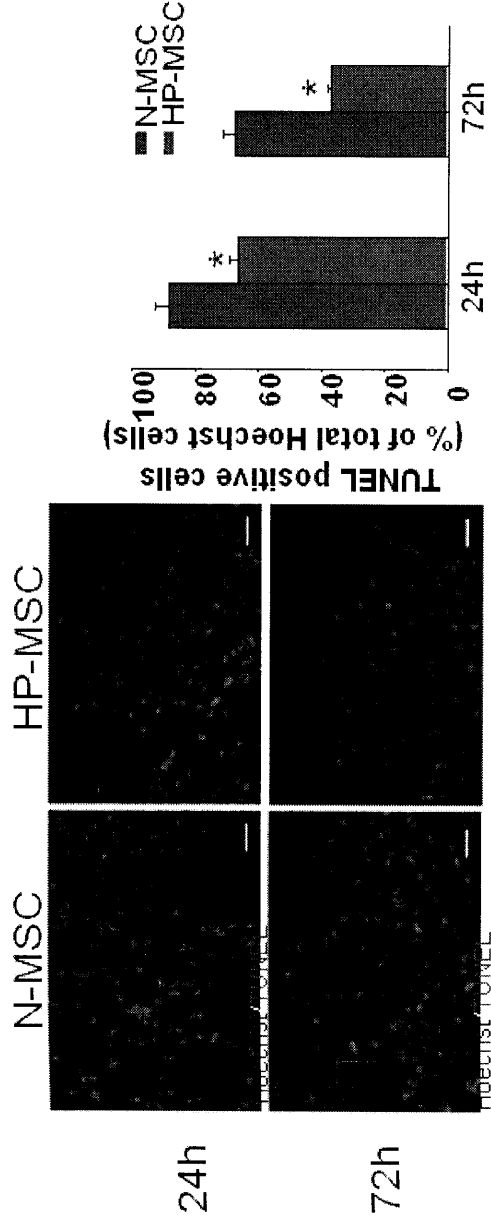
Time post-transplant

JIANAN WANG





缺氧预处理改善MSCs存活能力，提高移植疗效

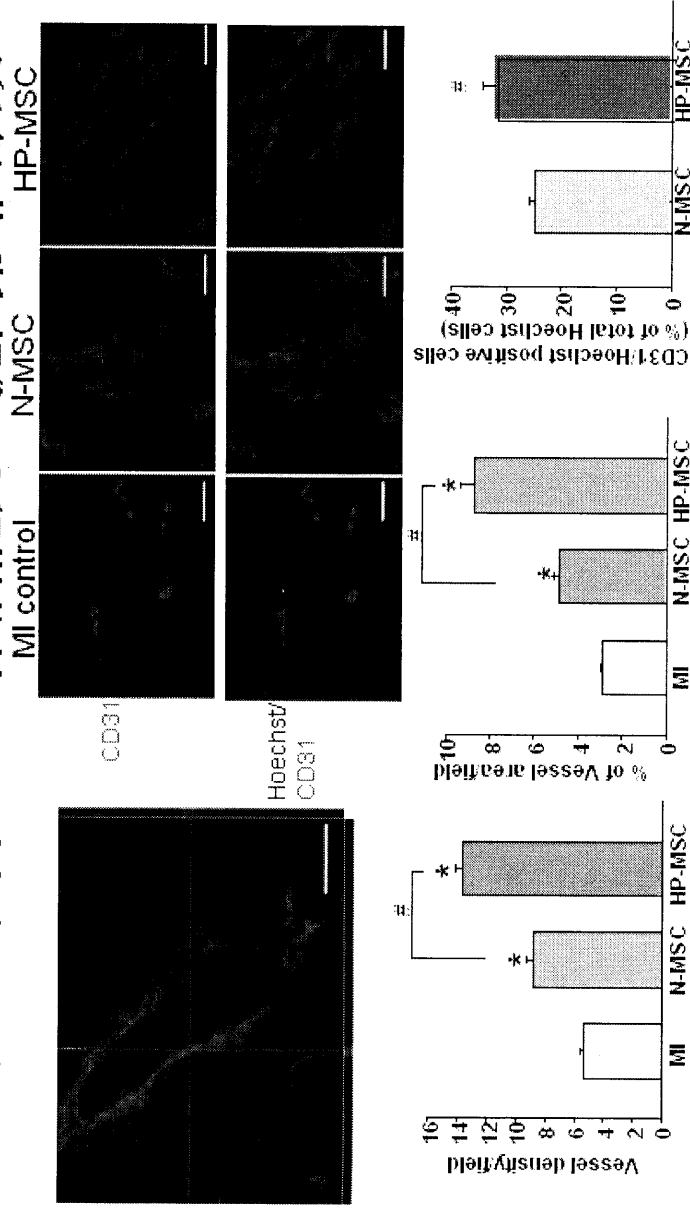


Hu X, Wang J, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135(4):799
Wang JA, Chen TL, et al. Acta Pharmacol Sin. 2008, 29(1):74-82.

JIANAN WANG



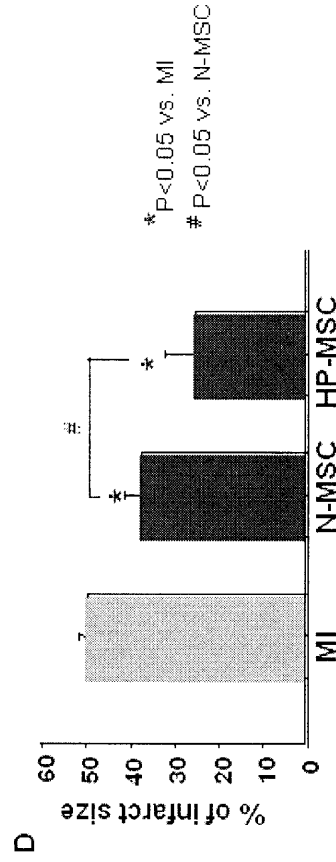
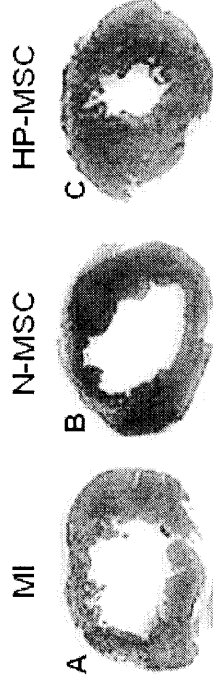
缺氧预处理改善MSCs存活能力，提高移植疗效



Hu X, Wang J, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135(4):799
Wang JA, Chen TL, et al. Acta Pharmacol Sin. 2008, 29(1):74-82.

JIANAN WANG

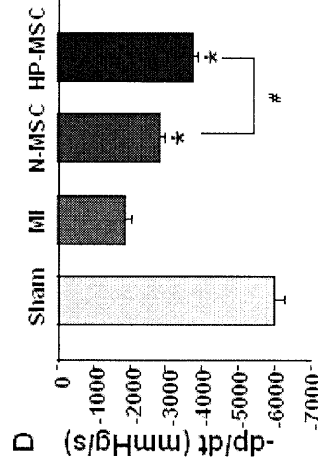
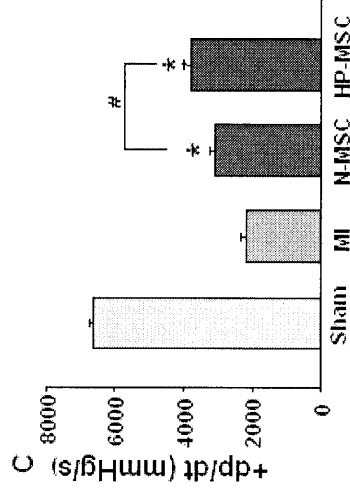
缺氧预处理改善MSCs存活能力，提高移植疗效



Hu X, Wang J, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135(4):799
Wang JA, Chen TL, et al. Acta Pharmacol Sin. 2008, 29(1):74-82.

JIANAN WANG

缺氧预处理改善MSCs存活能力，提高移植疗效



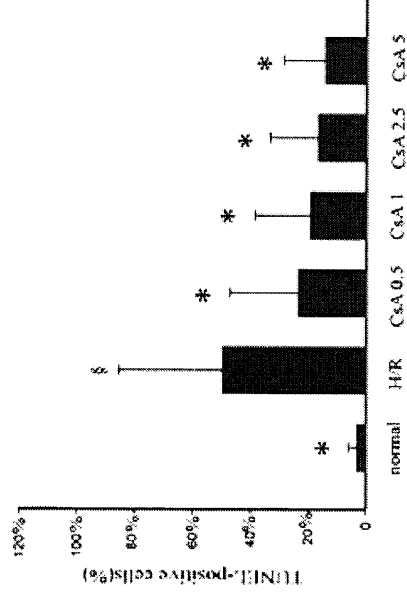
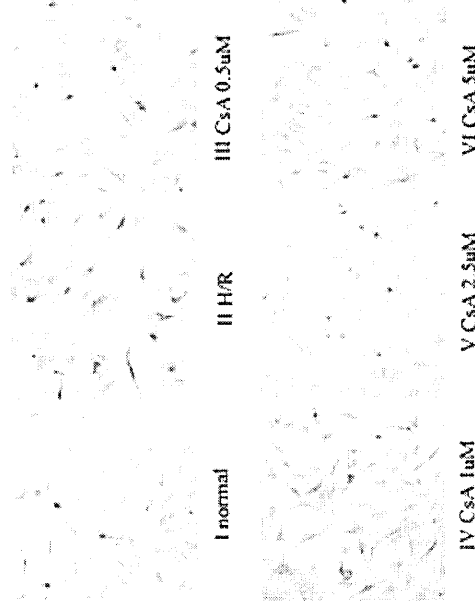
Hu X, Wang J, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135(4):799
Wang JA, Chen TL, et al. Acta Pharmacol Sin. 2008, 29(1):74-82.

JIANAN WANG



浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
ZHEJIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

环孢霉素A预处理提高MSCs存活能力



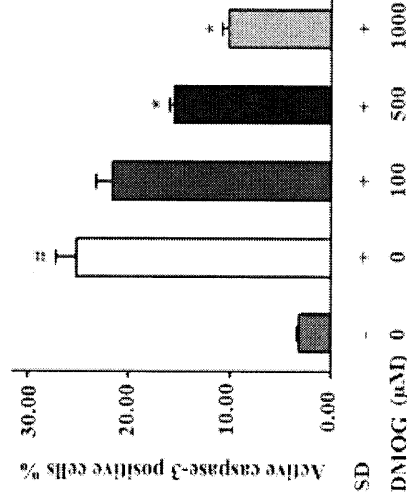
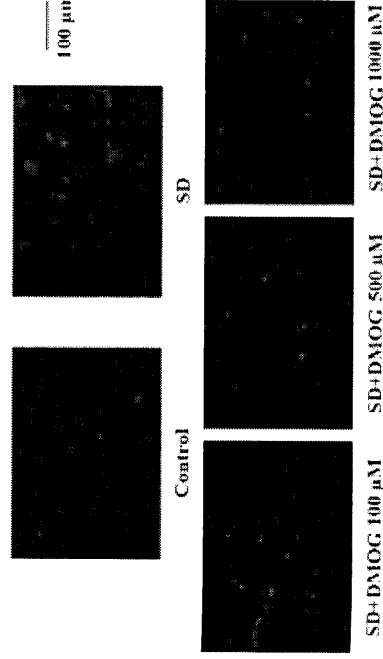
Liu XB, Wang JA. J Cell Biochem. 2009
Chen TL, Wang JA. Scand J Clin Lab Invest. 2008;115:1-9.

JIANAN WANG



浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
ZHEJIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

DMOG处理提高MSCs的抗凋亡能力



JIANAN WANG



浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
ZHEJIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

创新点2

- 预处理使移植细胞的凋亡从90%降低到60%左右
- 方法简便，无致肿瘤性
- 为提高干细胞临床疗效开辟了新的空间

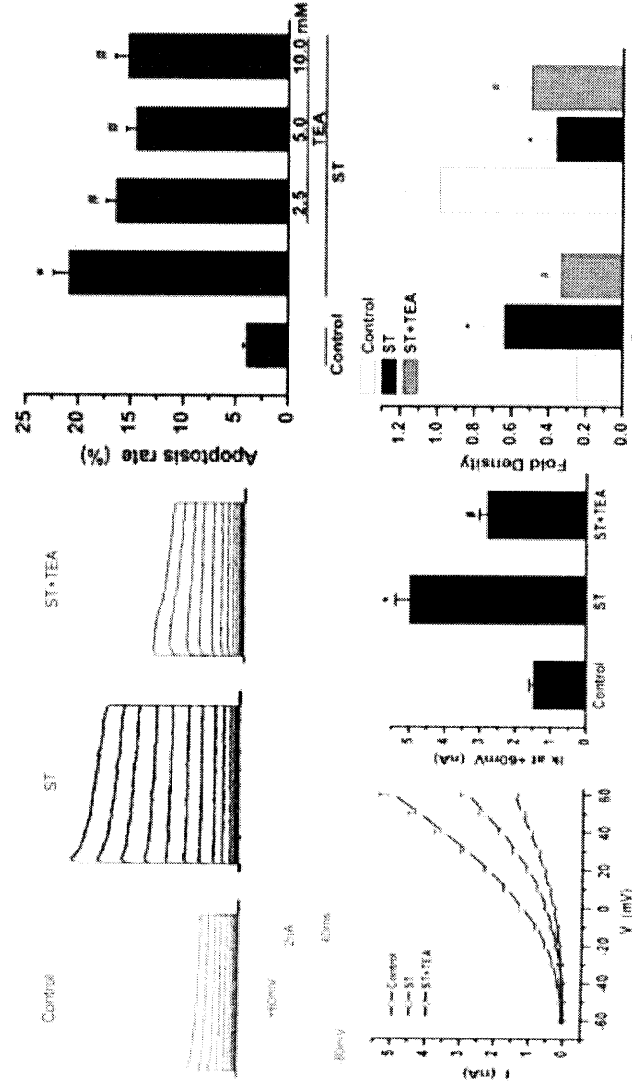


JIANAN WANG



浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
ZHEJIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

钾离子通道对MSCs凋亡的调控作用

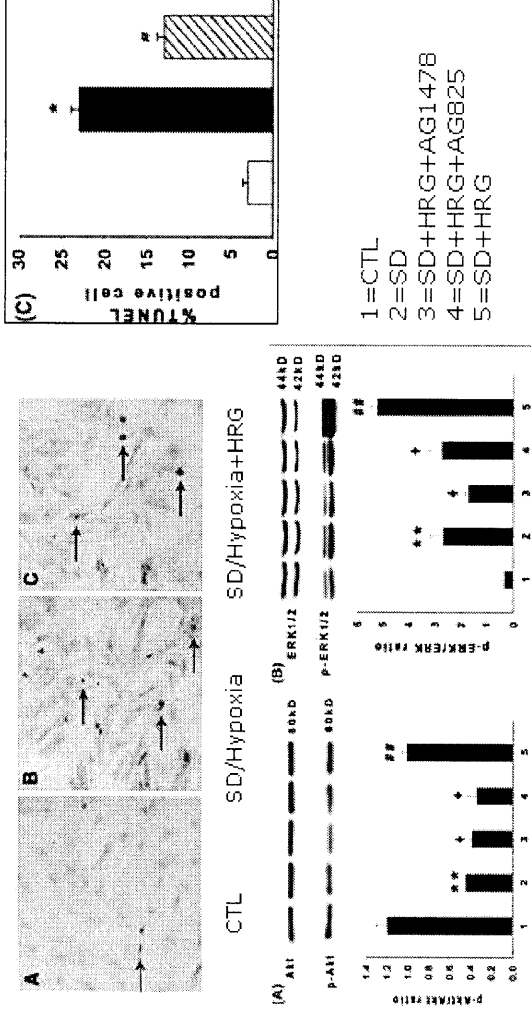


Wang S. Wang J. et al. *Cell Biology International*/2008

Wang SP, Wang JA. *Clin Exp Pharmacol/Physiol.* 2008

JIANAN WANG

Heregulin (HRG)对MSCs存活能力的调控

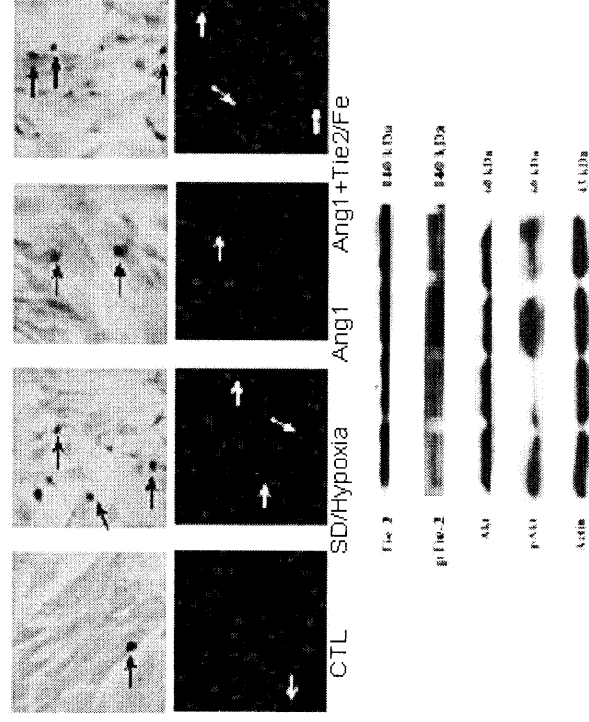


Gui C, Wang JA Chin Med J (Engl). 2008;121(2):155-60

Gui C, Wang JA, et al. Mol Cell Biochem. 2007 Nov;305(1-2):171-8.

JIANAN WANG

血管生成素1(Ang1)对MSCs存活能力的调控



Liu XB, Wang JA et al. Acta Pharmacol Sin. 2008;29(7):815-22.

JIANAN WANG



浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
THE JIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

创新点3

首次提出钾离子通道对MSCs凋亡的调控

阐明了钾离子通道在MSC中的作用，填补了国际上这方面研究的空白

首次发现HRG及Ang1对MSCs凋亡的调控作用及信号通路

为多途径提高MSCs的存活能力提供了思路



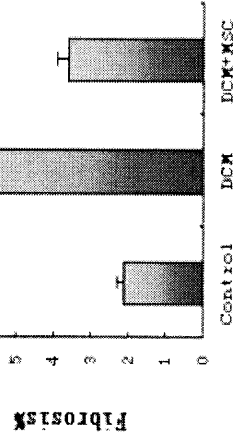
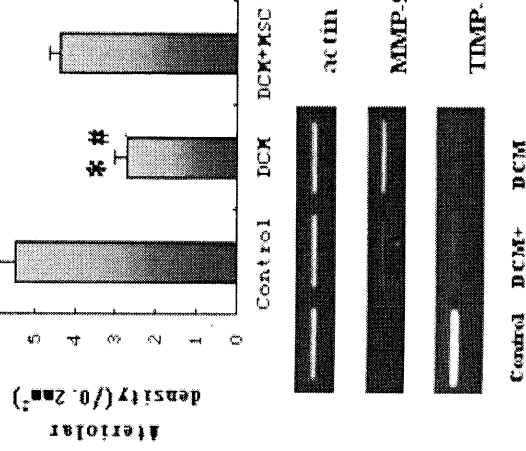
Liu XB, Wang JA et al. Acta Pharmacol Sin. 2008;29(7):815-22.
Gui C, Wang JA. Chin Med J (Engl). 2008;121(2):155-60
Gui C, Wang JA, et al. Mol Cell Biochem. 2007 Nov;305(1-2):171-8.

JIANAN WANG



浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
THE JIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

MSCs移植延缓糖尿病心脏病心肌病心室重构，改善心功能



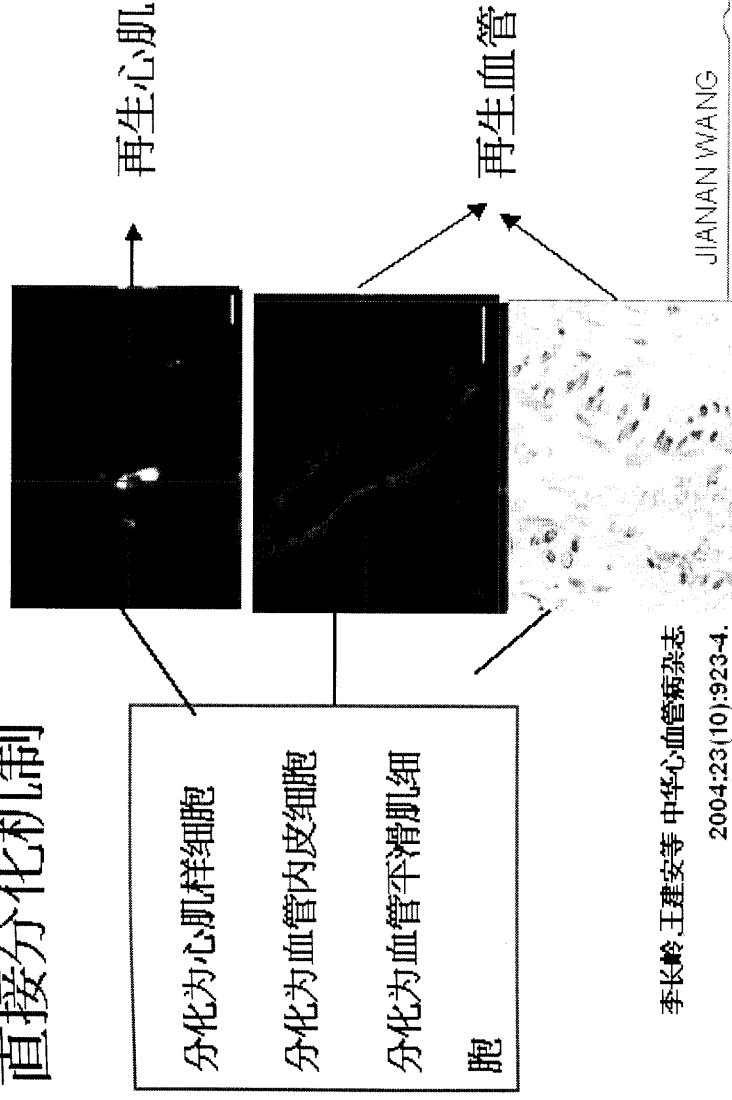
Li JH, Zhang N, Wang JA. J Endocrinol Invest. 2008;31(2):103-10
Zhang N, Li J., Wang JA. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2008;16(2):104-11
ZHANG N, LI JH, WANG JA Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2008

JIANAN WANG



浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
ZHEJIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

骨髓干细胞移植治疗心力衰竭的机制--- 直接分化机制



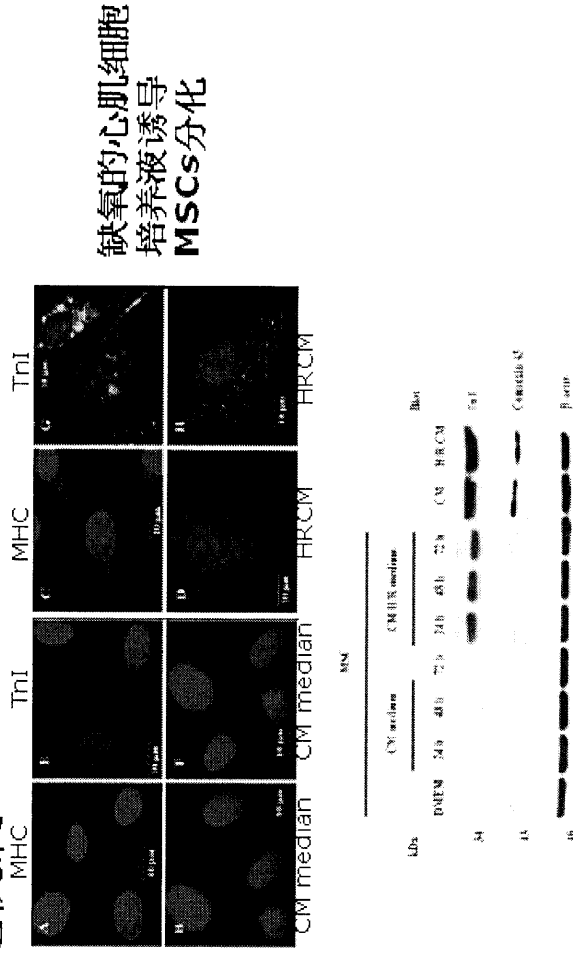
李长岭 王建安等 中华心血管病杂志
2004;23(10):923-4.

JIANAN WANG



浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
ZHEJIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

骨髓干细胞移植治疗心力衰竭的机制--- 直接分化机制



Xie X, Wang J. Acta Pharmacol Sin. 2006;27(9):1153-8.

JIANAN WANG

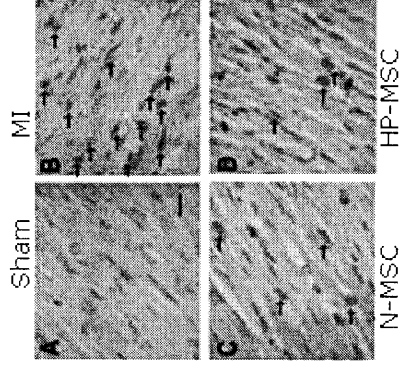


浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
ZHEJIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

骨髓间充质干细胞移植治疗心力衰竭的机制--- 旁分泌机制

■ 缺氧处理后的MSCs移植进一步减少心肌细胞凋亡

18-300010
N P - M S C C
F I S C C
α C C t i n



Wang JA, He A, et al. Int J Cardiol. 2008 Jan 28.

JIANAN WANG



浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
ZHEJIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

创新点4

首先证实了**MSCs**移植改善糖尿病心脏病左室重构

为干细胞治疗非缺血性心脏病提供了依据

为骨髓间充质干细胞横向分化为心肌细胞和旁分泌机制提出了新的证据和有关机制



Li JH, Zhang N, Wang JA, J Endocrinol Invest. 2008;31(2):103-10
Zhang N, Li J, Wang JA, Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2008;116(2):104-11
ZHANG N, LI JH, WANG JA, Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2008

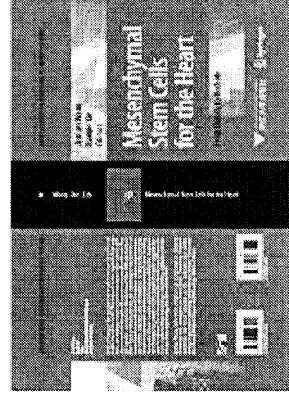
JIANAN WANG



浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
ZHEJIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

研究成果的水平与评价

1. 发表论文51篇，SCI收录20篇
2. SCI引用1222次
3. 多次被中华心血管病杂志特邀专家笔评
4. 主办和承办国际性学术会议
5. 参加国际和国内重要学术会议论文交流20余次
6. 英文专著（Springer出版社）
7. 近50家单位在我们推广指导下开展研究和临床工作
8. 2008年获浙江省科技一等奖
9. 申请专利3项



JIANAN WANG



浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
ZHEJIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

专利情况

- 一种增强人骨髓间充质干细胞旁分泌能力的处理方法。
(专利申请号 200810121846.5)
- 一种增强骨髓间充质干细胞移植后存活率的处理方法。
(专利申请号 200910097997.6)
- 一种骨髓间充质干细胞体外培养基以及应用。
(专利申请号 20091099469.4)

JIANAN WANG



浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
ZHEJIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

已发表论文引用情况

■ 多次被

《Cell stem cell》

《stem cells》等权威杂志引用

JIANAN WANG



浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
ZHEJIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

主办和承办国内/国际性学术会议

1. 西湖国际干细胞会议（2003年9月）
2. 第三届全国干细胞移植在心血管疾病中应用研讨会暨第四届
全国干细胞治疗终末期心血管疾病研讨会（2007年11月）
3. 中国科学技术协会青年科学家论坛 第142次活动（干细胞与
再生医学）
4. 2004-2006年连续3届国家级继续教育项目“骨髓干细胞心肌
内移植国际研讨会”

JIANAN WANG



获奖情况

- 干细胞治疗心功能不全的基础和临床研究
2008年获浙江省科技进步一等奖



JIANAN WANG

社会效益

- 提出了除传统治疗手段外的新方法
- 改善了心功能
- 提高了运动耐量和生活质量
- 减少了再次住院，缩短了住院时间
- 节省了医疗费用
- 减轻了社会和家庭的负担，创造了巨大的社会效益

JIANAN WANG



浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
ZHEJIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

总结

- 国际上率先开展冠脉内注射自体MSCs治疗心力衰竭的技术
- 首次提出对干细胞进行缺氧预处理等方法以提高干细胞的存活能力和移植疗效，首次发现了钾离子通道等对干细胞的存活能力的调控作用
- 首次证实了MSCs治疗非缺血性心肌病的有效性，并阐明了相关机制

JIANAN WANG



浙医二院心脏病中心
THE HEART CENTER OF SECOND AFFILIATED HOSPITAL
ZHEJIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

谢谢！

JIANAN WANG

