

追寻“应急通道”来时路,为心梗探索新疗法

● 本报记者 江庆龄

突如其来的胸痛、与时间赛跑的抢救……近两年频繁登上新闻“热搜”的心梗,是一种冠状动脉阻塞导致心肌缺血坏死的急性危重疾病。然而,同样是冠状动脉发生堵塞,不同患者的心肌损伤程度其实并不相同。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。一些人的心脏有一套“备用方案”——侧支动脉,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。相关研究近日发表于《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”。

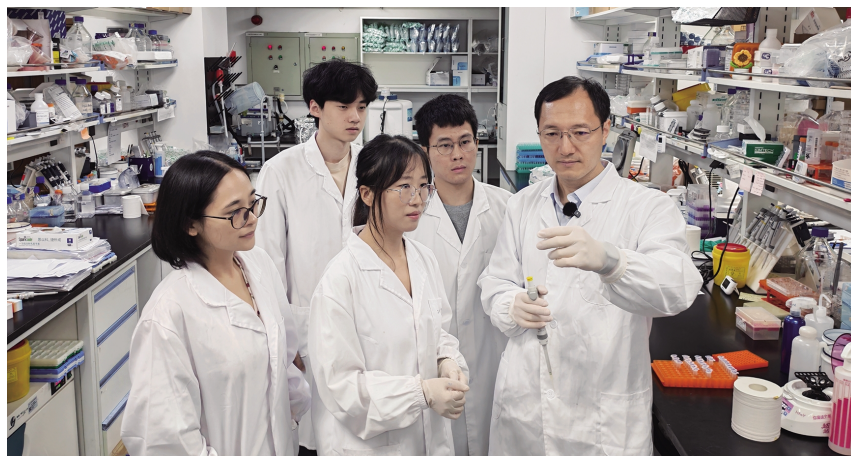
架起“追踪网”

如果把整个心脏血管网络比作交通系统,冠状动脉就是高速公路,毛细血管则是羊肠小道。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”,能够绕过被阻塞的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,周斌将课题交给了读博不到一年的张铭珺。考虑到课题的难



周斌(右一)与团队成员。

分子细胞卓越中心供图

度,周斌同时给她安排了其他课题,确保不影响毕业。

之后7年,张铭珺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”,便可以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,它们能够在损伤后参与构建新生侧支动脉。

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。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,我们经历了非常多的失败。”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。

经过反复试错、头脑风暴,团队最终发现,约80%的新生侧支动脉由毛细血管形成,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中得到了验证。

这就好比,“羊肠小道”在“高速公路”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,最终成为连接两条主干道的新“公路”,为受损心肌送去血液和养分。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、心肌梗死面积扩大。

那么,“改造工程”是如何完成的?

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是最重要的亚型。

研究显示,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,毛细血管转变为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信号过度激活则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,大量铺设道路,却无法真正通车。

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。这两种疗法挽救了大量患者,但具有侵入性,且常伴随支架内再狭窄、血栓及桥血管再狭窄等并发症,并不适合所有患者。

周斌等人的研究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,往往需要以天计。一种治疗思路是为高危病人预先注射modRNA,提前生成一些侧支动脉作为储备。”

需要强调的是,这是尚待验证的治疗设想。周斌团队正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。

此外,周斌表示,目前掌握邻近细胞遗传学技术的实验室还非常少,即便在他们的实验室,成功率也不高。“我们在努力优化这套技术,只有把它做得更好,才能被大家认可。”

“用极致的技术解决重要科学问题,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。”

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.ady>