

骨髓干细胞动员抑制TGF- β 非经典通路对抗大鼠 心肌纤维化的研究*

夏文庆¹, 袁向珍², 路怀志³, 柳 杨¹, 杜大勇¹, 李运田^{1 Δ}

1. 南方医科大学第二临床医学院/中国人民解放军第三〇五医院 心脏中心(北京 100017); 2. 内蒙古医科大学附属医院 保健所(呼和浩特 010050); 3. 宁陵县人民医院 心血管内科(商丘 476700)

【摘要】目的 探讨骨髓干细胞动员抑制大鼠心肌纤维化的机制与转化生长因子(TGF- β)介导的非经典通路的关系。**方法** 22只Wistar大鼠通过皮下注射异丙肾上腺素(isoproterenol, Iso)建立心肌纤维化模型后,随机分为对照组(Con组)和动员组(GT组),GT组大鼠皮下注射重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF),连续注射5 d,对照组同期皮下注射生理盐水。末次注射4周后,行HE和Masson染色观察两组大鼠心肌结构,ELISA法检测血清B型利钠肽(BNP)质量浓度,免疫组化染色观察心肌组织中Ⅲ型胶原表达,Western blot检测组织Ⅰ型胶原、TGF- β 、转化生长因子激酶1(TAK1)、丝裂原活化蛋白激酶(MKK)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)的蛋白水平。**结果** 与对照组相比,GT组大鼠血清BNP质量浓度降低($P<0.01$);Masson染色胶原沉积减少,胶原面积比值下降($P<0.01$);Western blot检测Ⅰ型胶原、TGF- β 、TAK1、MKK3、p38MAPK表达较对照组均降低($P<0.05$)。**结论** 骨髓干细胞动员可改善大鼠心肌纤维化的程度,这种抗心肌纤维化的作用与抑制TGF- β /TAK1/MKK/p38MAPK通路有关。

【关键词】 异丙肾上腺素 G-CSF 心肌纤维化 TGF- β

Mobilization of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Inhibits TGF- β Non-classical Pathway Against Myocardial Fibrosis in Rats XIA Wen-qing¹, YUAN Xiang-zhen², LU Huai-zhi³, LIU Yang¹, DU Da-yong¹, LI Yun-tian^{1 Δ} . 1. The Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University/Centre of Coronary Heart Disease, the 305 Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100017, China; 2. Health Care Institute of Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010050, China; 3. Department of Cardiology, Ningling County People's Hospital, Shangqiu 476700, China

Δ Corresponding author, E-mail: lyt305@126.com

【Abstract】Objective To observe the relationship between the mechanism of bone marrow stem cell mobilization mediated the myocardial fibrosis inhibition in rats and the non-classical pathway mediated by transforming growth factor- β (TGF- β). **Methods** Twenty two Wistar rats were subcutaneously injected with isoproterenol (Iso) to establish the model of myocardial fibrosis, and then were randomly divided into control group and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-treat group (GT group). The rats in GT group were subcutaneously injected with recombinant human granulocyte stimulating factor for 5 days, and the control group was injected with normal saline. After 4 weeks, the myocardial structure was observed by pathological staining, the content of serum B type natriuretic peptide (BNP) was detected by ELISA, the expression of type Ⅲ collagen was detected by immunohistochemistry staining and the protein expression level of type Ⅰ collagen, TGF- β , transforming growth factor kinase 1 (TAK1), mitogen-activated protein kinase (MKK) and p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) was determined by Western blot. **Results** Compared with the control group, the serum BNP level, Masson staining collagen deposition, collagen area ratio and the expression of type Ⅰ collagen, TGF- β , TAK1, MKK3 and p38MAPK in the GT group were lower than those in the control group. **Conclusion** Bone marrow stem cell mobilization can alleviate the degree of myocardial fibrosis in rats, which is related to the inhibition of TGF- β /TAK1/MKK/p38MAPK pathway.

【Key words】 Isoproterenol Granulocyte colony-stimulating factor Cardiac fibrosis TGF- β

心肌纤维化与多种疾病密切相关,其病理生理特点是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分在心肌间质内过量沉积,引起心室壁弹性减弱,收缩及舒张功能受损,最终引起心力衰竭^[1]。ECM沉积包括胶原增生、成纤维细胞大量增殖两方面,在心脏疾病的晚期,胶原增生并

相互交联,加重心肌纤维化^[2]。在对心肌纤维化信号通路的研究中发现,转化生长因子(TGF- β)的作用最明显^[3],其通过TGF- β /Smad激活的经典通路和TGF- β /TAK1激活的非经典通路^[4-7],刺激细胞因子和胶原蛋白表达,引起胶原在心肌间质沉积,发生纤维化的改变。

粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)可刺激骨髓中的干细胞大量进入外周血

* 国家自然科学基金(No.81560045)资助

Δ 通信作者, E-mail: lyt305@126.com

中。目前的研究已证实,骨髓间充质干细胞独特的“归巢”作用^[8-9],使其可以迁移到心肌坏死部位,通过旁分泌和多向分化特性,加速分化为血管内皮细胞^[10],减少凋亡细胞表达^[11],发挥保护心脏的作用。

目前G-CSF动员骨髓干细胞抑制心肌纤维化的研究中,机制也多见于对肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)或TGF- β 经典通路的探讨,参与TGF- β 非经典通路的研究则较少。因此,本研究通过皮下注射异丙肾上腺素(isoproterenol, Iso)建立心肌纤维化大鼠动物模型,观察重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)对模型大鼠心肌纤维化的影响,并探讨其影响机制。

1 材料及方法

1.1 实验动物

清洁级Wistar雄性大鼠,体质量180~200 g,购于维通利华实验动物有限公司。动物实验遵循我国《实验动物福利伦理审查指南(GB/T 35892 2018)》提出的原则与要求。

1.2 试剂及仪器

Iso(上海嘉禾),重组人粒细胞刺激因子注射液(北京双鹭),DMEM/F12培养基、胰蛋白酶、PBS缓冲液(Hyclone公司),胎牛血清(Gibco公司),大鼠Ficoll分离液(天津灏洋),流式细胞仪(Beckman Coulter公司),B型利钠肽(BNP)ELISA试剂盒(科特生物),Masson染色试剂盒(南京建成),RIPA裂解液、BCA蛋白定量试剂盒(博士德公司),I型胶原、TGF- β 、转化生长因子酶1(TAK1)、丝裂原活化蛋白激酶激酶(MKK)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)蛋白的一抗(兔抗Ⅲ型胶原多克隆抗体,Abcam),蛋白二抗(山羊抗兔IgG, EASYBIO-101),DAB显色液(中杉公司),ECL发光液(康为世纪),凝胶发光仪(protein, 型号FluorChem E),酶标仪(Bietek, 型号Epoch)。

1.3 心肌纤维化模型建立与分组

将22只Wistar大鼠标号,于每日固定时间背部皮下注射Iso 4 mg/(kg·d),连续注射10 d,构建心肌纤维化模型,同时正常喂养Wistar大鼠2只以后期对照观察。10 d后,正常饲养的2只大鼠和随机抽取的2只Iso注射大鼠经腹腔注射麻醉后取心脏,行HE染色观察心肌结构改变,剩余20只动物按随机数字表法分为动员组(GT组)及对照组(Con组),每组10只,动员组给予背部皮下注射rhG-CSF 50 μ g/(kg·d),连续注射5 d,对照组同期皮下注射等体积生理盐水,末次给药结束后正常喂养4周进行后续检测。

1.4 外周血白细胞计数、单个核细胞分离培养及干细胞表面抗原检测

G-CSF能动员骨髓中的造血干细胞和骨髓干细胞,

因此可通过计数外周血白细胞(WBC)数量,了解骨髓动员的情况。在动员前及动员第5天,两组大鼠分别于尾静脉采血0.5 mL,稀释后用血细胞计数仪检测外周血WBC数,取平均值。在动员第5天,每组选择3只大鼠,剪尾尖取血5 mL,采用非密度梯度离心法(使用大鼠淋巴细胞分离液)分离外周血中的单个核细胞,吸取分离液中灰白色的界面,10%完全培养基重悬后进行细胞培养,用培养的第3代单个核细胞通过流式细胞仪检测干细胞表面抗原。因对照组外周血的粒细胞数量在动员前后并无变化,外周血分离培养过程中,未见灰白色界面的单个核细胞层面,后续以空白培养基对照。

1.5 动脉血BNP水平及心脏HE和Masson染色

大鼠麻醉固定后,消毒皮肤,剪开腹腔后使用取血针腹主动脉取血并静置1 h,4 $^{\circ}$ C离心机中3 000 r/min离心15 min,吸取上清液-20 $^{\circ}$ C保存。按照ELISA说明书操作步骤,采用双抗体夹心法,取血液上清液检测血清BNP质量浓度。同时迅速剪开胸腔摘取心脏,用冰生理盐水冲洗,在心脏最大横径下方约2 mm处横切,上半部分置于体积分数为4%多聚甲醛中固定,下半部分剪去右心室及室间隔部分,置于冻存管内液氮冻存。固定24 h后,组织块脱水,石蜡包埋切片(6 μ m),脱蜡后梯度酒精复水,行HE和Masson染色,在Masson切片上随机选取5个无重叠视野,Image-pro软件计算每个视野胶原容积分数(CVF),CVF以胶原所占面积/视野总面积计算,取平均值。

1.6 心肌免疫组化染色检测Ⅲ型胶原表达

心肌组织块切片脱蜡复水,pH6.0柠檬酸盐微波热修复15 min,自然冷却,滴加3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶,避光孵育10 min后,山羊血清封闭30 min甩去,滴加兔抗Ⅲ型胶原多克隆抗体,稀释比例为1:500,置于湿盒中4 $^{\circ}$ C孵育过夜后室温复温,冲洗后滴加生物素标记的山羊抗兔IgG,室温孵育后漂洗,滴加HRP标记链霉素卵白素工作液再孵育后,加入DAB显色液以显色。光镜下切片的棕褐色颗粒为阳性结果,每个切片取4个视野拍照,用Image-pro软件对每个视野进行分析并计算阳性染色的强度,以平均光密度(累积光密度/组织面积)代表组织中Ⅲ型胶原蛋白的相对表达量。

1.7 Western blot检测I型胶原、TGF- β 、TAK1、MKK、p38MAPK的蛋白表达

提取所有大鼠心脏总蛋白后,用BCA蛋白定量盒测定组织蛋白浓度,SDS-PAGE电泳法分离蛋白,转到PVNF膜表面,5%脱脂奶粉封闭,室温孵育1 h,加入0.5%脱脂牛奶稀释后的一抗和GADPH一抗至4 $^{\circ}$ C冰箱静

置过夜, 抗体滴度参考说明书。漂洗后加入稀释后的二抗(山羊抗兔IgG)室温下孵育, 最后采用ELC法检测目的条带, 在凝胶发光仪中拍照并测定目的蛋白和内参GADPH蛋白灰度值, 以目的蛋白/GADPH蛋白灰度的比值为目的蛋白的相对表达量。

1.8 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用两独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Iso诱导大鼠心肌纤维化改变

HE染色(图1)显示, 连续皮下注射Iso 10 d后, 大鼠心肌细胞结构排列错乱, 间质胶原纤维大量增生, 相互交织成网, 呈纤维化改变, 证明心肌纤维化模型构建成功。

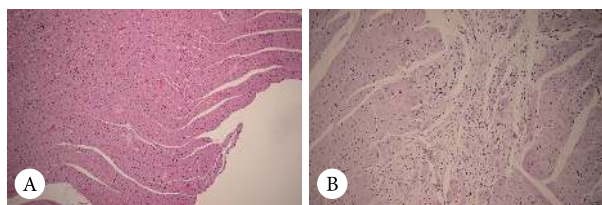


图 1 正常大鼠(A)与Iso诱导心肌纤维化大鼠(B)心肌病理结构。HE $\times 40$
Fig 1 Pathological results of normal rats (A) and Iso-induced myocardial fibrosis rats (B). HE $\times 40$

2.2 G-CSF刺激模型大鼠外周血WBC计数及干细胞鉴定

根据WBC计数结果(表1), GT组大鼠的外周血粒细胞数量在动员治疗后升高, 与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.01$); 动员第5天后, GT组的粒细胞计数较对照组也升高($P < 0.01$); 而对照组在动员前后, 外周血粒细胞计数无明显变化。

表 1 两组大鼠外周血粒细胞动员情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of granulocytes in two groups of rats ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Granulocyte/($\times 10^9 L^{-1}$)	
		Before mobilization	After mobilization
Control	10	8.48 $\pm$ 2.56	8.42 $\pm$ 2.20
GT	10	8.25 $\pm$ 3.65	68.52 $\pm$ 10.22 ^{##, **}

^{##} $P < 0.01$, vs. granulocyte before mobilization in GT group; ^{**} $P < 0.01$, vs. control group

流式结果显示(图2, 图中的横坐标为脉冲信号, 红色部分为相应抗体标记表达阳性的细胞, 绿色部分为表达阴性的细胞): GT组大鼠外周血粒细胞表面标志CD29、CD90强阳性(CD29、CD90的表达量分别为98.47%和99.1%), CD45阴性(表达量为2.61%), 表达结果符合骨髓干细胞表面抗原表达的特点, 由此证明模型大鼠被动员

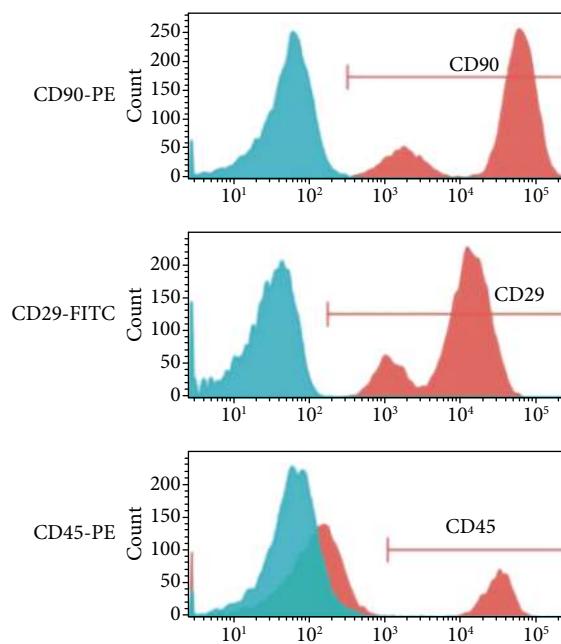


图 2 外周血粒细胞流式分析结果

Fig 2 Results of granulocyte flow cytometry

CD90 is labeled with PE fluorescence as well as CD45, and CD29 is labeled with FITC fluorescence. Flow cytometry analysis indicate positive markers (CD90, CD29) and a negative marker (CD45) of BMSCs

后, 外周血中的单个核细胞主要是骨髓干细胞。

2.3 动员后GT组大鼠血清BNP质量浓度降低

动员治疗后, GT组大鼠血清BNP质量浓度低于对照组(图3), 两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

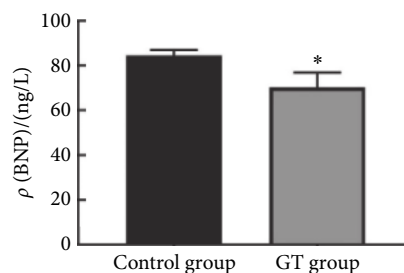


图 3 动员后大鼠血清BNP质量浓度

Fig 3 BNP mass concentration in two groups

* $P < 0.05$, vs. control group ($n=10$)

2.4 G-CSF动员后大鼠心肌病理形态改善

HE染色结果(图4A、4B)显示, 对照组大鼠在末次注射后4周, 心肌细胞结构破坏明显, 间质纤维大量增生, 排列紊乱; 经粒细胞刺激因子动员的GT组心肌间质结构有所改善, 纤维化程度减轻。

Masson染色(图4C、4D)可见: 与对照组相比, GT组心肌间质的胶原纤维表达减少, 胶原沉积程度显著减轻; GT组CVF值(0.1171 ± 0.024)低于对照组(0.3465 ± 0.109),

两组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 见图5。

2.5 G-CSF动员后大鼠心肌Ⅲ型胶原沉积减轻

结果显示(图6): 对照组心内膜下可见明显阳性表

达, Ⅲ型胶原蛋白在间质内弥漫性增生(平均光密度值为 $0.038 0 \pm 0.036$); GT组阳性表达($0.019 8 \pm 0.029$)减少, 胶原蛋白沉积减轻, 但两组之间差异无统计学意义。

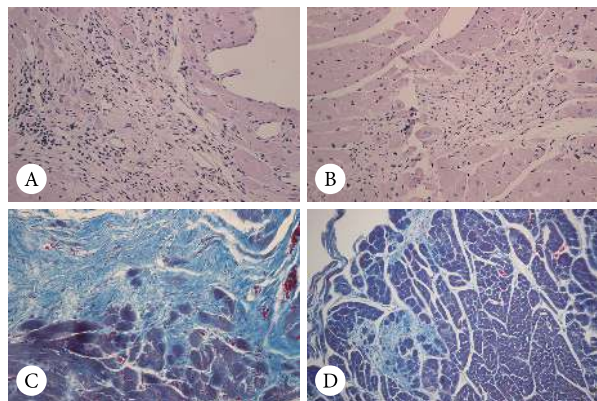


图4 动员后大鼠心肌组织病理结构。 $\times 40$

Fig 4 Myocardial pathological structure of rats in two groups after mobilization. $\times 40$

A: Control group (HE staining); B: GT group (HE staining); C: Control group (Masson staining); D: GT group (Masson staining)

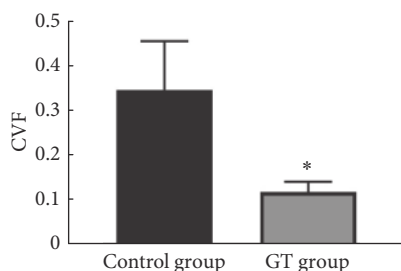


图5 两组大鼠Cx43值比较

Fig 5 Comparison of Cx43 between two groups

* $P < 0.05$, vs. control group ($n=10$)

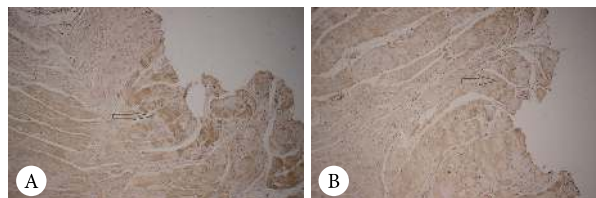


图6 大鼠心肌Ⅲ型胶原免疫组化表达结果。 $\times 40$

Fig 6 Expression of Col III IHC in two groups. $\times 40$

A: Control group; B: GT group

2.6 心肌Ⅰ型胶原纤维蛋白表达结果

Western blot检测示(图7): 与对照组(1.577 ± 0.117)相比, GT组的Ⅰ型胶原蛋白表达(0.887 ± 0.212)减少, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.7 大鼠TGF- β /TAK1/MKK3/p38MAPK通路蛋白的表达

动员治疗后4周, Western blot检测结果(图8)显示: 与对照组相比, GT组TGF- β 、TAK1蛋白以及MKK3、p38MAPK蛋白表达下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

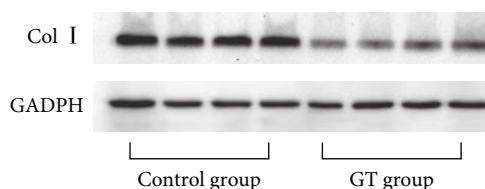


图7 两组大鼠Ⅰ型胶原蛋白表达

Fig 7 Expression of Col I protein in two groups

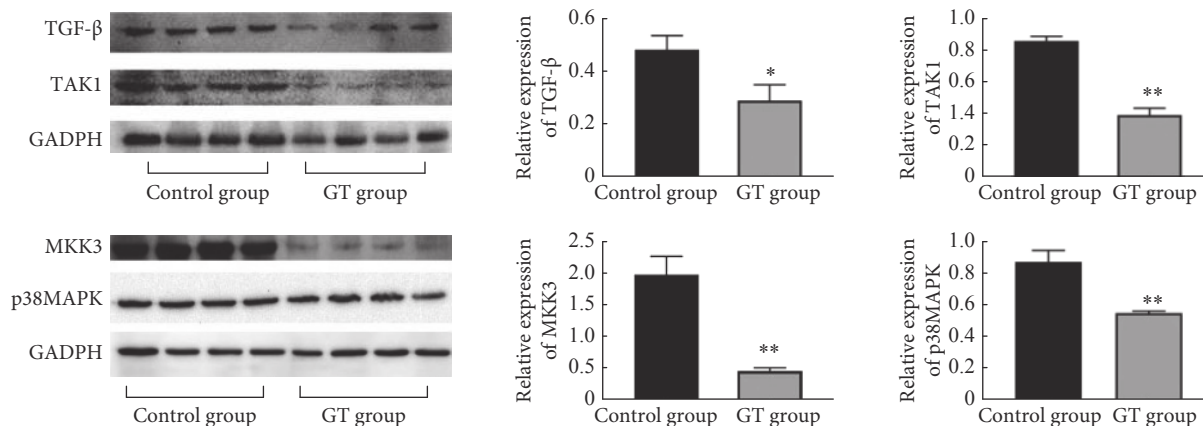


图8 动员后大鼠心肌中TGF- β /TAK1非经典通路蛋白表达

Fig 8 Expression of TGF- β /TAK1 non-classical pathway protein in rat myocardium after mobilization

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs. control group ($n=10$)

3 讨论

以往研究表明各种原因引起心肌损伤后, RAAS、TGF- β 、血小板衍生因子(PDGF)等细胞因子和炎症介质通过复杂的分子通路, 调控或分泌纤维化过程的关键因子或直接作用于心肌成纤维细胞^[12], 引起胶原纤维过度增生, 造成心肌纤维化。建立心肌纤维化模型的方法有冠状动脉结扎法、主动脉缩窄法、自发性高血压大鼠心肌纤维化模型等^[13], 经典的皮下注射Iso方法通过激活交感神经和心脏RAS系统, 使心肌收缩增强, 心率明显加快, 持续的心脏耗氧量增加造成心肌损伤^[14], 另外Iso与 β -AR结合后可激活炎症因子白细胞介素(IL)-8级联反应^[15], 也与心肌纤维化有关。本实验采用连续10 d皮下注射4 mg/(kg·d)Iso的方法构建心肌纤维化模型, 心肌病理染色显示连续注射10 d后的大鼠心肌细胞结构排列紊乱, 胶原纤维在内心膜坏死一侧大量沉积交织成网, 出现纤维化的改变, 证明建模方式可靠。

G-CSF是一种有效的骨髓刺激因子, 其可动员骨髓中的干细胞进入外周血液^[16], 使循环池中干细胞的数量迅速增高, 有研究显示细胞刺激因子动员骨髓后, 外周血单个核细胞数量可增加至动员前16倍, 而干细胞数量增多是其趋化和分化的基础。本实验中皮下注射G-CSF第5天时WBC计数达到高峰, 已达到干细胞充分动员的效应。进一步对外周静脉血分离并培养其中的单个核细胞, 流式细胞检测证实细胞表面CD29、CD90阳性, CD45阴性, 符合骨髓干细胞的表达特点, 由此可证明, G-CSF在刺激骨髓达到充分动员效果后, 外周血中干细胞数量迅速升高, 且主要的细胞为骨髓间充质干细胞, 内源性动员可以达到干细胞治疗效果的数量需求。以往对骨髓间充质干细胞的研究已经证实, 骨髓干细胞具有独特的向缺血损伤区迁移的“归巢”功能^[9, 17-18], 目前认为与心肌坏死部位的炎症细胞浸润、细胞因子和趋化因子释放有关, 归巢相关的趋化因子和炎症相关因子比如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-8互相作用^[18], 通过激活多条通路, 调节干细胞向心肌损伤部位迁移, 发挥心肌保护作用。本研究在干细胞归巢特性的基础上, 通过动员骨髓干细胞大量进入外周血干预心肌纤维化大鼠, 结果表明: 在动员治疗后, 心肌损伤部位的胶原沉积程度减轻, 心肌结构改善; I型、III型胶原纤维蛋白表达减少, 提示G-CSF动员骨髓干细胞可以抑制坏死部位的胶原纤维过度增生, 延缓心肌纤维化的进展; 另外, 对血清BNP的检测发现, 动员后BNP的质量浓度与对照组相比下降, BNP是心功能异常的敏感性指标, BNP水平随着心功能的改善而逐渐

降低。表明G-CSF动员治疗在减轻纤维化基础上, 可以改善心力衰竭。

对于G-CSF动员干细胞抗心肌纤维化的研究, 当前多集中于TGF- β /Samd经典通路, 对TGF- β /TAK1非经典通路的研究较少, 后者与T β R II结合, 磷酸化激活丝裂原激活的蛋白激酶TAK1, 活化的TAK1是下游MKK3-p38MAPK信号通路激活的必要分子, 激活的信号通路发生级联反应, 调控ECM相关的转录因子和染色体重组蛋白, 促进胶原增生和纤维化进展^[19-20]。在粒细胞刺激因子充分动员骨髓干细胞后, 血液中的骨髓干细胞向心肌损伤部位迁移, 抑制心肌纤维化进展, 为研究其抗心肌纤维化可能的机制, 本研究取大鼠的心肌组织行蛋白检测, 结果显示: 与对照组相比, G-CSF动员治疗的大鼠心肌TGF- β 蛋白表达低于对照组, 下游TAK1-MKK3-p38MAPK通路蛋白表达水平也低于对照组大鼠, 说明骨髓干细胞动员可以抑制TGF- β 致纤维化的作用, 并且也抑制其介导的非经典通路TAK1/MKK/p38MAPK, 从而延缓心室重塑的进展。

综上所述, G-CSF动员自体骨髓干细胞可以减轻Iso诱导的心肌纤维化, 其机制与骨髓干细胞动员后归巢于梗死区域, 抑制TGF- β /TAK1/MKK/p38MAPK的非经典通路作用有关。

参 考 文 献

- [1] AL HATTAB D, CZUBRYT M P. A primer on current progress in cardiac fibrosis. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(10): 1091-1099.
- [2] QUEREJETA R, LÓPEZ B, GONZÁLEZ A, *et al*. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin. *Circulation*, 2004, 110(10): 1263-1268.
- [3] KONG P, CHRISTIA P, FRANGOIANNIS N G. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(4): 549-574.
- [4] 柯英杰, 朱任, 黄煥雷. 心肌纤维化致病机制的研究进展. *岭南心血管病杂志*, 2018, 24(4): 488-492.
- [5] BIERNACKA A, DOBACZEWSKI M, FRANGOIANNIS N G. TGF- β signaling in fibrosis. *Growth Factors*, 2011, 29(5): 196-202.
- [6] GOLDSMITH E C, BRADSHAW A D, ZILE M R, *et al*. Myocardial fibroblast-matrix interactions and potential therapeutic targets. *J Mol Cell Cardio*, 2014, 70: 92-99.
- [7] BUJAK M, FRANGOIANNIS N. The role of TGF- β signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. *Cardiovasc Res*, 2007, 74(2): 184-195.
- [8] TAKANO H, QIN Y, HASEGAWA H, *et al*. Effects of G-CSF on left ventricular remodeling and heart failure after acute myocardial infarction. *J Mol Med*, 2006, 84(3): 185-193.
- [9] JORGENSEN C, DJOUAD F, APPARAILLY F, *et al*. Engineering mesenchymal stem cells for immunotherapy. *Gene Ther*, 2003, 10(10): 1091-1099.

- 928–931.
- [10] RIPA R S. Granulocyte-colony stimulating factor therapy to induce neovascularization in ischemic heart disease. *Dan Med J*, 2012, 59(3): B4411.
- [11] POURTAJI A, JAHANI V, MOALLEM S, *et al.* Application of G-CSF in congestive heart failure treatment. *Curr Cardiol Rev*, 2019, 15(2): 83–90.
- [12] LEASK A. Potential Therapeutic Targets for Cardiac Fibrosis. *Cir Res*, 2010, 106(11): 1675–1680.
- [13] 徐为民, 孙志, 陈欢, 等. 两种心肌纤维化动物模型基本情况比较. *中国实验诊断学*, 2018, 22(4): 708–711.
- [14] 常厦云, 朱凌鹏, 王秋娟, 等. 红景天苷对异丙肾上腺素诱导的小鼠心肌缺血的影响. *中药药理与临床*, 2016, 32(2): 67–70.
- [15] XIAO H, LI H, WANG J, *et al.* IL-18 cleavage triggers cardiac inflammation and fibrosis upon β -adrenergic insult. *Eur Heart J*, 2018, 39(1): 60–69.
- [16] KWON S G, PARK I, KWON Y W, *et al.* Role of stem cell mobilization in the treatment of ischemic diseases. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(3): 224–231.
- [17] ORLIC D, KAJSTURA J, CHIMENTI S, *et al.* Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(18): 10344–10349.
- [18] TAO Z, TAN S, CHEN W, *et al.* Stem cell homing: a potential therapeutic strategy unproven for treatment of myocardial injury. *J Cardiovasc Transl Res*, 2018, 11(5): 403–411.
- [19] SCHIRONE L, FORTE M, PALMERIO S, *et al.* A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 1–16.
- [20] TURNER N A, BLYTHE N M. Cardiac Fibroblast p38 MAPK: a critical regulator of myocardial remodeling. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2019, 6(3): 27[2020-03-16].<https://doi.org/10.3390/jcdd6030027>.
(2020-02-22收稿, 2020-04-15修回)
- 编辑 汤 洁