

项目名称	多因子诱导 BMSCs 向心肌细胞分化的应用研究
提名单位	张家口市科学技术局
项目简介	<p>冠心病是一种严重危害人类健康的心血管疾病。随着血运重建和心脏移植的应用，心肌梗死的病死率有所下降，但仍是导致冠心病死亡的最主要原因之一。细胞性心肌成形术不但能够增加心肌细胞的数量，而且增加的心肌细胞具有收缩功能，实现心肌细胞的结构修复和功能恢复，因而被认为是目前降低心肌梗死患者病死率较有前景的治疗手段之一。转化生长因子β（TGF-β）属于一种多功能的多肽家族，包括3种异构体，即TGF-β 1、β 2和β 3。TGF-β 家族在抑制细胞增殖、调节细胞表型、抑制肿瘤发生等方面发挥重要作用，其中TGF-β 1具有诱导生长的能力。Wnt-11 是一种非经典 Wnt 信号传导成员，协同 Wnt5a 负责激活Wnt/Ca²⁺信号通路，可能通过 G-蛋白导致细胞内 Ca²⁺释放，Ca²⁺浓度的升高会激活下游通路，从而抑制经典信号通路，以促进干细胞分化，Wnt-11 介导的非经典信号通路对于脊椎动物心脏发育不可或缺。骨形态发生蛋白2（BMP-2）属于转化生长因子β 超家族，它对多种细胞的增殖、生存、分化和凋亡有调节作用，可促进血管的生成，抑制免疫，很多文献报道BMP-2是诱导心肌分化的信号分子之一。碱性成纤维细胞生长因子（FGF-2）是肝素生长因子家族的一员，它是一种多功能性生长因子，有强效的促有丝分裂作用，能促进源自中胚层与神经外胚层的多种细胞的增殖、分化及迁移，同时亦具有促血管形成的作用，常被广泛应用于促进创伤的愈合与再生。胰岛素样生长因子-1（IGF-1）在体内广泛分布，是 BMSCs 重要的旁分泌因子，体内外可调节多种生物学功能，可抑制在氧化应激环境下细胞的凋亡，促进细胞分化、迁移，新生血管的形成，提高移植细胞的存活率，是有潜力的候选因子。丹酚酸B（Sal B）是中药丹参的有效成分之一，大量研究表明，Sal B具有心脑血管保护、抗缺血与再灌注损伤、肝肾保护、抗纤维化等多种药理活性，可通过抑制炎症因子的表达和清除自由基来抑制心肌细胞的凋亡，从而起到对急性梗死心肌的保护作用。</p> <p>本项目（多因子诱导BMSCs向心肌细胞分化的应用研究）旨在探索信号转导因子TGF-β 1、Wnt-11、BMP-2、FGF-2、IGF-1及中药丹参有效成分Sal B对心肌分化和心脏发育等的作用机制，通过形态学观察、调控基因和心肌特异基因的时序表达、信号分子的筛选等进行多层面的研究，进而指导心肌梗死等心血管疾病的临床用药并探索相关机制。课题组全体成员经过积极、认真的开展相关科研工作，证实了TGF-β 1、Wnt-11、BMP-2、FGF-2、IGF-1及Sal B通过基因调控（Nkx2.5、</p>

	<p>GATA-4、α-MHC等)、信号通路 (TGF-β、BMP-2、Wnt、p38MAPK及PI3K/Akt 信号转导通路等) 发挥促进心肌分化及心脏发育的相关作用,为心肌梗死等心血管疾病的临床用药及药物机制研究提供理论依据。</p>
<p>主要完成单位及创新推广贡献</p>	<p>本项目主要完成单位为河北北方学院、河北医科大学及河北北方学院附属第一医院,王海萍为项目负责人,全权负责项目的所有事务,课题组成员均为教学科研骨干成员,学历高、有开展科研的基础能力和项目工作经验。本项目科研工作主要在河北北方学院生命科学研究中心细胞培养平台、分子生物学平台、流式细胞平台、形态学及电镜平台完成,各平台和学科实验条件完备,所用仪器设备先进、齐全,为课题的顺利完成做出重要贡献。河北北方学院附属第一医院建有医学实验中心、省级实验教学示范中心、各类功能专业基础实验室(中心)多个。河北医科大学不仅是河北省的医学教育、医疗中心,也是河北省的医学研究中心。河北医科大学与河北北方学院人体解剖与组织胚胎学学科均为河北省重点建设学科,人体解剖与组织胚胎学实验室为学校重点建设实验室。所需实验条件具备,所用仪器设备先进、齐全,研究人员学历高,有丰富的工作经验,并分别有自己的特长如基因转染、细胞移植、细胞培养、分子生物学技术,电镜技术、免疫组织化学、成功建立动物实验模型等。</p>
<p>推广应用及经济社会效益情况</p>	<p>本项目目前已发表论文 40 余篇,其中 SCI 收录 6 篇,中文核心期刊收录 24 篇,达到了预期目标及成果水平。本项目与河北医科大学联合培养博士研究生 2 名,培养硕士研究生及本科生 30 余名。在实验技术、科研方法、论文撰写等多方面锻炼学生的综合素质,达到了人才培养的目的。</p> <p>本项目通过形态学观察、调控基因和心肌特异基因的时序表达、信号分子的筛选等进行多层面的研究,证实了 TGF-β 1、Wnt-11、BMP-2、FGF-2、IGF-1 及 Sa1 B 通过基因调控 (Nkx2.5、GATA-4、α-MHC 等)、信号通路 (TGF-β、BMP-2、Wnt、p38MAPK 及 PI3K/Akt 信号转导通路等) 发挥促进心肌分化及心脏发育的相关作用,为心肌梗死等心血管疾病的临床用药筛选及药物机制研究提供理论依据。</p>
<p>代表性论文专著目录</p>	
<p>[1] Jiao Li, Yang Lv, Haoyu Wang, Yang Liu, Junxu Ren, Haiping Wang*. Cardiomyocyte-like cell differentiation by FGF-2 transfection and induction of rat bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Tissue and Cell, 2021, 73 (2021).</p>	
<p>[2] Lv, Yang; Li, Xiu-juan; Wang, Hai-Ping; Liu, Bo; Chen, Wei; Zhang, Lei*. TGF-beta 1 enhanced myocardial differentiation through inhibition of</p>	

theWnt/beta-catenin pathway with rat BMSCs[J]. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2020, 23(8): 1012-1019.

[3] Yang Lv, Bo Liu, Yuan Liu, Wang HP, et al. TGF-beta1 combined with Sal-B promotes cardiomyocyte differentiation of rat mesenchymal stem cells[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2018, 15: 5359-5364.

[4] Yang Lv, Chen-Wei Gao, Bo Liu, Wang HP, et al. BMP-2 combined with salvianolic acid B promotes cardiomyocyte differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 2017, 33: 477-485.

[5] Lv Y, Liu B, Wang HP, et al. Intramyocardial implantation of differentiated rat bone marrow mesenchymal stem cells enhanced by TGFβ1 improves cardiac function in heart failure rats[J]. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2016, 49(6): e5273

[6] 王巧敏, 刘洋, 吕洋, 郭蕊, 高京, 马聪聪, 王海萍. bFGF 和 IGF-1 对骨髓间充质干细胞向心肌样细胞分化促进作用及相关机制探讨[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(04): 715-722.

[7] 李娇, 吕洋, 刘洋, 王浩宇, 赵亚如, 王雪娇, 王海萍. 成纤维细胞生长因子 2 和丹参酮 II A 在大鼠骨髓间充质干细胞向心肌样细胞分化中的作用[J]. 解剖学报, 2020, 51(04): 520-527.

[8] 刘洋, 吕洋, 王浩宇, 李娇, 任君旭, 王海萍. 1,25-维生素-D₃ 体外诱导骨髓间充质干细胞向心肌样细胞分化的最适浓度[J]. 解剖学报, 2019, 50(05): 580-588.

[9] 刘源, 王海萍, 吕洋等. 不同浓度 Wnt-11 诱导骨髓间充质干细胞向心肌样细胞定向分化的实验研究[J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2017, 38(2): 199-205.

[10] 吕洋, 刘博, 王海萍等. 转化生长因子-β 1 和丹参酮 II A 联合诱导骨髓间充质干细胞向心肌样细胞的分化[J]. 解剖学报, 2016, 47(5): 620-627.

主要知识产权证明目录

主要完成人情况表（排名、姓名、技术职称、工作单位、对本项目技术创造性贡献、曾获奖励情况）

排名	姓名	技术职称	工作单位	完成单位	贡献	曾获奖励情况
1	王海萍	教授	河北北方学院	河北北方学院	为项目负责人，主要负责课题选题及实验设计，组织与指导项目实施全过程；对研究结果进行分析，撰写研究论文，指导博士研究生、硕士研究生 20 人。在该项研究中的工作量占本人研究工作量的 90%以上。	2012 年度张家口市科学技术进步奖一等奖；2017 年河北省医学科技一等奖
2	吕洋	教授	河北北方学院	河北北方学院	负责细胞培养、实时荧光定量 PCR 检测及发表论文等。在该项研究中的工作量占本人研究工作量的 85%	2012 年度张家口市科学技术进步奖一等奖；2017

					以上。	年河北省医学科技一等奖
3	刘洋	讲师	河北北方学院	河北北方学院	负责细胞培养、Western blot 技术、统计分析及发表论文等。在该项研究中的工作量占本人研究工作量的 85%以上。	无
4	王浩宇	讲师	河北北方学院	河北北方学院	负责电镜技术、细胞培养等。在该项研究中的工作量占本人研究工作量的 60%以上。	2012 年度张家口市科学技术进步奖一等奖; 2017 年河北省医学科技一等奖
5	吴志刚	讲师	河北北方学院	河北北方学院	负责实验操作及资料整理等。在该项研究中的工作量占本人研究工作量的 50%以上。	2012 年度张家口市科学技术进步奖一等奖; 2017 年河北省医学科技一等奖
6	刘博	副主任医师	河北北方学院附属第一医院	河北北方学院附属第一医院	负责流式检测、荧光免疫双标检测及拍照等。在该项研究中的工作量占本人研究工作量的 40%以上。	2017 年河北省医学科技一等奖; 2021 年河北省医学科技一等奖
7	张雷	教授	河北医科大学	河北医科大学	参与本项目的组织和指导实施。在该项研究中的工作量占本人研究工作量的 40%以上。	2012 年度张家口市科学技术进步奖一等奖; 2017 年河北省医学科技一等奖
8	任君旭	教授	河北北方学院	河北北方学院	负责免疫细胞化学染色及技术指导等。在该项研究中的工作量占本人研究工作量的 40%以上。	2012 年度张家口市科学技术进步奖一等奖; 2017 年河北省医学科技一等奖

完成人合作关系说明

2015 年 1 月-2023 年 12 月: 2016 年, 王海萍 (1), 吕洋 (2), 刘博 (6), 合著论文 2 篇; 2017 年, 王海萍 (1), 吕洋 (2), 刘博 (6), 合著论文 1 篇; 2017 年, 王海萍 (1), 吕洋 (2), 合著论文 1 篇; 2018 年, 王海萍 (1), 吕洋 (2), 刘博 (6), 合著论文 1 篇; 2019 年, 王海萍 (1), 吕洋 (2), 刘洋 (3), 王浩宇 (4), 任君旭 (8), 合著论文 1 篇; 2020 年, 王海萍 (1), 吕洋 (2), 刘洋 (3), 王浩宇 (4), 合著论文 1 篇; 2020 年, 王海萍 (1), 吕洋 (2), 刘博 (6), 张雷 (7), 合著论文 1 篇; 2021 年, 王海萍 (1), 吕洋 (2), 刘洋 (3), 王浩宇 (4), 任君旭 (8), 合著论文 1 篇; 2023 年, 王海萍 (1), 吕洋 (2), 刘洋 (3), 合著论文 1 篇。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者/项目排名	合作时间	合作成果	备注
1	论文合著	王海萍/1, 吕洋/2, 刘博/6	2016	Intramyocardial implantation of differentiated rat bone marrow mesenchymal stem cells enhanced by	

				TGFβ1 improves cardiac function in heart failure rats	
2	论文合著	王海萍/1, 吕洋/2, 刘博/6	2016	转化生长因子-β 1 和丹参酮 II A 联合诱导骨髓间充质干细胞向心肌样细胞的分化	
3	论文合著	王海萍/1, 吕洋/2, 刘博/6	2017	BMP-2 combined with salvianolic acid B promotes cardiomyocyte differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells	
4	论文合著	王海萍/1, 吕洋/2	2017	不同浓度 Wnt-11 诱导骨髓间充质干细胞向心肌样细胞定向分化的实验研究	
5	论文合著	王海萍/1, 吕洋/2, 刘博/6	2018	TGF-beta1 combined with Sal-B promotes cardiomyocyte differentiation of rat mesenchymal stem cells	
6	论文合著	王海萍/1, 吕洋/2, 刘洋/3, 王浩宇/4, 任君旭/8	2019	1,25-维生素-D ₃ 体外诱导骨髓间充质干细胞向心肌样细胞分化的最适浓度	
7	论文合著	王海萍/1, 吕洋/2, 刘洋/3, 王浩宇 4	2020	成纤维细胞生长因子 2 和丹参酮 II A 在大鼠骨髓间充质干细胞向心肌样细胞分化中的作用	
8	论文合著	王海萍/1/, 吕洋/2, 刘博/6, 张雷 7	2020	TGF-beta 1 enhanced myocardial differentiation through inhibition of theWnt/beta-catenin pathway with rat BMSCs	
9	论文合著	王海萍/1, 吕洋/2, 刘洋/3, 王浩宇 4, 任君旭 /8	2021	Cardiomyocyte-like cell differentiation by FGF-2 transfection and induction of rat bone marrow mesenchymal stem cells	
10	论文合著	王海萍/1, 吕洋/2, 刘洋/3	2023	bFGF 和 IGF-1 对骨髓间充质干细胞向心肌样细胞分化促进作用及相关机制探讨	

注：所填报内容必须与推荐书中提交的完全一致，否则责任自负，可自行调整行间距。