

本文引用: 努尔柯孜·阿卜杜合力力, 吴弘. 急性心肌梗死后血管生成的调控及其治疗应用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(12): 1083-1091. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.12.011.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-12-1083-09

· 文献综述 ·

急性心肌梗死后血管生成的调控及其治疗应用

努尔柯孜·阿卜杜合力力, 吴弘

海军军医大学附属长海医院心内科, 上海市 200433

[摘要] 急性心肌梗死仍然是死亡率较高的心血管疾病, 促进梗死后的血管生成可以促进血运重建、改善心肌功能, 其对于心肌损伤后的修复具有重要意义。心肌梗死后的血管生成从梗死边界区开始并延伸到坏死的梗死核心, 血管生成过程较复杂, 其机制尚未完全阐明; 有多个信号传导通路可调控血管生成的过程, 包括磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 通路、Notch (Notch) 信号通路、Janus 激酶/信号转导与转录激活因子 (JAK/STAT) 通路以及刺猬信号通路 (Shh) 等。阐明心肌梗死后血管生成的相关信号通路机制, 可为心肌梗死后的血管生成治疗提供研究方向和证据。文章对心肌梗死后血管生成特点及各信号传导通路在血管生成中的相关机制作一综述。

[关键词] 心肌梗死; 血管生成; 信号通路

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Regulation of angiogenesis after acute myocardial infarction and its therapeutic applications

NUERKEZI Abuduhelili, WU Hong

Department of Cardiology, Changhai Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China

[ABSTRACT] Acute myocardial infarction is still a cardiovascular disease with high mortality. Promoting angiogenesis after infarction can promote revascularization and improve myocardial function, which is of great significance for the repair of myocardial injury. Angiogenesis after myocardial infarction starts from the infarct boundary area and extends to the necrotic infarction core, the process of angiogenesis is complex, and its mechanisms have not been fully elucidated; there are several signal transduction pathways that can regulate the process of angiogenesis, including phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), Notch signaling pathway (Notch), janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) and sonic hedgehog signaling pathway (Shh), etc. Elucidating the related mechanisms of angiogenesis after myocardial infarction through various signal transduction pathways can provide research evidence and direction for the treatment of angiogenesis after myocardial infarction. This article reviews the characteristics of angiogenesis after myocardial infarction and the related mechanisms of signal transduction pathways in angiogenesis.

[KEY WORDS] myocardial infarction; angiogenesis; signaling pathway

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是由冠状动脉急性闭塞引发的缺血性心肌坏死事件, 是全球成年人死亡的主要原因之一。AMI 占全球缺血性心脏病患者死亡的 80%, 且其患病率逐年持续上升。目前, 缺血再灌注治疗是挽救缺血心肌、降低死亡率、预防心力衰竭的主要治疗策略。除了缺血再灌注治疗外, 通过基因治疗、外泌体治

疗等途径促进血管生成, 在改善 AMI 患者的不良预后中发挥着重要作用^[1]。血管生成一方面可以促进肉芽组织取代坏死区域, 最终形成富含胶原蛋白的瘢痕; 另一方面, 它还能促进气体交换、营养扩散和废物清除, 以满足炎症部位的高代谢需求, 并限制梗死边界的细胞凋亡或死亡。因此, 治疗性血管生成是缺血心肌的一种有前景的治疗方法。AMI

[收稿日期] 2024-06-16

[修回日期] 2025-07-13

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81760076, 82070419)

[作者简介] 努尔柯孜·阿卜杜合力力, 硕士研究生, 研究方向为冠状动脉粥样硬化性心脏病, E-mail: 3445775378@qq.com。通信作者吴弘, 博士, 教授, 研究方向为冠心病、心力衰竭基础研究与临床诊治, E-mail: doctorwh777@qq.com。

后的血管生成反应是由一系列复杂事件触发的,包括内皮细胞增殖和迁移、毛细血管生长、细胞外基质变化和周细胞稳定促进新血管生成。在这一过程中,许多细胞及信号通路发挥着关键作用,如磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/Akt)通路、Notch信号通路(Notch signaling pathway, Notch)、Janus激

酶/信号转导与转录激活因子(janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)通路、刺猬信号通路(sonic hedgehog signaling pathway, Shh)(图1)。进一步明确AMI后血管生成的调控机制,将为改善心肌梗死(myocardial infarction, MI)预后提供重要的理论依据。

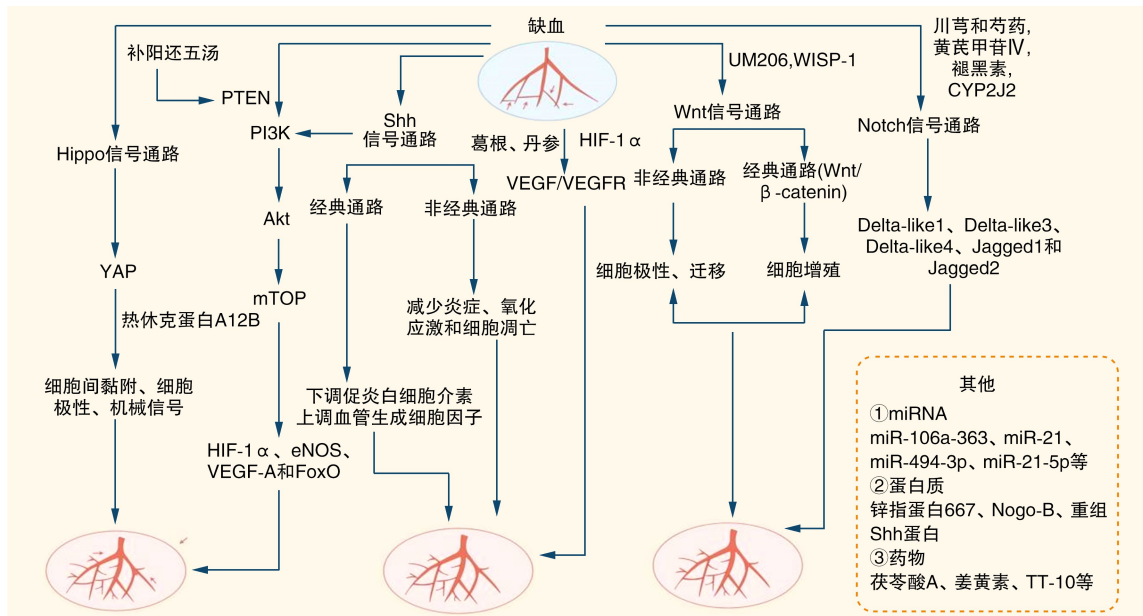


图1. 急性心肌梗死后血管生成的调控及其治疗应用

YAP: Yes 相关蛋白(Yes-associated protein); PTEN: 磷酸酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog); HIF-1 α : 缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 alpha); eNOS: 内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase); VEGF-A: 管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor-A); FoxO: 叉头框蛋白O(forkhead box protein O); VEGFR: 血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor); WISP-1: Wnt-1 诱导分泌蛋白1(Wnt-1-induced secreted protein-1)。

Figure 1. Regulation of angiogenesis after acute myocardial infarction and its therapeutic applications

1 心肌梗死后的血管生成

AMI 的主要病理特征是冠状动脉闭塞后的心肌缺血和缺氧。既往研究表明,MI 后促进血管生成可调控心室重塑并改善心功能^[1-2]。血管生成是在先前脉管系统的基础上形成新血管。MI 后的血管生成分别经历以下若干过程,包括内皮细胞增殖和迁移、毛细血管生长、细胞外基质变化和周细胞稳定新血管生成。研究证实冠状动脉闭塞后,梗死核心区大量心肌细胞死亡,而梗死边界区、心内膜下腔和心外膜则可见新生血管形成。血管的形成始于内皮细胞的萌芽,内皮细胞相互黏附并与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)连接,然后在各种酶的作用下对 ECM 进行水解重塑。目前,普遍的观点是 MI 后血管生成的来源是在缺血性损伤中存活下

来的内皮细胞。

2 心肌梗死后血管生成调控

促进 MI 后心肌组织的血管生成,尽快恢复缺血缺氧心肌组织的血流已被证实是一种有效的治疗策略。信号通路在 MI 后的血管生成调节中发挥着至关重要的作用。参与血管生成的各种信号通路在 MI 后血管新生中发挥关键作用,包括 PI3K/Akt、Notch、JAK/STAT 以及 Shh 信号通路等^[1]。这些细胞信号通路被认为是调节 MI 后血管生成的关键靶点,通过靶向信号通路促进血管生成以改善 MI 预后具有潜在的临床应用前景^[3-4]。

2.1 Notch 信号通路与血管生成

Notch 信号通路是一种高度保守的细胞间信号

传导通路,已被证实对哺乳动物心脏发育具有关键作用。在哺乳动物体内,已鉴定出 4 种 Notch 受体 (Notch1~4) 和 5 种结构相似的 Notch 配体 (Delta-like1、Delta-like3、Delta-like4、Jagged1 和 Jagged2)。此外,Notch 信号通路在血管发育中扮演重要角色,尤其在以下三个关键领域。首先,它调控动脉和静脉血管的分化。其次,Notch 通路控制血管的分支,这是形成成熟血管系统的必要条件;除了血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 信号外,Notch 通路还协调尖端细胞与干细胞之间的平衡,以调节新血管分支的形成;在此过程中,VEGF-A、Delta 样配体 4 (Delta-like ligand 4, Dll4) 和 Jagged1 等关键组分发挥着至关重要的作用^[5]。最后,Notch 通路对维持血管稳态至关重要,它参与血管平滑肌细胞的成熟和周细胞的早期发育,这对新血管的生成极为关键。

Notch 通路的异常,例如 Notch3 的缺失或突变,可能导致血管缺陷、常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病等疾病。Lin 等^[6]研究发现,色氨酸蛋白通过斑马鱼中的 Notch/Dll4 信号通路抑制肿瘤血管生成。此前研究显示,斑马鱼中 Eps15 同源结构域蛋白 2 (Eps15 homology domain-containing protein 2, EHD2) 的敲除导致发育过程中体节间血管畸形分支显著增多,并且下游 Notch 信号传导减少,同时证实 EHD2 对于 Dll4 的转胞吞作用及下游 Notch 激活至关重要^[7]。此外,Wang 等^[8]在斑马鱼中观察到三结构域蛋白 28 (tripartite motif-containing 28, TRIM28) 直系同源物的敲低引发发育性血管缺陷,并证明 TRIM28 通过 VEGFR/Dll4/Notch 信号传导回路调控血管生成。近年来,大量研究利用 CRISPR-Cas9 技术在转基因斑马鱼胚胎中敲除了脑富集膜锚定信号蛋白 1 (brain abundant membrane attached signal protein 1, BASP1); 与对照组相比,敲除组血管形成严重受损,并证实 BASP1 通过上调 β -catenin 基因及 Notch/Dll4 信号通路促进血管生成^[9]。此外,研究还发现,miR-384-5p 通过 Dll4 介导的 Notch 信号通路促进脑血管缺血性卒中中的内皮祖细胞增殖和血管生成^[10]。同时,Delta 样非典型 Notch 配体 1 (Delta-like non-canonical Notch ligand 1, DLK1) 通过内皮祖细胞中的 Notch1 信号通路促进缺血性疾病后的血管生成^[11]。总之,Notch 信号通路是参与 MI 后血管生成调控的重要信号通路之一。

2.2 PI3K/Akt/mTOR 信号通路与血管生成

PI3K/Akt/mTOR 信号通路在心脏重塑、再生及

缺血恢复的调节中扮演着至关重要的角色。PI3K 能够将多种生长因子和细胞因子的信号转化为细胞内信息。PI3K 酶分为三类,每类的结构和功能各有差异;其中, I 类 PI3K 是由催化亚基和调节亚基组成的异二聚体,它将磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸转化为磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸,进而诱导 Akt 的 pleckstrin 同源 (PH) 结构域发生构象变化,暴露其磷酸化位点。同时,激活 Akt,并通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 的磷酸化来调节生长因子及其相应受体,参与 MI 导致的心脏损伤修复^[12]。此外,PI3K/Akt/mTOR 信号通路在正常血管形成中也至关重要,作为下游效应子,缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)、内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A) 和叉头框蛋白 O (forkhead box protein O, FoxO) 参与 MI 后的血管生成。研究表明,增强 PI3K/Akt/HIF-1 α 信号表达,可改善心脏缺氧/再氧合引起的微血管功能障碍^[13]。此外,Li 等^[14]研究发现,长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 小核仁 RNA 宿主基因 1 (Snhg1) 直接与磷酸酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 结合并诱导其降解,激活 PI3K/Akt 通路,促进细胞增殖和血管生成,抑制细胞凋亡,从而进一步改善 MI 后的心功能。

2.3 Wnt 信号通路与血管生成

大量研究表明,Wnt 通路激动剂能够促进 MI 后的血管生成。Wnt 信号通路分为经典和非经典两种类型。其中,Wnt/ β -catenin 通路属于经典 Wnt 通路,主要由四个关键成分构成:细胞外信号 (如 Wnt3a、Wnt1 和 Wnt5a)、膜成分 [卷曲受体 (Frizzled) 和低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (low density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/6)]、细胞质成分 [β -连环蛋白 (β -catenin)、散乱蛋白 (dishevelled, DVL)、糖原合酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、轴蛋白 (AXIN)、腺瘤性结肠息肉病蛋白 (adenomatous polyposis coli, APC) 和酪蛋白激酶 1 α (casein kinase 1 alpha, CK1 α) 以及核成分 (核定位 β -catenin、T 细胞因子/淋巴样增强因子 (T cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF) 家族成员以及基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 和细胞髓细胞增生原癌基因 (cellular myelocytomatosis, c-Myc) 等靶基因]。 β -catenin 从细胞质向细胞核的转移被视为 Wnt/ β -catenin 信号通路激

活的重要标志。此外, Wnt 信号通路还包括不涉及 β -catenin-TCF/LEF 的非经典通路, 例如 Wnt/Calcium 通路和非经典 Wnt 平面细胞极性通路。经典 Wnt 通路主要调控细胞增殖, 而非经典 Wnt 通路则调节细胞极性和迁移, 二者共同构成一个相互调节的网络。研究发现, 高浓度 5-羟甲基糠醛 (5-hydroxy methylfurfural, 5-HMF) 会导致斑马鱼幼虫血管生成和心血管发育缺陷, 并且 5-HMF 可通过活性氧和 Wnt 信号通路影响斑马鱼幼虫的心血管发育^[15]。同时, Berg 等^[16]利用斑马鱼模型证实, 循环硫酸吡啶酚能够阻断内皮细胞 Wnt 信号传导, 进而损害血管生成。NP12 通过抑制 GSK-3 β 和稳定 β -catenin, 激活 Wnt 信号通路, 从而促进血管生成并改善 MI 后的左心室功能^[17]。

2.4 Hippo 信号通路与血管生成

哺乳动物 Hippo 信号通路的核心包括: 激酶大肿瘤抑制激酶 1/2 (large tumor suppressor kinase 1/2, LATS1/LATS2)、激酶哺乳动物 Ste20 样激酶 1/2 (mammalian Ste20-like kinase 1/2, MST1/MST2)、肿瘤抑制蛋白 Mps One Binder 激酶活化蛋白 1 (Mps one binder kinase activator 1, MOB1) 和转录活化蛋白 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) (它们在果蝇中的同源蛋白分别为 Wts、Hippo、Mats 和 Yki); MST1/2 使 LATS1/2 和 MOB1 磷酸化, 形成 LATS-MOB1 复合物; 而被 MOB1 激活的 LATS1/2 使 YAP 磷酸化, 抑制其功能。Hippo/YAP 信号通路影响协调血管生成所必需的各种细胞信号, 包括细胞间黏附、细胞极性、机械信号、分泌的有丝分裂原和代谢状态^[18]。

2.5 Shh 信号通路与血管生成

Shh 信号通路分为经典和非经典通路, 涉及多种关键成分, 包括膜蛋白 Patched (Patched protein homolog 1, PTCH)、神经胶质瘤相关癌基因同源蛋白 1/2/3 (glioma-associated oncogene homolog 1/2/3, GLI1/2/3)、Smoothened 蛋白 (Smoothened, Smo)、抑制蛋白 SUFU (suppressor of fused, SUFU) 以及 G 蛋白偶联受体 (G-protein coupled receptor, GPCR) 等。许多研究报道了 Shh 信号通路促进血管生成的机制。Shh 信号传导的经典途径可下调促炎白细胞介素并上调血管生成细胞因子表达, 从而促进细胞增殖和存活以修复缺血组织; 同时, Shh 信号传导的非经典途径可以减少炎症、氧化应激和细胞凋亡, 促进缺血组织的组织修复^[19]。Wang 等^[20]发现 Shh 信号通路促进内皮祖细胞的血管生成, 并通过 PI3K/Akt/eNOS 信号传导促进压疮愈合。鉴于 Shh

信号通路在促进 MI 后血管生成中的关键作用, 它有可能作为心脏修复的治疗靶点。

2.6 VEGF/VEGFR 与血管生成

CD14⁺⁺CD16⁺单核细胞和血管内皮生长因子 B (vascular endothelial growth factor-B, VEGF-B) 的调控可能对侧支循环的形成和 AMI 的愈合至关重要; 研究发现, AMI 患者的超急性侧支循环形成与循环中 CD14⁺⁺CD16⁺单核细胞和 VEGF-B186 水平相关^[21]。此外, circRNA Pum10014 通过 miR-146a-5p/神经纤维瘤蛋白 2 (neurofibromin 2, NF2) 轴发挥作用, 并通过 VEGF/PAK1/NF2 途径减少 MI 中的心肌细胞凋亡^[22]。同时, 胃泌素通过 HIF-1 α /VEGF 途径促进血管生成, 并恢复 MI 后心脏功能^[23]。五叶人参和丹参通过 miR-155-5p/HIF-1 α /VEGF 轴来促进 AMI 后的血管生成^[24]。

2.7 其他

JAK/STAT 信号级联通常称为 IL-6 信号通路, 被认为是细胞通讯的关键枢纽, 其中 JAK/STAT 信号通路可触发巨噬细胞向 M2 表型极化, 进而促进血管生成并增强心脏的功能重塑。Zhang 等^[25]发现 CD44 通过调节血浆外泌体摄取并进一步增强成纤维生长因子受体 2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2) 信号传导来促进 MI 中的血管生成。此外, 骨髓间充质干细胞衍生的外泌体 microRNA-29b-3p 通过靶向血小板反应蛋白基序 16 促进 MI 大鼠的血管生成和心室重塑^[26]。Li 等^[27]研究发现, Bach1 激活的 lncRNA-AZIN2 剪接变体可以通过蛋白酶体 26 S 亚基 ATPase 5 促进 talin1 (Tln1) 蛋白泛素化依赖性降解, 并通过 miR-214 结合, 从而抑制血管生成; 因此, 抑制 AZIN2-sv 可通过阻断泛素依赖性 talin1 降解和激活 Akt 通路来诱导新生血管形成并改善 MI 后的预后。同时, 从 AMI 患者中分离出的外周血清外泌体通过 miR-126-3p/TSC1/mTORC1/HIF-1 α 途径促进内皮细胞血管生成^[28]。Jiang 等^[29]发现成人心内膜中激酶插入结构域受体 (kinase insert domain receptor, Kdr) 的过度表达可诱导心内膜新生血管形成并改善 MI 后的心脏功能。胃泌素通过 HIF-1 α /VEGF 途径促进血管生成, 从而改善 MI 后的心脏功能^[23]。

3 信号通路之间的相互作用

同时, 以上信号传导通路并不是孤立地发挥作用, 而是可以相互影响。研究发现, YAP/TAZ 还与

Shh 信号通路中的 Gli 转录因子相互作用;Shh 信号通路本身可以诱导 IL-6 表达,从而激活 JAK/STAT 通路^[30]。此外,信号转导接头蛋白 2b(signal transduction with adaptor protein 2b, STAP2b)通过 JAK/STAT 途径调节节间血管生长;同时 STAP2b 受 Notch 信号传导调节节间血管生长,并且 STAP2b 与骨形态发生蛋白信号传导相互作用,促进尾静脉丛形成^[31]。Du 等^[32]发现雌激素受体 β 的激活可以通过增强 Notch1 信号传导,有效改善 MI 后的心脏功能。然而,雌激素受体 β 对心脏修复和血管生成的影响实际上可能是由于 Notch1 介导的 PI3K/Akt 通路所致。

4 探索信号通路在血管生成治疗中的应用

4.1 药物治疗

一些中药可能是通过激活 Notch、PI3K/Akt 等通路的机制促进 MI 后血管生成。例如,黄芪甲苷 IV 已被证明可以通过上调 HIF-1 α 和 Notch1/Jagged1 信号通路来促进 AMI 模型大鼠中的血管生成并减少心肌损伤。此外,褪黑素作为 Notch1/Mfn2 通路的调节剂,已被证明可以减少 ST 段抬高型心肌梗死患者的梗死面积^[33]。川芎和芍药通过 Notch 信号传导和干细胞动员,促进缺血心肌的血管生成。PTEN 是 PI3K 通路的关键负调节因子,可将 PIP3 去磷酸化为 PIP2,以抑制下游激酶 Akt 激活,并参与缺血性心肌的病理过程。Li 等^[34-35]研究发现,PTEN 药物抑制剂可以通过 PI3K/Akt 途径促进血管生成、抑制心肌细胞凋亡并改善心脏功能。此外,抑制 PTEN 还可以减少炎症细胞浸润并促进细胞增殖,从而减少 MI 后不良心脏重塑。药品 TT-10(C₁₁H₁₀FN₃OS₂)是 TAZ-12 的氟取代衍生物,研究表明,将 TT-10 封装在聚丙交酯-乙交酯纳米颗粒(poly lactide-glycolide nanoparticle, PLGA-NP)中可以延长 TT-10 的递送持续时间并增强其促进心肌修复的功效;具体来说,通过 PLGA-NP 靶向递送 TT-10 介导核 YAP 水平上调,从而促进 MI 附近的血管生成^[36]。Han 等^[37]发现,补阳还五汤通过抑制 PTEN 和激活 PI3K/Akt 信号通路促进 MI 中的血管生成。同时,薯蓣苷元通过上调 Hand2 表达,可显著改善 MI 模型小鼠的心脏功能,减少心脏纤维化和细胞凋亡,同时促进血管生成^[38]。研究者发现,茯苓酸 A 可通过调节腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)/mTOR 通路诱导自噬,进而

促进 MI 后血管生成和心肌再生^[39]。同时,中药葛根丹参提取物通过上调 VEGF/VEGFR2 信号通路促进血管生成,预防心肌缺血性损伤^[40]。此外,姜黄素联合骨髓间充质干细胞可促进 MI 模型大鼠心肌的血管生成^[41]。研究者发现,在 AMI 大鼠模型中,载有线粒体的海藻酸盐水凝胶促进血管生成^[42]。总之,许多药物,包括中成药,已被证明可调控 MI 后的血管生成;但仍需要在临床研究中进一步证明。

4.2 蛋白质治疗

CYP2J2 是人体最重要的细胞色素 P450 酶之一,广泛存在于心血管组织中。研究表明,CYP2J2 通过增加循环环氧叶二十碳三烯酸的浓度来改善心脏功能,并通过 Notch1/Jagged1 信号通路促进诱导中的血管生成^[43]。此外,UM206 是一种与 Wnt-3a/5a 具有高度同源性的肽,通过抑制 Frizzled 蛋白的转导而充当 Wnt 信号通路的拮抗剂。同时,UM206 可以缩小梗死面积,增加毛细血管密度,减少 MI 后梗死心脏中的成纤维细胞,最终抑制心力衰竭的发展。S100A4 是一种钙结合心脏蛋白,可调节心脏收缩、增殖、迁移和细胞分化等生物过程。此外,Wnt-1 诱导分泌蛋白 1(Wnt-1-induced secreted protein-1, WISP-1)是 Wnt 激活的反应基因,通过调节组蛋白乙酰化酶促进 MI 后心脏血管生成^[44]。研究表明,内皮细胞中的热休克蛋白 A12B 是 YAP/TEAD4 的直接靶基因,热休克蛋白 A12B 蛋白在 MI 期间充当 YAP 依赖性血管再生调节的共激活剂,并与 YAP 合作调节 MI 后的内皮血管生成^[45]。Bueno-Bet $\acute{\text{e}}$ 等^[46]发现,在 MI 模型中再灌注之前,通过重组 Shh 蛋白(N-Shh)或 Shh 阳性微粒(microparticle harbouring sonic hedgehog, MPShh⁺)激活 Shh 通路可促进血管生成并保护内皮细胞;此外, MPShh⁺将 AMI 患者内皮祖细胞的血管生成能力提高到与健康患者相似的水平。同时,在大型哺乳动物模型中,N-Shh 或 MPShh⁺可预防再灌注后心律失常、缩小梗死面积并降低心肌损伤生物标志物的循环水平。锌指蛋白 667(ZNF667,也称为 Mipu1)是一种广泛表达的 KRAB/C(2)H(2)型锌指转录因子,可以防止缺氧缺血性心肌损伤,ZNF667 可以直接结合抗血管生成基因 VASH1 的启动子并抑制其表达;通过转录调节 VASH1 和 Wnt 信号通路,促进心肌缺血后的血管生成^[47]。Nogo-B 是一种蛋白质,属于网状蛋白家族 4,Zheng 等^[48]发现,Nogo-B 可通过激活 Notch1 信号传导促进血管生成并改善 MI 后的心脏修复。

4.3 基因治疗

据报道,众多非编码 RNA 分子能够调节 Notch1 通路,进而显著提升 MI 后的心肌修复效果。另据研究揭示,miR-199b 在 iPS 细胞向内皮细胞分化过程中扮演关键角色;miR-199b 通过靶向 Notch1/Jagged1 信号通路,有效促进 VEGF-A 信号转导,并在 iPS 细胞分化过程中精准调控血管细胞的命运^[49]。脂肪干细胞分化为心肌样细胞的效率和存活率相对较低;然而,miR-1 能够调节 Notch1 信号通路,促进脂肪干细胞向心肌和血管细胞分化,并显著提升 VEGF-A 的表达水平,进而促进血管生成^[50]。此外,研究者还发现,在 MI 后的实验大鼠中,miR-221-3p 能够有效促进新形成内皮细胞的迁移和增殖,抑制细胞凋亡,并进一步增强血管生成能力^[51]。Wang 等^[52]的研究发现,钾电压门控通道亚家族 Q 成员 1 重叠转录本 1 (KCNQ1 overlapping transcript 1, KCNQ1OT1) 的下调能够通过 Notch 通路调节 DNA 甲基转移酶 1 依赖性甲基化,进而影响 MI 后心肌微血管内皮细胞的损伤及炎症反应。此外, circRNA Hipk3 (circHipk3) 是哺乳动物中高度丰富且保守的环状 RNA;研究显示,转录因子 Gata4 调控的 circHipk3 通过激活 Notch1 信号通路并抑制 miR-133a 的活性,进而促进血管生成^[53]。神经生长因子纳米颗粒显著提升了人脐带间充质干细胞 (human umbilical cord mesenchymal stem cell, hUCMSC) 在 MI 后小鼠心脏的存活率,并通过 PI3K/Akt 信号传导途径,促进 hUCMSC 对血管生成和心肌细胞保护的旁分泌作用,从而增强其减少 MI 后小鼠心肌细胞凋亡和促进血管生成的能力^[54]。另一方面,昼夜节律基因 Per2 的表达通过 PI3K/Akt/FoxO 信号通路,影响心脏中骨髓源性内皮祖细胞的行为,进一步促进 MI 后的血管生成和心脏修复^[55]。此外,miR-30b-5p 通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路,参与心肌细胞的增殖和凋亡过程,有望成为治疗 MI 的潜在靶点^[56]。研究还表明,miR-93 能够显著降低 LATS2 的表达,并抑制 Hippo/YAP 通路,从而促进血管生成,助力 MI 后心脏功能的恢复^[57]。值得一提的是,MI 后在心脏植入含有 VEGF-A、碱性成纤维细胞因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 和 Shh 的海藻酸盐微球,可有效诱导血管生成,促进缺血心脏的血液循环重建,进而改善整体心脏功能^[58]。

4.4 细胞疗法

在过去的二十年中,细胞疗法在动物和人类研

究中得到了广泛探索^[4]。由胚胎干细胞产生的功能性动脉内皮细胞能够诱导缺血组织中的血管生成;同时,在 MI 心脏组织中移植动脉内皮细胞可以激活 HIF-1 α /ETV2/Notch1 信号轴,促进血管生成和血液灌注,恢复心脏功能^[59]。临床前研究表明,将间充质干细胞注射到急性或慢性 MI 病例的坏死组织中,能够促进细胞增殖,防止细胞凋亡,并诱导血管生成^[60]。Tb4 (一种与微球结合的胸腺肽 β 4) 的递送可增强 Akt 活性,并保护人诱导多能干细胞 (human induced pluripotent stem cell, hiPSC) 衍生的心肌细胞 (hiPSC-CM) 免受缺氧诱导的损伤,促进 hiPSC-CM 和人诱导多能干细胞来源的内皮细胞 (human induced pluripotent stem cell-derived endothelial cell, hiPSC-EC) 的增殖;此前研究发现, Tb4-微球与 hiPSC-CM 的组合可增强 MI 猪心脏中的血管生成和内皮细胞增殖^[61]。

此外,小分子化合物可诱导人多能干细胞转化为心脏祖细胞,进而促进血管生成,同时调节参与心脏分化信号传导过程的各种基因,包括 Wnt 通路、细胞骨架的重组以及由 TGF- β 介导的上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 信号传导通路^[62]。CBSC 源自骨膜骨,可激活 Akt/GSK3 β / β -catenin 信号通路,作为心脏保护剂,减少梗死面积,增强微血管密度和心脏功能。此外, Horie 等^[63]发现,脂肪干细胞通过 α 1 肾上腺素能受体 (α 1-adrenergic receptor, α 1-AR) 促进血管生成,并防止 MI 后心脏功能障碍和重构。心脏端细胞通过外泌体 miR-21-5p 靶向 cdip1,抑制心脏微血管内皮细胞凋亡,以改善 MI 后血管生成^[2]。

4.5 外泌体疗法

外泌体中含有多种生物分子,包括 DNA、mRNA、miRNA、蛋白质和脂质,其中 miRNA 的含量最丰富。miRNA 是一种小的非编码 RNA 分子,通过抑制蛋白质翻译和促进 mRNA 裂解来调节基因表达。细胞外囊泡携带的 mRNA 充当细胞间信使并调节基因转录后调节。研究表明,在缺血性心脏损伤中,细胞外囊泡中的 miR-106a-363 通过抑制 Notch3 通路触发心肌细胞增殖和血管生成^[64]。子宫内膜基质干细胞来源的外泌体中含有的 miR-21 通过 PTEN/Akt 磷酸化分别调节心肌细胞和内皮细胞中的细胞凋亡和血管生成,从而改善 MI 后心脏功能。研究发现,miR-21-5p 可通过 PTEN/Akt 途径增强血管生成和心肌细胞存活,促进外泌体介导的心脏修复^[65]。同时,间充质干细胞来源的外泌体中基质细胞衍生因子 1 (stromal cell-derived factor-1,

SDF-1)的过度表达可抑制 MI 心肌细胞自噬,并通过激活 PI3K 信号通路促进心肌中微血管的生成^[66]。Riaud 等^[67]研究发现,携带 Shh 的大细胞外囊泡(large extracellular vesicle, IEV)在刺激 T 淋巴细胞后表现出血管生成和抗氧化特性,并且通过静脉注射给药时可以减少 MI 面积;IEV 与药理活性微粒(pharmaceutically active microparticle, PAM)的结合表现出更强的体外血管生成能力,同时减少心肌组织的纤维化,改善心脏功能。黄芪甲苷诱导的骨髓间充质干细胞的外泌体通过 miR-411/HIF-1 α 轴促进 MI 小鼠新血管形成并保护心脏功能^[68]。此外,树突状细胞衍生的外泌体 miR-494-3p 可促进 MI 后血管生成^[69]。鉴于细胞疗法的植入存活率较低,外泌体疗法展现出作为 MI 治疗策略的巨大潜力,能够作为促进 MI 后血管生成的有效替代方案。

5 结束语

MI 后血管生成对 MI 患者的预后具有至关重要的意义。在 MI 治疗的临床前研究中,通过揭示各种信号传导通路在 MI 后的作用机制,为 MI 的治疗提供了多样化的途径;然而,目前的研究主要集中在临床前阶段。探索有效的药物递送方法和针对疾病的靶点是我们未来持续研究的方向。此外,针对 MI 后血管生成的评估方法,血管生成成像是一种具有前景的量化新血管形成的高效评估手段^[18]。

[参考文献]

- [1] WU X, REBOLL M R, KORF-KLINGEBIEL M, et al. Angiogenesis after acute myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(5): 1257-1273.
- [2] LIAO Z, CHEN Y, DUAN C, et al. Cardiac telocytes inhibit cardiac microvascular endothelial cell apoptosis through exosomal miRNA-21-5p-targeted cdipl silencing to improve angiogenesis following myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2021, 11(1): 268-291.
- [3] WANG Y, CHEN J, COWAN D B, et al. Non-coding RNAs in cardiac regeneration: mechanism of action and therapeutic potential[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2021, 118: 150-162.
- [4] BELLIÈN H, EVENS L, HENDRIKX M, et al. Combining stem cells in myocardial infarction: the road to superior repair? [J]. *Med Res Rev*, 2022, 42(1): 343-373.
- [5] SIEBEL C, LENDAHL U. Notch signaling in development, tissue homeostasis, and disease[J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(4): 1235-1294.
- [6] LIN M, DAI H, ZHENG L, et al. Tryptanthrin inhibits tumor angiogenesis via Notch/Dll4 signaling pathway in zebrafish[J]. *Transl Cancer Res*, 2023, 12(10): 2660-2672.
- [7] WEBB A M, FRANCIS C R, JUDSON R J, et al. EHD2 modulates Dll4 endocytosis during blood vessel development[J]. *Microcirculation*, 2022, 29(1): e12740.
- [8] WANG Y, SINGH A R, ZHAO Y, et al. TRIM28 regulates sprouting angiogenesis through VEGFR-DLL4-Notch signaling circuit[J]. *FASEB J*, 2020, 34(11): 14710-14724.
- [9] KHAJAVI M, ZHOU Y, SCHIFFER A J, et al. Identification of Basp1 as a novel angiogenesis-regulating gene by multi-model system studies[J]. *FASEB J*, 2021, 35(5): e21404.
- [10] FAN J, XU W, NAN S, et al. MicroRNA-384-5p promotes endothelial progenitor cell proliferation and angiogenesis in cerebral ischemic stroke through the delta-like ligand 4-mediated notch signaling pathway[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2020, 49(1): 39-54.
- [11] YOU Y Y, ZHANG N, WANG Z, et al. DLK1 promoted ischemic angiogenesis through notch1 signaling in endothelial progenitor cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(12): 2553-2566.
- [12] TEWARI D, PATNI P, BISHAYEE A, et al. Natural products targeting the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in cancer: a novel therapeutic strategy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 80: 1-17.
- [13] LI X, GUI Z, LIU H, et al. Remifentanyl pretreatment ameliorates H/R-induced cardiac microvascular endothelial cell dysfunction by regulating the PI3K/Akt/HIF-1 α signaling pathway[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 7872-7881.
- [14] LI M, ZHENG H, HAN Y, et al. LncRNA Snhg1-driven self-reinforcing regulatory network promoted cardiac regeneration and repair after myocardial infarction [J]. *Theranostics*, 2021, 11(19): 9397-9414.
- [15] JIANG Y, GENG N, WANG M, et al. 5-HMF affects cardiovascular development in zebrafish larvae via reactive oxygen species and Wnt signaling pathways [J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2022, 262: 109452.
- [16] BERG A H, KUMAR S, KARUMANCHI S A. Indoxyl sulfate in uremia: an old idea with updated concepts [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(1): e155860.
- [17] BARUAH J, HITZMAN R, ZHANG J, et al. The allosteric glycogen synthase kinase-3 inhibitor NP12 limits myocardial remodeling and promotes angiogenesis in an acute myocardial infarction model [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(50): 20785-20798.
- [18] CHEN C, WANG J, LIU C, et al. Pioneering therapies for post-infarction angiogenesis: insight into molecular mechanisms and pre-clinical studies[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 166: 115306.
- [19] MOHAN M, MANNAN A, SINGH T G. Therapeutic implication of sonic hedgehog as a potential modulator in ischemic injury [J]. *Pharmacol Rep*, 2023, 75(4): 838-860.
- [20] WANG J, ZHAN H, WANG M, et al. Correction for: sonic hedgehog signaling promotes angiogenesis of endothelial progenitor cells to improve pressure ulcers healing by PI3K/AKT/eNOS signaling[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(24): 15703-15704.
- [21] ZHANG H, WANG S L, SUN T, et al. Role of circulating CD14⁺⁺ CD16⁺ monocytes and VEGF-B186 in formation of collateral circulation in patients with hyperacute AMI [J]. *Heliyon*, 2023, 9(7): e17692.
- [22] TANG Y, WANG Y X, ZHAN Y L, et al. Circular RNA Pum_0014 targets miR-146a-5p/NF2 axis to regulate VEGF/PAK1 path-

- way and reduce H₂O₂-induced cardiomyocyte apoptosis [J/OL]. *Altern Ther Health Med*, 2024; AT9392 [2025-06-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39212509/>.
- [23] WANG R, ZHANG Z, XU Z, et al. Gastrin mediates cardioprotection through angiogenesis after myocardial infarction by activating the HIF-1 α /VEGF signalling pathway [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 15836.
- [24] LI X, LIU R, LIU W, et al. Panax quinquefolium L. and Salvia miltiorrhiza Bunge. enhances angiogenesis by regulating the miR-155-5p/HIF-1 α /VEGF axis in acute myocardial infarction [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 3249-3267.
- [25] ZHANG Q, CHEN L, HUANG L, et al. CD44 promotes angiogenesis in myocardial infarction through regulating plasma exosome uptake and further enhancing FGFR2 signaling transduction [J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 145.
- [26] ZHENG J, ZHANG X, CAI W, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-29b-3p promotes angiogenesis and ventricular remodeling in rats with myocardial infarction by targeting ADAMTS16 [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2022, 22(8): 689-700.
- [27] LI X, SUN Y, HUANG S, et al. Inhibition of AZIN2-sv induces neovascularization and improves prognosis after myocardial infarction by blocking ubiquitin-dependent talin1 degradation and activating the Akt pathway [J]. *EBioMedicine*, 2019, 39: 69-82.
- [28] DUAN S, WANG C, XU X, et al. Peripheral serum exosomes isolated from patients with acute myocardial infarction promote endothelial cell angiogenesis via the miR-126-3p/TSC1/mTORC1/HIF-1 α pathway [J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 1577-1592.
- [29] JIANG Z, LU Z, KOU S, et al. Overexpression of Kdr in adult endocardium induces endocardial neovascularization and improves heart function after myocardial infarction [J]. *Cell Res*, 2021, 31(4): 485-487.
- [30] LOKAU J, SCHOEDER V, HAYBAECK J, et al. JAK-STAT signaling induced by interleukin-6 family cytokines in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11): 1704.
- [31] WANG YS, CHEN YT, WU CY. Functional characterization of STAP2b in zebrafish vascular development [J]. *FASEB J*, 2023, 37(7): e23053.
- [32] DU M, SHAN J, FENG A, et al. Oestrogen receptor β activation protects against myocardial infarction via notch1 signalling [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(2): 165-178.
- [33] DOMINGUEZ-RODRIGUEZ A, ABREU-GONZALEZ P, DE LA TORRE-HERNANDEZ J M, et al. Usefulness of early treatment with melatonin to reduce infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction receiving percutaneous coronary intervention (from the melatonin adjunct in the acute myocardial infarction treated with angioplasty trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(4): 522-526.
- [34] LI Z, CHENG Z, HAIFENG Y, et al. PTEN signaling inhibitor VO-Ohpic improves cardiac myocyte survival by mediating apoptosis resistance *in vitro* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1217-1222.
- [35] FENG Q, LI X, QIN X, et al. PTEN inhibitor improves vascular remodeling and cardiac function after myocardial infarction through PI3k/Akt/VEGF signaling pathway [J]. *Mol Med*, 2020, 26(1): 111.
- [36] CHEN W, PRETORIUS D, ZHOU Y, et al. TT-10-loaded nanoparticles promote cardiomyocyte proliferation and cardiac repair in a mouse model of myocardial infarction [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(20): e151987.
- [37] HAN X, ZHANG G, CHEN G, et al. BuyangHuanwu decoction promotes angiogenesis in myocardial infarction through suppression of PTEN and activation of the PI3K/Akt signalling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 287: 114929.
- [38] LIU X, SHEN D, LIU L, et al. Diosgenin improves post-myocardial infarction cardiac function via HAND2-induced angiogenesis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 712/713: 149941.
- [39] JIN Q, YIN J, LIU Z. Poricoic acid A promotes angiogenesis and myocardial regeneration by inducing autophagy in myocardial infarction [J]. *Tissue Cell*, 2024, 88: 102401.
- [40] ZHAI S, ZHANG X F, LU F, et al. Chinese medicine GeGen-DanShen extract protects from myocardial ischemic injury through promoting angiogenesis via up-regulation of VEGF/VEGFR2 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113475.
- [41] MIRFAKHRAIE N, SHOOREI H, ABEDPOUR N, et al. Co-treatment with bone marrow-derived mesenchymal stem cells and curcumin improved angiogenesis in myocardium in a rat model of MI [J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 261.
- [42] HASSANPOUR P, SADEGH-SOLTANI F, HAIATY S, et al. Mitochondria-loaded alginate-based hydrogel accelerated angiogenesis in a rat model of acute myocardial infarction [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 260(Pt 2): 129633.
- [43] ZHAO Q, HUANG J, WANG D, et al. Endothelium-specific CYP2J2 overexpression improves cardiac dysfunction by promoting angiogenesis via Jagged1/Notch1 signaling [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 123: 118-127.
- [44] WRIGHT L H, HERR D J, BROWN S S, et al. Angiokine WISP-1 is increased in myocardial infarction and regulates cardiac endothelial signaling [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(4): 95824.
- [45] FAN M, YANG K, WANG X, et al. Endothelial cell HSPA12B and yes-associated protein cooperatively regulate angiogenesis following myocardial infarction [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(18): 139640.
- [46] BUENO-BETÍ C, NOVELLA S, SOLETTI R, et al. Microparticles harbouring sonic hedgehog morphogen improve the vasculogenesis capacity of endothelial progenitor cells derived from myocardial infarction patients [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(2): 409-418.
- [47] WANG W, SHANG W, ZOU J, et al. ZNF667 facilitates angiogenesis after myocardial ischemia through transcriptional regulation of VASH1 and Wnt signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 50(4): 129.
- [48] ZHENG Y, LIN J, LIU D, et al. Nogo-B promotes angiogenesis and improves cardiac repair after myocardial infarction via activating Notch1 signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 306.
- [49] CHEN T, MARGARITI A, KELAINI S, et al. MicroRNA-199b modulates vascular cell fate during iPS cell differentiation by targeting the notch ligand Jagged1 and enhancing VEGF signaling [J]. *Stem Cells*, 2015, 33(5): 1405-1418.
- [50] CHEN C, YAN Q, YAN Y, et al. MicroRNA-1 regulates the dif-

- ferentiation of adipose-derived stem cells into cardiomyocyte-like cells[J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 7494530.
- [51] SUN L, ZHU W, ZHAO P, et al. Down-regulated exosomal microRNA-221-3p derived from senescent mesenchymal stem cells impairs heart repair[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 263.
- [52] WANG Y, YANG X, JIANG A, et al. Methylation-dependent transcriptional repression of RUNX3 by KCNQ10TI regulates mouse cardiac microvascular endothelial cell viability and inflammatory response following myocardial infarction [J]. *FASEB J*, 2019, 33(12): 13145-13160.
- [53] SI X, ZHENG H, WEI G, et al. circRNA Hipk3 induces cardiac regeneration after myocardial infarction in mice by binding to notch1 and miR-133a[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21: 636-655.
- [54] LUO W, GONG Y, QIU F, et al. NGF nanoparticles enhance the potency of transplanted human umbilical cord mesenchymal stem cells for myocardial repair[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(5): H1959-H1974.
- [55] SUN Y Y, BAI W W, WANG B, et al. Period 2 is essential to maintain early endothelial progenitor cell function *in vitro* and angiogenesis after myocardial infarction in mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(5): 907-918.
- [56] CHI F, FENG L, LI Y, et al. MiR-30b-5p promotes myocardial cell apoptosis in rats with myocardial infarction through regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Minerva Med*, 2023, 114(4): 476-484.
- [57] MA C, PENG P, ZHOU Y, et al. MicroRNA-93 promotes angiogenesis and attenuates remodeling via inactivation of the Hippo/YAP pathway by targeting Lats2 after myocardial infarction[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(1): 483-493.
- [58] MUNARIN F, KANT R J, RUPERT C E, et al. Engineered human myocardium with local release of angiogenic proteins improves vascularization and cardiac function in injured rat hearts [J]. *Biomaterials*, 2020, 251: 120033.
- [59] TSANG K M, HYUN J S, CHENG K T, et al. Embryonic stem cell differentiation to functional arterial endothelial cells through sequential activation of ETV2 and Notch1 signaling by HIF1 α [J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 9(3): 796-806.
- [60] ARJMAND B, ABEDI M, ARABI M, et al. Regenerative medicine for the treatment of ischemic heart disease; status and future perspectives[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 704903.
- [61] TAN S H, LOO S J, GAO Y, et al. Thymosin β 4 increases cardiac cell proliferation, cell engraftment, and the reparative potency of human induced-pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes in a porcine model of acute myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2021, 11(16): 7879-7895.
- [62] XUAN W, WANG Y, TANG Y, et al. Cardiac progenitors induced from human induced pluripotent stem cells with cardiogenic small molecule effectively regenerate infarcted hearts and attenuate fibrosis[J]. *Shock*, 2018, 50(6): 627-639.
- [63] HORIE H, HISATOME I, KURATA Y, et al. α 1-Adrenergic receptor mediates adipose-derived stem cell sheet-induced protection against chronic heart failure after myocardial infarction in rats[J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(2): 283-291.
- [64] JUNG J H, IKEDA G, TADA Y, et al. miR-106a-363 cluster in extracellular vesicles promotes endogenous myocardial repair via Notch3 pathway in ischemic heart injury[J]. *Basic Res Cardiol*, 2021, 116(1): 19.
- [65] QIAO L, HU S, LIU S, et al. microRNA-21-5p dysregulation in exosomes derived from heart failure patients impairs regenerative potential[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6): 2237-2250.
- [66] GONG X H, LIU H, WANG S J, et al. Exosomes derived from SDF1-overexpressing mesenchymal stem cells inhibit ischemic myocardial cell apoptosis and promote cardiac endothelial microvascular regeneration in mice with myocardial infarction[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 13878-13893.
- [67] RIAUD M, HILAIRET G, SINDJI L, et al. Pharmacology active microcarriers delivering HGF associated with extracellular vesicles for myocardial repair [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, 169: 268-279.
- [68] YANG L, LIU N, YANG Y. Astragaloside IV-induced BMSC exosomes promote neovascularization and protect cardiac function in myocardial infarction mice via the miR-411/HIF-1 α axis[J]. *J Liposome Res*, 2024, 34(3): 452-463.
- [69] LIU H, ZHANG Y, YUAN J, et al. Dendritic cell-derived exosomal miR-494-3p promotes angiogenesis following myocardial infarction[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(1): 315-325.

(此文编辑 许雪梅)