



巨噬细胞在心肌梗死中作用的研究进展

董正, 吴润达, 孙爱军, 葛均波

引用本文:

董正, 吴润达, 孙爱军, 等. 巨噬细胞在心肌梗死中作用的研究进展[J]. 中国临床医学, 2020, 27(5): 852–856.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192282>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

胚胎来源巨噬细胞的起源及其在肝脏中功能的研究进展

Research progresses of ontogeny and function of embryonic stem cell-derived macrophages in liver
中国临床医学. 2018, 25(1): 123–128 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170249>

过表达锌指蛋白A20可抑制肺泡巨噬细胞炎症反应

A20 regulates the inflammatory responses of alveolar macrophage
中国临床医学. 2016, 23(6): 715–719 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160822>

心肌梗死微环境中氧化低密度脂蛋白对树突状细胞诱导炎症反应的影响

Effect of oxidized low-density lipoprotein on dendritic cells-induced inflammation in microenvironment of myocardial infarction
中国临床医学. 2018, 25(3): 383–386 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170950>

基于可降解磁性生物支架的离体三维心肌补片构建及其生物学特性分析

Manufacture of biodegradable magnetic scaffold based *in-vitro* three-dimensional myocardial patch and its biological characteristics
中国临床医学. 2020, 27(5): 779–784 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201222>

MicroRNA在心肌梗死临床诊疗中的应用进展

Recent progress on microRNA in diagnosis and treatment of myocardial infarction
中国临床医学. 2017, 24(5): 802–807 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170153>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192282

巨噬细胞在心肌梗死中作用的研究进展

董正^{1,2}, 吴润达^{1,2}, 孙爱军^{1,2}, 葛均波^{1,2*}

1. 复旦大学附属中山医院心内科, 上海 200032

2. 上海市心血管病研究所, 上海 200032

[摘要] 心肌梗死导致心肌细胞缺血坏死并引发严重的炎症反应,此时大量的巨噬细胞被募集至心脏以清除死亡心肌组织,同时分泌多种细胞因子和趋化因子,协助吞噬坏死细胞碎片并促进组织修复。这个过程由多种因素调控,并主要与组织微环境相关。但在一些情况下,巨噬细胞调控失衡会造成不可逆的损伤,并加速心力衰竭的过程。本篇综述主要梳理了心脏中巨噬细胞的类型,并探讨巨噬细胞在发生心肌梗死后发挥作用的过程。

[关键词] 巨噬细胞;心肌梗死;炎症反应

[中图分类号] R 714.252 **[文献标志码]** A

Progress of role of macrophage in myocardial infarction

DONG Zheng^{1,2}, WU Run-da^{1,2}, SUN Ai-jun^{1,2}, GE Jun-bo^{1,2*}

1. Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Shanghai 200032, China

[Abstract] Myocardial infarction leads to myocardial apoptosis and causes severe inflammation response. Tons of macrophages are recruited to the heart removing dying tissue, and many cytokines and chemokine are secreted to help scavenge cell debris and promote healing. This process is regulated by many factors and is mainly related to the local microenvironment. But under some circumstances, the imbalance of macrophage regulation can cause irreversible damage and accelerate the process of heart failure. This view reviews the types of macrophages in the heart and discusses the role of macrophages after myocardial infarction.

[Key Words] macrophages; myocardial infarction; inflammation response

《中国心血管病报告 2018》显示,目前中国心血管病死亡率占居民疾病死亡构成的 40%以上^[1],对冠心病和心肌梗死后的治疗仍是目前面临的挑战。过去几年科学家深入研究了心脏原位巨噬细胞和炎症反应时募集的巨噬细胞,以及这 2 类细胞与心脏其他细胞(包括心肌细胞、成纤维细胞和内皮细胞)之间的复杂关系^[2]。并对巨噬细胞在临床上的应用进行了探索。

1 巨噬细胞的分型和来源

1882 年,Metchnikoff 首次发现巨噬细胞可以吞噬微粒或其他细胞,并将这种免疫保护功能称作“吞噬作用”(phagocytosis)^[3]。近年来研究表明,巨

噬细胞与器官的发育、稳态、免疫耐受和免疫应答都有密不可分的关系。在机体稳态时,巨噬细胞起到维持稳态的功能,比如清除组织碎片和介导免疫耐受。同时巨噬细胞还兼具所在器官的特异性功能,比如在心脏中可以促进电活动的传导^[4]。而在心肌梗死后,巨噬细胞则会根据组织微环境的变化,适应性地产生不同的表型并参与其中。

1.1 巨噬细胞分型 20 世纪 80 年代科学家提出了经典活化型巨噬细胞(M1)和替代活化型巨噬细胞(M2)2 种巨噬细胞类型^[5],用以简单区分和描述巨噬细胞的表型和功能。如今,可以通过多种方式来为巨噬细胞分型,比如通过其功能(吞噬功能、免疫功能)、特定的标志[F4/80、CD64、Mer 酪氨酸激

[收稿日期] 2019-12-16 **[接受日期]** 2020-06-05

[基金项目] 国家自然科学基金(81521001,81570224,81725002,91639104)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81521001,81570224,81725002,91639104)。

[作者简介] 董正,硕士。E-mail: 19211210018@fudan.edu.cn

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-64041990, E-mail: ge.junbo@zs-hospital.sh.cn

酶(MerTK)]、形态学及其在不同组织中的定位分型。在心脏处于稳态时,通过主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)、Ly-6C、趋化因子(C-C 基元)受体2[chemokine (C-C motif) receptor 2, CCR2]和CD11c的表达将心脏原位巨噬细胞分成4个亚群: Ly-6C⁻ MHC II^{hi} CX₃CR1^{hi} CD206^{int} MerTK⁺ CD11c^{low} CCR2⁻ CD64⁺ 巨噬细胞; Ly-6C⁻ MHC II^{low} CX₃CR1^{int} CD206^{hi} MerTK⁺ CD11c^{low} CCR2⁻ CD64⁺ 巨噬细胞; Ly-6C⁺ MHC II^{hi/low} CX₃CR1^{hi} CD206^{hi/int} MerTK⁺ CD11c^{low} CCR2⁻ CD64⁺ 巨噬细胞; Ly-6C⁻ MHC II^{hi} CX₃CR1^{hi} CD206^{int} MerTK⁺ CD11c^{hi} CCR2⁺ CD103⁻ CD64⁺ 巨噬细胞^[6]。这些亚群在起源上有所不同。随着年龄的增加, MHC II^{hi} 巨噬细胞数量逐渐增多, 而CX₃CR1⁺巨噬细胞数量逐渐减少。在个体刚出生时, 心脏中绝大多数巨噬细胞为 MHC II^{low} CX₃CR1^{hi}巨噬细胞, 其在原位自我更新维持数量。但随着年龄的增长, 这种更新机制逐渐消失, 而其他细胞亚群数量逐渐增加。近2年, 随着单细胞RNA测序技术(scRNA-Seq)的不断发展, 心脏巨噬细胞的表面标志和亚群区分也愈发趋于精准化^[7-9]。研究^[9]通过无偏倚 scRNA-Seq 技术发现, 梗死区域CD45⁺白细胞中至少有7个巨噬细胞亚群, 这些亚群可以通过非监督聚类的分类基因表达来识别。通过对新的亚群功能进行发掘, 也会为将来临床针对巨噬细胞的治疗提供新的靶点。

1.2 巨噬细胞的来源 20世纪60年代科学家们普遍认为, 循环单核细胞由骨髓来源的造血干细胞(HSC)产生, 可进入组织分化为组织巨噬细胞^[10]。然而, 近年的观点认为, 许多组织原位巨噬细胞(如心脏中 CCR2⁻和 Ly-6C⁺巨噬细胞)自胚胎期便存在于组织之中, 并一直通过自我复制维持更新, 并不是靠血液中外来的单核细胞进行补充^[11-17]。

最近的研究还探讨了局部微环境与细胞来源对组织原位巨噬细胞表型的影响, 发现在大脑中, 骨髓来源的巨噬细胞替代原位小胶质细胞后会表现出全新的巨噬细胞表型^[18]。朗格汉斯细胞(皮肤巨噬细胞)对电离辐射造成的DNA损伤具有抵抗能力, 这是骨髓来源的巨噬细胞所不具有的特性, 反映了胚胎来源的组织巨噬细胞在各自的组织中具有自我更新的能力^[19]。由于大多数器官有胚胎

来源具有特殊功能的巨噬细胞群, 与局部微环境的相互作用决定了巨噬细胞特性, 并保留了不同器官特异性分子信号^[20], 证明了局部微环境在巨噬细胞识别和功能调节中的重要性。

2 巨噬细胞在心肌梗死中的作用

由于成年哺乳动物心肌细胞无法再生, 因而心肌梗死后, 机体会启动一系列原发性与适应性免疫炎症反应及后续损伤修复过程, 最终使坏死心肌被瘢痕组织取代。心肌梗死后的心脏重构与修复过程可分为3个阶段: 急性炎症期、纤维修复期和稳定增殖期, 其中单核/巨噬细胞扮演了非常重要的角色。

2.1 急性炎症期 在心肌梗死后1~3 d, 即急性炎症期, 此时心脏原位巨噬细胞与心肌细胞大量死亡^[21]。细胞死亡会使血液中中性粒细胞和促炎性单核细胞(小鼠为 Ly-6C^{hi}单核细胞, 人类为 CD16^{low}单核细胞^[22])向心脏聚集。Ly-6C^{hi}单核细胞的募集增加了M1型巨噬细胞的数量, 后者具有强大的吞噬功能, 在吞噬细胞碎片的同时也分泌基质金属蛋白酶(MMP)、活性氧类(ROS)和促炎细胞因子[如白介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-12和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]等^[23]。炎症期的巨噬细胞对于组织细胞碎片的清理和梗死区域的愈合都至关重要, 梗死区炎症反应紊乱会导致坏死碎片聚积、心脏功能降低, 最终导致心力衰竭^[24]。例如, 在心肌梗死后, 心脏巨噬细胞表面的吞噬受体 MerTK 表达上调, 而敲除 MerTK 可导致凋亡心肌细胞的聚积, 心脏中性粒细胞持续性增加和抗炎细胞因子 IL-10 水平降低, 并最终导致心功能恶化^[25]。

然而, 也有研究发现, 炎症期部分巨噬细胞会损伤心脏功能, 导致不良预后。通过对小鼠心肌梗死后急性期梗死区域白细胞行 scRNA-Seq 检测, 发现一群巨噬细胞可通过干扰素调节因子3(IRF3)介导与病毒感染相关的炎症基因的转录。这群巨噬细胞被称作干扰素诱导细胞(IFNIC)。当全面敲除编码 IRF3 或 1 型干扰素受体的基因后, 小鼠心肌梗死后存活率和心肌修复都得到了改善^[9]。这表明, 通过调节心肌梗死后炎症期特定巨噬细胞的功能和数量, 可以促进心肌梗死后修复和心功能改善。

2.2 纤维增生期和稳定期 心肌梗死后3~7 d, 由

于中性粒细胞的逐渐消失和 Ly-6C^{low} 巨噬细胞的出现,炎症阶段逐步转变为修复阶段,即纤维修复期和稳定增生期。此时 M2 型巨噬细胞数量增加,并分泌转化生长因子- β (TGF- β),血管内皮生长因子(VEGF)和 IL-10^[26]。这个过程依赖核受体亚家族 4 A 组成员 1(nuclear receptor subfamily 4 group A member 1, NR4A1)的介导。NR4A1 可通过抑制 IL-6、TNF 和 MMP9 的表达,从而使巨噬细胞向修复表型转变。而敲除 NR4A1 基因会使 M2 型巨噬细胞数量减少,并导致愈合不良、纤维化增加,最终发展为心力衰竭^[27]。

M2 型巨噬细胞可促进损伤修复和瘢痕形成:其分泌的 TGF- β 和 IL-10 通过心肌成纤维细胞介导胶原蛋白的产生;分泌的 VEGF 可介导血管新生;并通过调节 MMP 和 TIMP 影响细胞外基质的形成。在 M2 型巨噬细胞的介导下,心肌成纤维细胞增殖并迁移到梗死区域,产生胶原蛋白 III 和胶原蛋白 I^[26,28]。此外,使用盐皮质激素抑制剂可以通过诱导修复性巨噬细胞的产生起到心脏保护作用^[29]。

研究^[30-31]表明,在同时缺乏单核细胞和巨噬细胞的情况下,心肌缺血损伤后胶原和血管生成减少,心肌破裂增加并阻碍心脏损伤后心肌修复。然而,ApoE^{-/-}小鼠研究表明,巨噬细胞数量的大量增加会导致过度炎症和心功能受损^[32]。这表明,心肌梗死后继发的炎症和修复性级联反应必须受到精确调控,才能达到最佳的转归。如果在心肌梗死后早期炎症细胞过量聚集,就会导致梗死区室壁变薄以及心肌梗死灶愈合不良。而如果没有强力的炎症反应过程,死亡的组织碎片在缺血区域残留,就会导致过多的肉芽组织增生,瘢痕修复不稳定,甚至会导致左室破裂^[33]。

3 心肌梗死中针对巨噬细胞的治疗方法

在心肌梗死中以单核细胞和巨噬细胞为靶点进行治理时,需要针对 2 个阶段进行调控:第 1 阶段,单核细胞募集和促炎性巨噬细胞清除碎片;第 2 阶段,修复性巨噬细胞促进心肌愈合。例如,白细胞水平显著升高的患者可能会从抑制单核细胞募集的治疗方案中获益,而心肌纤维化广泛的患者可能更适合抑制巨噬细胞增多或中和 IL-4 的治疗方案。

通过使用抗体阻断细胞因子或趋化因子影响细胞的产生、发育或功能,可以间接调节巨噬细胞的功能。例如,使用 IL-1 β 的抗体可以减少心肌梗死后 HSC 的增殖,从而减少单核细胞的产生,减轻心脏炎症反应以及减少心衰的发生^[34]。此外,在小鼠体内抑制 IL-1 β 可以减轻动脉粥样硬化中的斑块进展^[35]。CANTOS 研究也证明卡纳单抗对动脉粥样硬化患者有潜在的治疗效果^[36]。

通过纳米颗粒和脂质体运载某种分子可以改变巨噬细胞的表型。例如,含有磷脂酰丝氨酸(PS)的脂质体可通过模仿凋亡细胞引发巨噬细胞的抗炎反应,这种方式在临床治疗上可以得到应用^[37]。这表明使用纳米材料能够特异性地治疗心肌梗死,而通过 PEG 涂层以及抗体融合,可进一步优化脂质体的靶向性。

此外,新兴的治疗技术包括基因编辑和 RNA 干扰,也可以调节免疫细胞的产生和表型。这 2 种方法最近都被应用于临床前研究^[38] 和对人类细胞的研究。未来通过治疗方式的变革,可能针对巨噬细胞研发出更多的治疗方法。

4 小结

细胞谱系研究揭示了在稳态时,心脏和大动脉中的巨噬细胞大多为胚胎来源。在心肌梗死和动脉粥样硬化时,炎症反应招募的单核细胞可以在局部分化为巨噬细胞,后者通常具有更强的吞噬功能。然而,在心肌梗死后修复期招募的单核细胞则一般有利于疾病的转归,因其可以分化为修复型巨噬细胞,促进梗死区域的愈合以及瘢痕组织的修复。

今后,在不同器官单细胞水平上对巨噬细胞进行更详细的转录组和代谢组分析,以及对不同疾病分期进行研究,可能有助于进一步揭示巨噬细胞亚群功能及其在心血管疾病中各自的作用,使在某个时间点特异性调控特定部位的巨噬细胞成为可能。

参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] JIA D, JIANG H, WENG X, et al. Interleukin-35 promotes macrophage survival and improves wound healing after myocardial infarction in mice[J]. Circ Res, 2019, 124(9): 1323-1336.

- [3] METCHNIKOFF E. Uber den Kampf der Zellen gegen erysipel-kokken[J]. Arch Pathol Anat Physiol Klin Med, 1887,107;209-249.
- [4] HULSMANS M, CLAUSS S, XIAO L, et al. Macrophages facilitate electrical conduction in the heart[J]. Cell, 2017,169(3);510-522.
- [5] NATHAN C F, MURRAY H W, WIEBE M E, et al. Identification of interferon-gamma as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity[J]. J Exp Med, 1983,158(3);670-689.
- [6] EPELMAN S, LAVINE K J, BEAUDIN A E, et al. Embryonic and adult-derived resident cardiac macrophages are maintained through distinct mechanisms at steady state and during inflammation[J]. Immunity, 2014, 40(1);91-104.
- [7] DICK S A, MACKLIN J A, NEJAT S, et al. Self-renewing resident cardiac macrophages limit adverse remodeling following myocardial infarction[J]. Nat Immunol, 2019, 20(1);29-39.
- [8] MARTINI E, KUNDERFRANCO P, PEANO C, et al. Single cell sequencing of mouse heart immune infiltrate in pressure overload-driven heart failure reveals extent of immune activation [J]. Circulation, 2019, 140 (25); 2089-2107.
- [9] KING K R, AGUIRRE A D, YE Y X, et al. IRF3 and type I interferons fuel a fatal response to myocardial infarction [J]. Nat Med, 2017,23(12);1481-1487.
- [10] VAN FURTH R, COHN Z A. The origin and kinetics of mononuclear phagocytes[J]. J Exp Med, 1968, 128(3);415-435.
- [11] SCHULZ C, GOMEZ PERDIGUERO E, CHORRO L, et al. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells [J]. Science, 2012, 336 (6077); 86-90.
- [12] GINHOUX F, GRETER M, LEBOEUF M, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages [J]. Science, 2010, 330 (6005); 841-845.
- [13] YONA S, KIM K W, WOLF Y, et al. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis[J]. Immunity, 2013, 38(1);79-91.
- [14] HOYER F F, NAXEROVA K, SCHLOSS M J, et al. Tissue-specific macrophage responses to remote injury impact the outcome of subsequent local immune challenge [J]. Immunity, 2019, 51(5);899-914.
- [15] WU R, GAO W, YAO K, et al. Roles of exosomes derived from immune cells in cardiovascular diseases [J]. Front Immunol, 2019, 10;648.
- [16] VAGNOZZI R J, MAILLET M, SARGENT M A, et al. An acute immune response underlies the benefit of cardiac stem-cell therapy[J]. Nature, 2020,577(7790);405-409.
- [17] HEIDT T, COURTIES G, DUTTA P, et al. Differential contribution of monocytes to heart macrophages in steady-state and after myocardial infarction[J]. Circ Res, 2014, 115(2);284-295.
- [18] BRUTTGER J, KARRAM K, WÖRTGE S, et al. Genetic cell ablation reveals clusters of local self-renewing microglia in the mammalian central nervous system[J]. Immunity, 2015, 43(1);92-106.
- [19] PRICE J G, IDOYAGA J, SALMON H, et al. CDKN1A regulates Langerhans cell survival and promotes Treg cell generation upon exposure to ionizing irradiation [J]. Nat Immunol, 2015,16(10);1060-1068.
- [20] LAVIN Y, WINTER D, BLECHER-GONEN R, et al. Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment [J]. Cell, 2014, 159 (6); 1312-1326.
- [21] LEUSCHNER F, RAUCH P J, UENO T, et al. Rapid monocyte kinetics in acute myocardial infarction are sustained by extramedullary monocytopoiesis[J]. J Exp Med, 2012, 209(1);123-137.
- [22] VAN DER LAAN A M, TER HORST E N, DELEWIR, et al. Monocyte subset accumulation in the human heart following acute myocardial infarction and the role of the spleen as monocyte reservoir[J]. Eur Heart J, 2014,35(6); 376-385.
- [23] NAHRENDORF M, SWIRSKI F K, AIKAWA E, et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions[J]. J Exp Med, 2007, 204(12);3037-3047.
- [24] COCHAIN C, AUVYNET C, POUPEL L, et al. The chemokine decoy receptor D6 prevents excessive inflammation and adverse ventricular remodeling after myocardial infarction [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32 (9); 2206-2213.
- [25] WAN E, YEAP X Y, DEHN S, et al. Enhanced efferocytosis of apoptotic cardiomyocytes through myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase links acute inflammation resolution to cardiac repair after infarction[J]. Circ Res, 2013,113(8);1004-1012.
- [26] FRANGOIANNIS N G, KOVACIC J C. Extracellular matrix in ischemic heart disease, part 4/4: JACC focus seminar[J]. J Am Coll Cardiol, 2020,75(17);2219-2235.
- [27] HILGENDORF I, GERHARDT L M, TAN T C, et al. Ly-6C^{high} monocytes depend on Nr4a1 to balance both inflammatory and reparative phases in the infarcted myocardium[J]. Circ Res, 2014, 114(10);1611-1622.

- [28] JUNG M, MA Y, IYER R P, et al. IL-10 improves cardiac remodeling after myocardial infarction by stimulating M2 macrophage polarization and fibroblast activation[J]. *Basic Res Cardiol*, 2017, 112(3):33.
- [29] USHER M G, DUAN S Z, IVASCHENKO C Y, et al. Myeloid mineralocorticoid receptor controls macrophage polarization and cardiovascular hypertrophy and remodeling in mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(9): 3350-3364.
- [30] VAN AMERONGEN M J, HARMSSEN M C, VAN ROOIJEN N, et al. Macrophage depletion impairs wound healing and increases left ventricular remodeling after myocardial injury in mice[J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(3): 818-829.
- [31] POLLER W C, NAHRENDORF M, SWIRSKI F K. Hematopoiesis and cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2020, 126(8):1061-1085.
- [32] PANIZZI P, SWIRSKI F K, FIGUEIREDO J L, et al. Impaired infarct healing in atherosclerotic mice with Ly-6C^{hi} monocytosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(15): 1629-1638.
- [33] HORCKMANS M, RING L, DUCHENE J, et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(3):187-197.
- [34] SAGER H B, HEIDT T, HULSMANS M, et al. Targeting interleukin-1 reduces leukocyte production after acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2015, 132(20): 1880-1890.
- [35] BHASKAR V, YIN J, MIRZA A M, et al. Monoclonal antibodies targeting IL-1 beta reduce biomarkers of atherosclerosis in vitro and inhibit atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 216(2):313-320.
- [36] RIDKER P M, EVERETT B M, THUREN T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12):1119-1131.
- [37] HAREL-ADAR T, BEN MORDECHAI T, AMSALEM Y, et al. Modulation of cardiac macrophages by phosphatidylserine-presenting liposomes improves infarct repair[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(5): 1827-1832.
- [38] TOTHOVA Z, KRILL-BURGER J M, POPOVA K D, et al. Multiplex CRISPR/Cas9-based genome editing in human hematopoietic stem cells models clonal hematopoiesis and myeloid neoplasia[J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 21(4):547-555.

[本文编辑] 王迪, 贾泽军

