

SDF-1 α /CXCR4轴在心血管系统疾病中的研究进展

陶冶¹ 综述 徐明国^{1,2} 审校

1. 中国医科大学,辽宁 沈阳 110001;

2. 深圳市儿童医院,广东 深圳 518000

【摘要】 心血管疾病中多存在内皮细胞损伤病理基础,在此为基础的心血管疾病治疗中,内皮祖细胞(EPCs)的应用起关键作用,作为血管新生的主要细胞成分,将EPCs移植到局部损伤部位能有效促进血管修复和再内皮化。SDF-1 α /CXCR4轴是指基质细胞衍生因子1及其受体CXCR4构成的可影响细胞增殖、运动、生长、归巢等生物学行为的偶联分子对,根据不同SDF-1 α 的浓度梯度,可有效调控EPCs的增殖、黏附功能从而达到治疗效果。本文总结目前的研究成果,对SDF-1 α /CXCR4轴在心血管疾病的研究进展进行综述。

【关键词】 心血管疾病;内皮祖细胞;SDF-1 α /CXCR4轴;趋化因子

【中图分类号】 R54 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2021)15—2007—05

Research progress of SDF-1 α / CXCR4 axis in cardiovascular disease. TAO Ye¹, XU Ming-guo^{1,2}. 1. China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, CHINA; 2. Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong, CHINA

[Abstract] There are many pathological bases of endothelial cell injury in cardiovascular diseases. In the treatment of cardiovascular diseases based on this, the application of endothelial progenitor cells (EPCs) plays a key role. As the main component of angiogenesis, transplantation of EPCs to the injured site can effectively promote vascular repair and re-endothelialization. The SDF-1 α /CXCR4 axis refers to a pair of coupled molecules composed of stromal cell-derived factor 1 and its receptor CXCR4 that can affect cell proliferation, movement, growth, homing and other biological behaviors. According to different concentration gradients of SDF-1 α , it can effectively regulate the proliferation and adhesion functions of EPCs to achieve therapeutic effects. This article summarizes the current research results and reviews the research progress of SDF-1 α /CXCR4 axis in cardiovascular diseases.

[Key words] Cardiovascular disease; Endothelial progenitor cells; SDF-1 α / CXCR4 axis; Chemokine

近年来,干细胞的研究与应用已经成为医学界的热门课题。在成人中,组织特异性干细胞维持组织内稳态,并为组织损伤后的再生提供稳定的祖细胞^[1]。在出现组织缺血损伤时,干细胞参与了对缺血组织损伤的自然反应^[2]。为了提高干细胞的动员和保留,促进旁分泌信号的传递,缺血细胞的干细胞归巢信号引

起了研究人员的关注。虽然涉及到许多趋化因子,但趋化因子基质细胞衍生因子1 α (SDF-1 α /CXCL12)及其受体CXCR4已被鉴定为关键调控因子^[3]。SDF-1 α /CXCR4轴目前已在心肌梗死、心力衰竭及高血压等心血管疾病中进行了大量研究,并已证明其对心血管相关疾病的治疗切实有效。本文重点总结了SDF-1 α /

基金项目:国家自然科学基金(编号:81870364);广东省深圳市三名工程项目(编号:SZSM20162057)

通讯作者:徐明国,主任医师,博士,博士生导师,E-mail:18938690175@163.com

管理总局. 食品安全国家标准 食品微生物学检验 大肠菌群计数: GB 4789.3—2016[S]. 北京: 中国标准出版社, 2016.

- [9] 姚雪婷, 赵鹏, 李秀桂, 等. 2011—2016年广西餐饮食品食源性致病菌污染状况分析[J]. 实用预防医学, 2018, 25(8): 911.
- [10] 许芳, 肖泉, 莫莉. 2017年益阳市9类食品微生物检测结果分析[J]. 河南预防医学杂志, 2019, 30(3): 245-246, 封3.
- [11] 毕红杰, 张玉梅. 2017年沧州市食品微生物及其致病因子风险监测结果[J]. 职业与健康, 2018, 34(14): 1917.
- [12] 牟文婷, 陈国利, 王启果. 2015—2016年乌鲁木齐市食品微生物指标菌监测分析[J]. 疾病预防控制通报, 2017, 32(4): 71-73.
- [13] 周珊慧, 楼永良, 王晓红, 等. 温州市龙湾区食品中细菌污染状况的调查分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(15): 2252-2253, 2258.
- [14] 姚维晔, 陈祎清, 宋昌彦, 等. 2019年上海市餐饮生食肉制品及相关

产品中细菌污染调查分析[J]. 中国食品卫生杂志, 2020, 32(5): 530-535.

- [15] 裴晓燕, 曹长会, 闫琳, 等. 2017年中国市售酱油微生物污染状况分析[J]. 中国调味品, 2018, 43(12): 191-195.
- [16] 韩志杰, 周露, 苏妙贞, 等. 2016~2018年广东省膨化食品微生物污染状况分析[J]. 食品安全质量检测学报, 2019, 10(17): 5954-5957.
- [17] 杨红菊, 胡汝源, 张昆仑, 等. 2016~2018年大理州市市售食品中细菌性污染状况调查分析[J]. 食品安全质量检测学报, 2019, 10(22): 7762-7767.
- [18] 张建, 邓志爱, 伍业健, 等. 2015年—2016年广州市食品中食源性致病菌监测结果分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 27(11): 1608-1612.

(收稿日期:2021-03-17)

CXCR4轴的作用机制、在心血管疾病中研究发展现状及今后主要的研究发展方向。

1 SDF-1 α /CXCR4轴概述

趋化因子(CKs)是一种小的8~12 kDa蛋白,与相应受体结合,介导参与细胞活化、分化和运输及组织的形成等过程^[4]。根据趋化因子的不同作用,分为炎症趋化因子和体内平衡趋化因子两个亚组。一般来说,炎症趋化因子在炎症条件下上调,介导白细胞聚集到感染、组织损伤和炎症部位等功能。稳态趋化因子控制着各种细胞的稳态迁移和归巢^[5]。SDF-1是一种8kDa-CXC趋化因子,由6个选择性剪接亚型组成,其中SDF-1 α 是主要表达的亚型。CXCR4是SDF-1 α 的特异性受体,属于具有7次跨膜结构的G蛋白偶联受体家族^[6]。SDF-1 α 广泛表达于各种人类组织,包括肝、肺、骨髓、淋巴结、基质和内皮细胞^[7]。与SDF-1 α 相似,CXCR4也广泛存在于中枢神经系统、神经干细胞、肝卵圆细胞/干细胞、CD34 $^{+}$ 造血祖细胞、白细胞等细胞中^[8]。SDF-1 α /CXCR4轴可促进包括Ras-MAPK、PI3K-AKT-mTOR在内的多个信号通路激活,同时抑制了腺苷酸环化酶和环磷酸腺苷的形成,影响细胞增殖、运动、生长、归巢等生物学行为^[9]。当组织损伤发生时,释放的细胞因子可加强SDF-1 α 表达,进而促进原始细胞对受损组织进行修复、再生及损伤组织炎症因子的浸润^[10]。

2 SDF-1 α /CXCR4轴对EPCs的募集作用

研究显示,在以内皮细胞损伤为基础的心血管疾病中,促进血管新生是治疗的关键,这一过程需要多种促血管生成因子表达、内皮细胞迁移、增殖和毛细血管形成等。作为参与血管生成的主要细胞成分,内皮祖细胞(EPCs)的动员对损伤血管的修复起到重要作用。有证据表明招募或直接注射EPCs可参与血管形成以改善心功能^[11]。然而,移植植物细胞在移植到损伤的心脏后,常因缺血而死亡。而细胞植入需要全身麻醉下提取大量骨髓,对于心血管疾病重症患者风险较大^[12]。因此,寻找一种非侵入性的、持续的治疗方法对治疗至关重要。有研究表明,EPCs表面存在CXCR4,因此可通过SDF-1 α /CXCR4轴招募EPCs,对血管和心肌损伤发挥治疗作用^[13]。并且发现内皮细胞一旦有CXCR4表达缺失,就会出现损伤后修复能力的下降,并考虑这一现象与限制EPCs迁移、增强内膜增生有关^[4]。研究发现,应用SDF-1 α /CXCR4轴拮抗剂AMD3100可同时使外周血EPCs数量增加,心肌血管新生及改善心脏功能,并推测其延长骨髓来源的EPCs动员,可能与eNOS表达有关^[15-16]。以上研究成果均说明,SDF-1 α /CXCR4轴对血管新生过程中EPCs的募集、迁移直接相关。

3 SDF-1 α /CXCR4轴在心血管疾病中研究现状

3.1 SDF-1 α /CXCR4轴与心肌梗死 心肌梗死

是指冠状动脉血供不足引起的心肌不可逆性损伤。大多数心肌梗死是由潜在的冠状动脉病变引起的,心肌梗死的发生可能毫无症状并且未被发现,也可能导致血流动力学恶化、猝死等灾难性事件发生^[17]。患者可能出现胸部不适或压力,辐射到颈部、下颌、肩部或手臂,并伴有心电图改变及心肌酶水平升高。在既往缺血性心脏病研究中,通常用三种方法来优化SDF-1/CXCR4轴的招募从而达到治疗目的,即a.提供SDF-1 α 匹配CXCR4的峰值表达;b.增加CXCR4表达以满足SDF-1 α 的最大释放期;c.减低SDF-1 α 的降解。但随着对SDF-1 α /CXCR4轴的不断深入研究,发现SDF-1/CXCR4轴阻断剂对心肌梗死的治疗同样发挥重要作用^[3]。

目前SDF-1 α /CXCR4轴在心肌梗死治疗领域已有广泛研究。GHADGE等^[18]研究发现,SDF-1和CXCR4基因表达受缺氧诱导因子(HIF-1 α)调控,而HIF-1 α 的降解由HIF-脯氨酸羟化酶(PH)调节,抑制HIF-1 α 的降解可增强SDF-1和CXCR4基因的表达,促进缺血心脏的修复。因此,通过建立小鼠模型的方式,发现二甲基草酸甘氨酸(DMOG)可以通过抑制PH,从而激活HIF-1 α 靶基因SDF-1和CXCR4,以增强CXCR4 $^{+}$ 细胞的募集和心肌修复。YUAN等^[19]也研究表明,雌二醇可同时作用于EPCs表面雌二醇受体及SDF-1 α /CXCR4轴从而增强EPCs的归巢和血管生成能力,在心肌梗死患者中发挥心血管保护作用。

在心肌梗死的治疗中,SDF-1 α /CXCR4轴同样可以作用于骨髓间充质干细胞(MSCs),可促进MSCs向组织损伤部位转运。骨髓间充质干细胞(MSCs)是一种罕见的非造血祖细胞亚群,是一类具有自我更新和分化能力的多分化细胞,在组织损伤修复中发挥重要作用^[20]。SONG等^[21]采用流式细胞术分析急性心肌梗死患者循环MSC-PLT聚集数。通过体外实验研究提示SDF-1/CXCR4可能参与心肌梗死后MSC归巢和心肌修复的新机制。TIAN等^[22]研究表明阿托伐他汀(ATV)治疗可以提高MSCs的存活率,而ATV预处理的MSCs(ATV-MSCs)对损伤心肌的移植作用增强。并通过建模的方式证明了ATV+ATV-MSCs联合治疗显著增强了移植间充质干细胞的靶向募集和存活,并通过增强SDF-1/CXCR4信号通路改善心功能。

除此之外,有研究表明急性心肌梗死(MI)引起炎症反应,促使组织修复和不良的心脏重塑。心肌梗死后炎性细胞的转运同样受SDF-1/CXCR4轴控制。WANG等^[23]通过建模证明CXCR4拮抗剂POL5551能够动员炎性细胞促进心肌梗死的治疗作用,并通过增强调节性T细胞动员和免疫调节功能促进心肌梗死后组织修复和心功能改善。

而另一种CXCR4受体阻断剂——AMD3100,同样已被证实能有效阻断SDF-1/CXCR4轴作用。在应

用 AMD3100 治疗心肌梗死的研究中,有动物实验结果表明,短期间歇给药 AMD3100 可促进实验性心肌梗死创面愈合,是治疗心肌梗死的有效方法^[24]。但长期给予 AMD3100 反而加重心肌梗死后心功能不全和重构^[25]。然而目前对于 SDF-1/CXCR4 轴在损伤模型中的保护作用和凋亡作用仍然存在争议。许多研究表明,SDF-1/CXCR4 的激活可能具有病理作用。JARRAH 等^[26]研究表明,SDF-1 受体 CXCR4 的过度表达使缺血再灌注损伤小鼠的血流动力学和结构参数恶化,CXCR4 的过度表达与:(1)炎症细胞的存在有关;(2)炎症介质的存在有关,即细胞因子,如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)与(3)炎症介导的损伤有关,即心肌细胞凋亡和坏死;同时证明了大剂量(>300 ng/mL) SDF-1 可诱导心肌细胞的凋亡。YOSHIZAKI 等^[27]则研究表明,应用血管紧张素 II 受体阻滞剂治疗心肌梗死,通过抑制梗死心肌 SDF-1 α 的释放,改善心肌梗死患者的左室功能不全和不良重构。

3.2 SDF-1 α /CXCR4 轴与心力衰竭 心力衰竭(Heart failure, HF)是一种以心功能不全为特征的临床综合征^[28],具有显著的发病率和缩短的预期寿命的特点。尽管近年来心血管治疗干预措施有了明显改善,但由于其高发病率和高死亡率,心衰的负担仍然明显增加^[29]。

SDF-1 α /CXCR4 轴在心力衰竭治疗的相关领域也有较为广泛的研究。目前,从表达细胞表面受体 cKit 的心肌组织中培养扩增的细胞作为心力衰竭治疗的细胞来源正在接受临床试验。有越来越多的实验表明 MSCs 可以增强心脏 cKit(+) 细胞(CSCs)的疗效。HATZISTERGOS 等^[30]利用遗传谱系追踪方法,发现在出生后的小鼠心脏中,cKit(+) 细胞增殖、迁移并形成心肌细胞。与 MSCs 共培养时,CSCs 表现出明显的趋化和增殖反应,并证明了 MSCs 通过 SDF1/CXCR4 途径促进 CSCs 增殖。而 AMD3100 虽然阻断 CXCR4 通路,抑制了 MSC 诱导的 CSC 趋化性,但其可以刺激 CSCs 的心肌发生。

在心肌梗死后心力衰竭的治疗方面,有研究表明,二肽基肽酶 4(DPP-4)抑制剂可作用于 SDF-1 α /CXCR4 轴发挥抗心肌细胞凋亡和抑制血管数量减少作用,从而起到相应的治疗效果^[31]。心脏移植是晚期心力衰竭患者的一种替代治疗方法,其存在诸多并发症,移植物的排斥反应便是其中之一。细胞排斥反应是决定移植物是否能够长期生存能力的重要因素。它需要精确及时的诊断和治疗,以避免移植后心肌功能下降和心力衰竭的发生。患者在移植后的第一年中有 20%~40% 的出现过排斥反应;其中急性细胞排斥反应更容易发生在移植后的前 6 个月中^[32]。HSU 团队^[33]通过建立猪异位心脏移植模型,得出结论表明基于霉酚酸酯免疫抑制方案的猪心脏移植模型中,CXCR4 拮抗剂可降低急性排斥反应的发生率并控制

了心脏移植血管病变。

3.3 SDF-1 α /CXCR4 轴与心肌炎 心肌炎是一种心脏的炎症性疾病,其特征是炎症浸润和心肌损伤^[34]。心肌炎可由多种不同的感染因子引起,在美国和其他发达国家,最常见的可识别病因是病毒^[35]。急性病毒性心肌炎患者多数可经治疗康复或自行恢复,但少数会发展为慢性病毒性心肌炎(CVMC),在此阶段可能出现较为严重的心肌纤维化,表现为心肌细胞外基质胶原异常堆积^[36]。有研究表明,病毒性心肌炎(VMC)所致心肌纤维化是年轻人心脏性猝死(SCD)和扩张型心肌病(DCM)的主要原因^[37]。因此控制心肌纤维化对于治疗 VMC 显得尤为重要。

SDF-1 α /CXCR4 轴有促进纤维细胞增殖、细胞外基质沉积等作用。郭春燕等^[38]利用 SDF-1 α /CXCR4 轴这一特点,建立病毒性心肌炎小鼠模型,通过计算心肌组织中胶原容积积分(CVF),测量小鼠心肌组织中 SDF-1 α 、CXCR4 蛋白表达及 I、III 型胶原含量,并证明 CVF 与 SDF-1 α 、CXCR4 蛋白表达的正相关性,从而证明了 SDF-1 α /CXCR4 轴与 CVMC 心肌纤维化的发生密切相关。为预防和控制心肌炎心肌纤维化提供了新的诊疗思路。

3.4 SDF-1 α /CXCR4 轴与心肌病 心肌病是指在没有其他疾病的情况下发生的心肌结构和功能紊乱。最常见的类型包括肥厚型心肌病及扩张型心肌病^[39]。LAROCCA 等^[40]通过建立心肌细胞特异性 CXCR4 敲除的小鼠模型进行为期 12 个月的观察研究,研究表示与 CXCR4 敲除的小鼠 2~3 月龄早期没有出现结构或功能异常相比;12 个月时 CXCR4 敲除的小鼠心脏重量与体重之比增加了 50%,左心室压最大变化率下降了 3 倍,射血分数和左心室泵功能指标下降 ≥ 2.5 倍。左心室舒张末期体积增加、收缩末期体积增加和射血分数降低的血流动力学证据进一步证明了是由于心肌肥厚继而导致全身泵功能障碍。从而证明在 CXCR4 敲除小鼠心脏中存在显著的、正在进行的心脏重构,并且这种重构可能驱动 SDF-1 α /CXCR4 轴在心功能障碍和进展为临床心力衰竭方面的纵向效应。扩张型心肌病的心肌纤维化是心脏衰竭的重要病理学特征,它与心室僵硬和室性心律失常易感性升高有关,CHU 等^[41]研究表明 SDF-1 α /CXCR4 通路参与了扩张型心肌病心肌纤维化的发病机制,且 CXCR4 拮抗剂 AMD3100 可减轻扩张型心肌病的心肌纤维化并改善心脏功能。

3.5 SDF-1 α /CXCR4 轴与高血压 高血压(BP)是指持续升高的血压 $\geq 140/90$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。BP 可导致多种心血管疾病的发生^[42],是全球至少有 940 万人因此死亡的最大单一危险因素^[43]。截止到 2015 年,患有 BP 的成年人人数从 1975 年的 5.94 亿已经增加到 11.3 亿^[44]。目前有超过 40% 的 25 岁

以上的人患有BP,但却有很大数量BP患者因没有明显的临床症状而未被确诊^[45]。

BP的发生常伴有大血管和微血管的血管异常,其中毛细血管稀疏是高血压微血管疾病的特征性表现。而EPCs作为一种内源性修复机制,对实现正常血管生成至关重要。针对EPCs介导的血管生成缺陷与高血压毛细血管稀疏的关系及其分子机制这一问题,YU等^[46]对高血压患者和健康人群进行了毛细血管微循环检测,评价循环内皮祖细胞的血管生成能力和线粒体功能,通过基因抑制和过度表达的方法进一步研究了其机制,并最终证明了晚期EPCs的SDF-1 α /CXCR4/JAK2/SIRT5信号转导不足导致的线粒体功能障碍可能是高血压毛细血管稀疏的原因。该研究在早期鉴别和治疗高危患者方面起着重要作用。

BP存在一个特殊领域,即妊娠期高血压,妊娠期高血压可导致胎儿的生长发育不良,新生儿出生体重较低甚至是孕妇的死亡等不良影响^[47]。妊娠期高血压可分为慢性高血压、妊娠高血压、子痫前期和慢性高血压合并子痫前期,这些疾病在孕妇围产期发病率和死亡率中占很大比例^[48-49]。其中,子痫前期(PE)常伴随着母体高血压和蛋白尿的突然发生,其特征是细胞滋养细胞的侵袭缺陷和凋亡增加以及合胞分化的减弱。虽然其发病机制尚不完全清楚。但近年来,胎盘滋养细胞与子痫前期的关系越来越受到重视。LU等^[50]收集了11例轻度子痫前期患者、18例重度子痫前期患者和21例正常孕妇的剖腹产胎盘样本。通过扫描电镜观察滋养细胞形态变化及免疫组织化学染色显示SDF-1 α 、CXCR4蛋白的表达水平等方法,证明了SDF-1 α 、CXCR4的作用与滋养细胞凋亡有关,并可能与重度子痫前期的发生和发展有关。

4 展望

近年来,有大量研究表明SDF-1 α /CXCR4轴在肿瘤、脑缺血性损伤、急性肺损伤、糖尿病创面愈合、心血管疾病等领域的发病机制及治疗的研究中均发挥着至关重要的作用,随着SDF-1 α /CXCR4轴在心血管疾病中的深入研究,使人们对SDF-1 α /CXCR4轴产生了新的认识,清晰的认识到SDF-1 α /CXCR4轴及轴拮抗剂AMD3100如何通过不同机制引起血液中EPCs浓度的升高,从而达到治疗目的,但在很多疾病的其分子作用机制仍不明确,许多关键问题还需进一步研究。深入探究SDF-1 α /CXCR4轴在心血管系统发生发展中的调节机制将有助于解决疾病的诊断、治疗及预后判断,为今后靶向治疗心血管系统疾病提供了科学依据。

参考文献

- [1] ZHANG H, MENZIES KJ, AUWERX J. The role of mitochondria in stem cell fate and aging [J]. Development, 2018, 145(8): dev143420.
- [2] MADONNA R, VAN LAAKE LW, DAVIDSON SM, et al. Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group Cellular Biology of the Heart: cell-based therapies for myocardial repair and regeneration in ischemic heart disease and heart failure [J]. Eur Heart J, 2016, 37(23): 1789-1798.
- [3] ZIFF OJ, BROMAGE DI, YELLON DM, et al. Therapeutic strategies utilizing SDF-1 α in ischaemic cardiomyopathy [J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(3): 358-367.
- [4] ITATANI Y, KAWADA K, INAMOTO S, et al. The role of chemokines in promoting colorectal cancer invasion/metastasis [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(5): 643.
- [5] MOUSAVI A. CXCL12/CXCR4 signal transduction in diseases and its molecular approaches in targeted-therapy [J]. Immunol Lett, 2020, 217: 91-115.
- [6] POZZOBON T, GOLDONI G, VIOLA A, et al. CXCR4 signaling in health and disease [J]. Immunol Lett, 2016, 177: 6-15.
- [7] GUO F, WANG Y, LIU J, et al. CXCL12/CXCR4: a symbiotic bridge linking cancer cells and their stromal neighbors in oncogenic communication networks [J]. Oncogene, 2016, 35(7): 816-826.
- [8] ZHOU W, GUO S, LIU M, et al. Targeting CXCL12/CXCR4 axis in tumor immunotherapy [J]. Curr Med Chem, 2019, 26(17): 3026-3041.
- [9] TEIXIDÓ J, MARTÍNEZ-MORENO M, DÍAZ-MARTÍNEZ M, et al. The good and bad faces of the CXCR4 chemokine receptor [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2018, 95: 121-131.
- [10] 闫亚洲, 唐海双, 黄清海. SDF-1 α /CXCR4信号通路在颅内动脉瘤中的研究进展[J]. 中国临床学, 2019, 26(1): 122-125.
- [11] YIN Y, DUAN JL, GUO C, et al. Danshensu accelerates angiogenesis after myocardial infarction in rats and promotes the functions of endothelial progenitor cells through SDF-1 α /CXCR4 axis [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 814: 274-282.
- [12] CHAO TH, CHEN IC, TSENG SY, et al. Pluripotent stem cell therapy in ischemic cardiovascular disease [J]. Acta Cardiol Sin, 2014, 30(5): 365-374.
- [13] 杨雷, 刘萍, 刘暖, 等. 黄芪甲苷对EPCs中SDF-1 α /CXCR4的调控作用[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(9): 1587-1593.
- [14] 王安奇, 刘欣跃. CXC型趋化因子配体12与趋化因子受体4在心血管疾病中多细胞特异性作用的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(9): 994-996.
- [15] JUJO K, HAMADA H, IWAKURA A, et al. CXCR4 blockade augments bone marrow progenitor cell recruitment to the neovasculature and reduces mortality after myocardial infarction [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(24): 11008-11013.
- [16] JUJO K, II M, SEKIGUCHI H, et al. CXC-chemokine receptor 4 antagonist AMD3100 promotes cardiac functional recovery after ischemia/reperfusion injury via endothelial nitric oxidesynthase-dependent mechanism [J]. Circulation, 2013, 127(1): 63-73.
- [17] OJHA N, DHAMOON AS. Myocardial Infarction [J]. In: StatPearls [J]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; November 21, 2020.
- [18] GHADGE SK, MESSNER M, VAN PHAM T, et al. Prolyl-hydroxylase inhibition induces SDF-1 associated with increased CXCR4+/CD11b+ subpopulations and cardiac repair [J]. J Mol Med (Berl), 2017, 95(8): 825-837.
- [19] YUAN Z, KANG L, WANG Z, et al. 17 β -estradiol promotes recovery after myocardial infarction by enhancing homing and angiogenic capacity of bone marrow-derived endothelial progenitor cells through

- ER α-SDF-1/CXCR4 crosstalking [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(12): 1247-1256.
- [20] FU X, LIU G, HALIM A, et al. Mesenchymal stem cell migration and tissue repair [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 784.
- [21] SONG YL, JIANG H, JIANG NG, et al. Mesenchymal stem cell-platelet aggregates increased in the peripheral blood of patients with acute myocardial infarction and might depend on the stromal cell-derived factor 1/CXCR4 axis [J]. *Stem Cells Dev*, 2019, 28(24): 1607-1619.
- [22] TIAN XQ, YANG YJ, LI Q, et al. Combined therapy with atorvastatin and atorvastatin-pretreated mesenchymal stem cells enhances cardiac performance after acute myocardial infarction by activating SDF-1/CXCR4 axis [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(7): 4214-4231.
- [23] WANG Y, DEMBOWSKY K, CHEVALIER E, et al. C-X-C motif chemokine receptor 4 blockade promotes tissue repair after myocardial infarction by enhancing regulatory T cell mobilization and immune-regulatory function [J]. *Circulation*, 2019, 139(15): 1798-1812.
- [24] LUO Y, ZHAO X, ZHOU X, et al. Short-term intermittent administration of CXCR4 antagonist AMD3100 facilitates myocardial repair in experimental myocardial infarction [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2013, 45(7): 561-569.
- [25] DAI S, YUAN F, MU J, et al. Chronic AMD3100 antagonism of SDF-1alpha-CXCR4 exacerbates cardiac dysfunction and remodeling after myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49(4): 587-597.
- [26] JARRAH AA, SCHWARSKOPF M, WANG ER, et al. SDF-1 induces TNF-mediated apoptosis in cardiac myocytes [J]. *Apoptosis*, 2018, 23(1): 79-91.
- [27] YOSHIZAKI T, UEMATSU M, OBATA JE, et al. Angiotensin II receptor blockers suppress the release of stromal cell-derived factor-1 α from infarcted myocardium in patients with acute myocardial infarction [J]. *J Cardiol*, 2018, 71(4): 367-374.
- [28] MARSICO F, GARGIULO P, MARRA AM, et al. Glucose metabolism abnormalities in heart failure patients: insights and prognostic relevance [J]. *Heart Fail Clin*, 2019, 15(3): 333-340.
- [29] AZIZ W, CLARIDGE S, NTALAS I, et al. Emerging role of cardiac computed tomography in heart failure [J]. *ESC Heart Fail*, 2019, 6(5): 909-920.
- [30] HATZISTERGOS KE, SAUR D, SEIDLER B, et al. Stimulatory effects of mesenchymal stem cells on cKit+ cardiac stem cells are mediated by SDF1/CXCR4 and SCF/cKit signaling pathways [J]. *Circ Res*, 2016, 119(8): 921-930.
- [31] KUBOTA A, TAKANO H, WANG H, et al. DPP-4 inhibition has beneficial effects on the heart after myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 91: 72-80.
- [32] TORO-TRUJILLO E, GARCIA E, GARCIA-PEÑA AA, et al. Factors related to the acute cellular rejection during the first year after heart transplant [J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(10): 3715-3719.
- [33] HSU WT, LIN CH, JUI HY, et al. CXCR4 antagonist reduced the incidence of acute rejection and controlled cardiac allograft vasculopathy in a swine heart transplant model receiving a mycophenolate-based immunosuppressive regimen [J]. *Transplantation*, 2018, 102(12): 2002-2011.
- [34] SIRIPANTHONG B, NAZARIAN S, MUSER D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management [J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(9): 1463-1471.
- [35] KOCHOL RD, COOPER LT, FANG JC, et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2020, 141(6): e69-e92.
- [36] 薛贻敏, 陈明光, 陈德伟, 等. 微小RNA-21在小鼠慢性病毒性心肌炎心肌纤维化中的作用[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(6): 450-457.
- [37] ALI-AHMED F, DALGAARD F, AL-KHATIB SM. Sudden cardiac death in patients with myocarditis: evaluation, risk stratification, and management [J]. *Am Heart J*, 2020, 220: 29-40.
- [38] 郭春艳, 韩波, 梁皓, 等. CXCL12/CXCR4生物轴对慢性病毒性心肌炎小鼠心肌纤维化的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(17): 21-24.
- [39] SCHAUFELBERGER M. Cardiomyopathy and pregnancy [J]. *Heart*, 2019, 105(20): 1543-1551.
- [40] LAROCCA TJ, ALTMAN P, JARRAH AA, et al. CXCR4 cardiac specific knockout mice develop a progressive cardiomyopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2267.
- [41] CHU PY, JOSHI MS, HORLOCK D, et al. CXCR4 antagonism reduces cardiac fibrosis and improves cardiac performance in dilated cardiomyopathy [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 117.
- [42] MAHMOOD S, SHAH KU, KHAN TM, et al. Non-pharmacological management of hypertension: in the light of current research [J]. *Ir J Med Sci*, 2019, 188(2): 437-452.
- [43] CHIA R, PANDEY A, VONGPATANASIN W. Resistant hypertension-defining the scope of the problem [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(1): 46-50.
- [44] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants [published correction appears in Lancet [J]. *Lancet*, 2017, 389(10064): 37-55.
- [45] O'SHEA PM, GRIFFIN TP, FITZGIBBON M. Hypertension: The role of biochemistry in the diagnosis and management [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 465: 131-143.
- [46] YU BB, ZHI H, ZHANG XY, et al. Mitochondrial dysfunction-mediated decline in angiogenic capacity of endothelial progenitor cells is associated with capillary rarefaction in patients with hypertension via downregulation of CXCR4/JAK2/SIRT5 signaling [J]. *EBioMedicine*, 2019, 42: 64-75.
- [47] NILSSON PM, VIIGIMAA M, GIWERCMAN A, et al. Hypertension and reproduction [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22(4): 29.
- [48] SUTTON ALM, HARPER LM, TITA ATN. Hypertensive disorders in pregnancy [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2018, 45(2): 333-347.
- [49] LEEMAN L, DRESANG LT, FONTAINE P. Hypertensive disorders of pregnancy [J]. *Am Fam Physician*, 2016, 93(2): 121-127.
- [50] LU J, ZHOU WH, REN L, et al. CXCR4, CXCR7, and CXCL12 are associated with trophoblastic cells apoptosis and linked to pathophysiology of severe preeclampsia [J]. *Exp Mol Pathol*, 2016, 100(1): 184-191.

(收稿日期:2020-11-30)