
学者追寻心脏“应急通道”来时路为心梗寻找新疗法

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/41644.html>

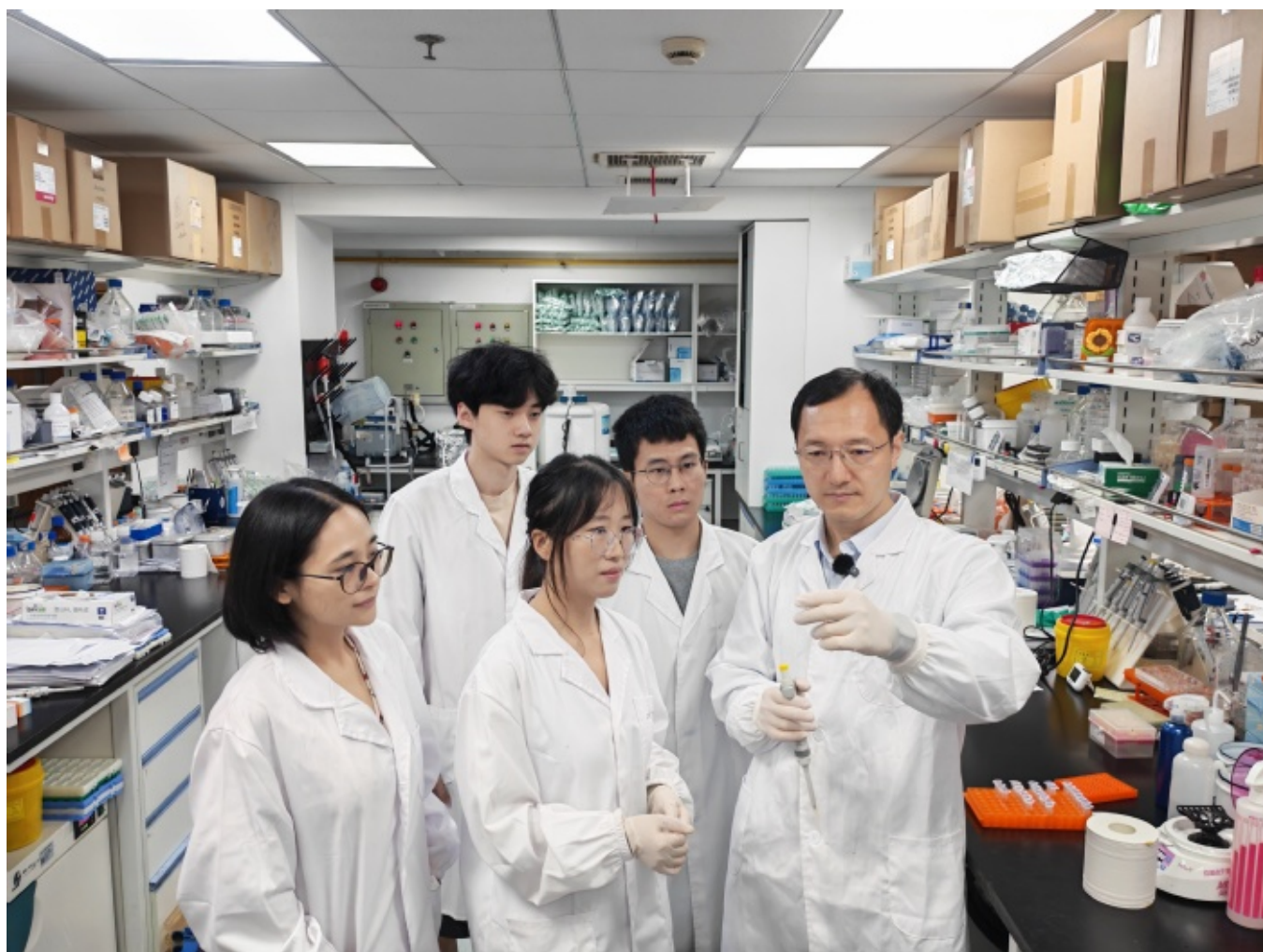
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

学者追寻心脏“应急通道”来时路为心梗寻找新疗法。心梗，是近两年频繁出现在热搜上的词。突如其来的胸痛、与时间赛跑的抢救，以及心梗为何会在一些人身上突然发生，频频进入公众视野。

同样是冠状动脉发生堵塞，不同患者的心肌损伤程度并不相同。其中一个重要变量，是心脏中是否存在足够发达的侧支循环。部分人群心脏有一套备用方案——侧支动脉。它们像天然搭建的应急通道，能够绕开堵塞区域，为缺血区域提供替代性血流。

这些应急通道从何而来？中国科学院分子细胞科学卓越创新中心（以下简称分子细胞卓越中心）研究员周斌团队联合香港中文大学教授吕爱兰团队，通过多种新型遗传谱系示踪技术，在模型小鼠中证明，新生侧支动脉的建造者主要为毛细血管，并探明了毛细血管向侧支动脉转变的机制，为促进心脏血运重建和缺血性心脏病的治疗提供了重要理论依据和潜在干预靶点。

8月21日，相关研究成果发表于《科学》。审稿人评价这项工作用多套新颖的遗传谱系示踪技术精准揭示了侧支动脉的形成机制。



周斌（右一）正在与团队成员讨论。分子细胞卓越中心供图

架起追踪网

如果把心脏中整个血管网络比作交通系统，冠状动脉就是高速公路，毛细血管则像羊肠小道。它们分工协作，将氧气和营养输送给心肌细胞，维持心脏的每一次跳动。

冠状侧支动脉被认为是心脏天然的旁路系统，能够绕过阻塞血管为缺血区域提供替代性血流。侧支动脉并非人人都有。有些患者心梗后预后比较好，就是因为有侧支动脉。周斌介绍，在冠状动脉正常供血时，侧支血管中的血流量通常较少。一旦主干血管堵塞，血流和压力的骤然变化，使得这些备用通道开始承担明显的供血功能。

此外，心脏损伤后能够产生新生侧支动脉。但对于新生侧支动脉的来时路，学界长期没有定论。长期关注心血管发育、损伤修复与再生的周斌团队，瞄准了这个问题。

2019年，周斌将课题交给了博士入学不到一年的张铭珺。考虑到课题的难度，周斌同时给她安排了其他课题，确保不影响毕业。

之后的7年，张铭珺从博士生成长为博士后，手中的课题一直没有放下。

首先是寻找合适的动物模型。新生小鼠左右冠状动脉分支之间没有侧支动脉，是观察侧支动脉从无到有的理想模型。周斌团队对新生小鼠实施左冠状动脉结扎术。术后3至4天，便能清晰观察到连接左右冠状动脉分支之间形成了侧支动脉。

找到模型只是第一步，更难的是找到能够看清侧支动脉形成过程的工具。

周斌团队首先进行了一轮初筛。连接蛋白40（Cx40）是传统意义上的动脉标志物，如果新生侧支动脉中的细胞带有这一身份证，便容易认为它们来自既有动脉。但周斌团队研究发现，心脏的毛细血管网络中也藏着一小群表达Cx40的内皮细胞。

值得一提的是，这些细胞能够在损伤后参与新生侧支动脉的构建。周斌团队于2022年在《循环》发表的论文，即描绘了心肌梗死后毛细血管向动脉转化的过程。

这一发现无疑给了团队更多信心。他们进一步开发并应用了多套新的遗传谱系示踪工具，其中最为主要的是两套工具。一方面，团队利用邻近细胞遗传学技术，设计了一种细胞接触历史记录仪，能够永久记录动脉内皮细胞。另一方面，团队基于双重组酶建立了一套高精度追踪系统，专门捕捉毛细血管转变而来的动脉。

摸清来时路

在摸索邻近细胞遗传学技术的过程中，我们经历了非常多失败。张铭珺回忆，为了把这套原本用于体外的技术搬进体内，她反复调整尝试各种元件，直到2022年才建立起比较成型的系统。

工具小鼠的构建与繁育又进一步拉长了实验周期。周斌介绍，一套复杂的遗传谱系示踪系统，可能需要将4种甚至更多工具小鼠品系组合到同一个动物模型中。每个品系都要经过构建、繁育和验证，任何一个环节失效，都可能使整套系统无法运行。

经过反复的试错、头脑风暴，团队终于成功了。他们发现，新生侧支动脉中有约80%由毛细血管形成，其余则由原有动脉重新装配而成。毛细血管向动脉转变这一现象在成年小鼠心梗模型也得到了验证。

具体而言，平时的羊肠小道在高速公路发生中断时会迅速启动升级改造工程，不断拓宽、加固，获得动脉的结构和功能，最终成长为连接两条主干道的新公路，为受损心肌重新送去血液和养分。而当研究人员特异性清除毛细血管来源的新生侧支动脉后，小鼠心肌纤维化加重、心肌损伤面积扩大。

那么，改造工程是如何完成的呢？

周斌团队与吕爱兰团队合作，将目光投向了血管内皮生长因子（VEGF）——已有研究表明，VEGF对于冠状动脉血管生成和动脉化至关重要，其中VEGF-A是最为重要的亚型。

结果显示，VEGF-A就像施工总指挥。在动物实验中，利用修饰mRNA（modRNA）技术短暂提高受损心脏的VEGF-A水平后，毛细血管转变动脉的效率显著提升，小鼠心肌缺血面积减少，心功能得到改善。而VEGF信号过度激活又会产生大量不成熟的动脉血管，如同违规乱建的豆腐渣工程，道路大量铺开，却始终无法真正通车。

在此过程中，VEGF-A并非单打独斗，它通过激活关键下游转录因子YY1，打开决定动脉命运的Notch信号通路，引导毛细血管完成向动脉的身份转换。

走向病床边

解析新生侧支动脉形成机制，对于探索心脏的修复与再生的方法具有重要意义。周斌表示，只有知道新通道是如何建起来的，找到真正的施工队，才能进一步寻找针对缺血性心脏病的新疗法。

目前，临床上主要采用经皮冠状动脉介入治疗和冠状动脉旁路移植术等手段恢复血流灌注。这两种治疗方法已经挽救了大量患者，但均具有侵入性，且常伴随支架内再狭窄、血栓形成及桥血管再狭窄等并发症，并非适合所有患者。

这项工作则刷新了人们对心脏自我修复能力的认识。未来有望通过精准调控VEGFA-YY1信号通路，激发心脏自身生命之桥的搭建，为缺血性心脏病提供更加温和、有效的新疗法。

不同于小鼠，人类侧支动脉形成的情况非常复杂，具体机制仍有待进一步探索。周斌表示，侧支动脉并非马上就能形成，往往需要以天为计数。一种治疗思路是，未来或许可以对高危病人预先注射一些modRNA，进行预防型治疗，提前生成一些侧支动脉作为储备。

需要强调的是，这是一项尚待验证的治疗设想。周斌团队正在与临床医生开展合作，探索人类心脏侧支动脉形成的机制，以及可能的缺血性心脏病新疗法。

与此同时，团队此次发展的方法，可用于脑缺血、下肢缺血等缺血性疾病或损伤的研究中，对于肺脏、肝脏等修复再生也能有所启发。

用好记录仪

用极致的技术去解决重要科学问题，是基础研究不断拓展认知边界的有效途径。分子细胞卓越中心党委书记、副主任沈毅指出，现阶段，根技术先行，尤其是核心底层技术的突破，对于提升发现和解决重大科学问题的能力具有重要意义。

磨刀不误砍柴工也是周斌长期坚持的科研习惯。

自从2010年回国独立组建实验室起，周斌就在持续发展基于同源重组酶系统的遗传谱系示踪技术，用于揭示哺乳动物发育、疾病、再生过程中的细胞命运过程，进而为相关疾病治疗提供重要理论基础和新的研究方向。双重重组酶技术和邻近细胞遗传学技术，便写在了实验室发展的最初蓝图中。

2014年，在原中国科学院上海生命科学研究院院长基金的支持下，周斌团队开始大力发展双重重组酶技术。2017年，周斌团队关于双重重组酶技术的首篇论文发表于《自然-医学》，之后持续优化这套技术，陆续发表了多篇相关论文。

这项技术也得到了学界的广泛认可，目前，已有美国、英国、法国等多个国家、不同研究领域的实验室向团队索取工具小鼠，数十篇使用该技术的论文已发表。

双重重组酶技术更广阔的应用场景是解析单细胞测序中病理性的细胞功能群，进而服务于疾病研究

。周斌说，要想进一步推广应用，首要的是构建覆盖更多基因和细胞类型的双重组酶工具小鼠资源库，降低实验成本和风险。

邻近细胞遗传学技术则更为坎坷一些。直到2018年，周斌团队初步验证了在体内进行邻近细胞遗传操作的可行性，2022年，这一能够永久追踪邻近细胞的创新研究工具在《科学》正式面世。

邻近细胞遗传学技术目前能做的实验室还非常少，即便在我们自己实验室，成功率也还不高。周斌表示，我们也在努力优化这套技术，只有把它做得更好，才能被大家认可。

目前，周斌也在和分子细胞卓越中心研究员韩硕牵头组建分子细胞前沿技术分中心，分子细胞卓越中心提供人员、经费和机制支持。我们希望，中心的前沿技术能够进一步发展与外延，与不同技术体系交叉组合，服务更多科研团队攻克重要科学问题，催生更多原创发现。沈毅告诉《中国科学报》。（来源：中国科学报 江庆龄）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1126/science.ady3027>

作者：周斌等 来源：《科学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发