

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.18.007
网络首发 https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210527.1640.006.html(2021-05-28)

sEH 抑制剂激活 EPCs 促进梗死心肌Ⅷ因子生成的研究*

王振河^{1,2},姜德谦²,许丹焰^{2△}

(1. 厦门大学附属第一医院心内科,福建厦门 361003;2. 中南大学湘雅二医院心内科,长沙 410011)

[摘要] 目的 研究可溶性环氧化物水解酶(sEH)抑制剂 t-AUCB 干预的内皮祖细胞(EPCs)对小鼠梗死心肌边缘区Ⅷ因子生成的促进作用。方法 冲洗小鼠四肢长骨骨髓,离心,分离,培养获取 EPCs;不同浓度 t-AUCB 及 t-AUCB+过氧化物酶增殖体激活受体-γ(PPAR-γ)阻断剂 GW9662 干预 EPCs;开胸,分离心包,结扎小鼠左前降支近端,心电图检查明确心肌梗死;1 h 后尾静脉注射 200 μL 预先干预的 EPCs,注射后 1、3、7、14、28 d 测定梗死心肌边缘区Ⅷ因子表达情况。结果 注射后随着干预时间延长及 t-AUCB 干预浓度增加,梗死心肌边缘区Ⅷ因子表达逐渐增多,给予 PPAR-γ 抑制剂 GW9662 后,Ⅷ因子表达明显减少,但仍多于未干预组($P<0.05$)。结论 sEH 抑制剂可明显激活 EPCs 促进梗死心肌边缘区Ⅷ因子生成作用,PPAR-γ 通路被激活与上述作用有关。

[关键词] 可溶性环氧化物水解酶抑制剂;过氧化物酶增殖体激活受体-γ;内皮祖细胞;心肌梗死;Ⅷ因子
[中图分类号] R361 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2021)18-3095-07

Study on sEH inhibitor activating EPCs to promote factor Ⅷ
production in infarcted myocardium*

WANG Zhenhe^{1,2},JIANG Deqian²,XU Danyan^{2△}

(1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian 361003, China; 2. Department of Cardiology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[Abstract] Objective To research the function of soluble epoxide hydrolase (sEH) inhibitors t-AUCB intervention of endothelial progenitor cells (EPCs) promoting infarction myocardial margin factor Ⅷ generate in mice. Methods The long bone marrow of mice limbs was washed, centrifuged, isolated and cultured to obtain endothelial progenitor cells. Different concentrations of t-AUCB and t-AUCB+ peroxisome proliferator activated receptor-γ (PPAR-γ) inhibitor GW9662 interfered with endothelial progenitor cells. After thoracotomy, pericardium was separated, the proximal left anterior descending branch of the mice was ligated, and the myocardial infarction was confirmed by electrocardiogram. After 1 h, 200 μL of pre-intervention endothelial progenitor cells were injected into the tail vein, detected factor Ⅷ expression of infarction myocardial margin at postoperative 1, 3, 7, 14, 28 days. Results After transplantation with prolonged intervention and t-AUCB intervention concentration increasing, factor Ⅷ expression gradually increased in infarction myocardial margin, while factor Ⅷ expression decreased significantly after giving PPAR-γ inhibitor GW9662, but which was still more than that in the non-intervention group ($P<0.05$). Conclusion Soluble epoxide hydrolase inhibitors can obviously activated endothelial progenitor cells promote infarction myocardial margin factor Ⅷ generated, ppar-gamma pathways activated related to the role.

[Key words] soluble epoxide hydrolase inhibitor; peroxisome proliferator activated receptor-γ; endothelial progenitor cells; myocardial infarction; factor Ⅷ

环氧二十碳三烯酸(epoxyeicosatrienoic acids, EETs)可促进缺血组织生成新生血管^[1],可溶性环氧化物水解酶(soluble epoxide hydrolase, sEH)可导致细胞内 EETs 被迅速降解^[2]。因此,使用 sEH 抑制剂

* 基金项目:福建省卫生厅青年项目(2013-2-84)。 作者简介:王振河(1982—),副主任医师,博士,主要从事冠状动脉疾病及动脉粥样硬化研究。 △ 通信作者,E-mail:xudanyan02@sina.com。

可抑制 EETs 迅速降解,有效增加 EETs 在细胞内浓度和效用^[3-4]。内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells,EPCs)表达过氧化物酶增殖体激活受体- γ (peroxisome proliferator activated receptor- γ , PPAR- γ)^[5],且 EETs 是 PPAR- γ 内源性激动剂^[6]。所以,sEH 抑制剂 t-AUCB 可降低 EPCs 的 EETs 降解,增强 EPCs 的 PPAR- γ 表达水平及活性,促进 EPCs 对梗死心肌血管生成作用的影响。本研究通过检测 t-AUCB 干预的 EPCs 移植后不同时间点梗死心肌边缘区Ⅷ因子的表达情况,验证 t-AUCB 对 EPCs 促进梗死心肌血管生成功能的影响,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

80 只清洁级实验雄性小鼠,6 周龄,由中南大学湘雅二医院实验动物中心提供。EPCs 表面分化抗原购自英国 Beckmancoulte 公司;免疫组织化学试剂购自美国 Sigma-Aldrich 公司,分析纯试剂;Ⅷ因子购自英国 Beckmancoulte 公司。

1.2 方法

1.2.1 实验分组

直接注射不同浓度(0、1、10、50、100 $\mu\text{mol/L}$)t-AUCB 的小鼠作为 t-AUCB 组。PPAR- γ 阻断剂 GW9662(5 $\mu\text{mol/L}$)预干预 30 min 后,再加入 100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 干预的小鼠作为 GW9662 + t-AUCB 组。

1.2.2 EPCs 的分离、培养

75%乙醇溶液处死小鼠,消毒,无菌条件下去除小鼠胫骨及股骨肌肉及皮毛,1 mL 注射器抽取无菌生理盐水,冲出小鼠四肢长骨骨髓,密度梯度离心 5 min,吸取中间单个核细胞,按 $5\times 10^5/\text{mL}$ 密度转移至包被有大鼠 Fibronectin 的细胞培养皿中,加入含 5%胎牛血清和生长因子的 EBM-2 培养基,4 d 后全量换液,隔天半量换液,倒置相差显微镜下观察不同时间点细胞形态。

1.2.3 EPCs 的鉴定

细胞培养 7 d 后,加入 Dil-ac-LDL(10 mg/L)染色,观察细胞摄取 Dil-ac-LDL 结果;流式细胞仪检测 EPCs 表面分化抗原 CD34、CD133、CD31、Flk-1 表达情况。

1.2.4 心肌梗死模型制作

小鼠用 1%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,固定,气管插管,小鼠呼吸机辅助呼吸,行术前心电图检查;75%乙醇溶液消毒,沿着胸骨左缘 5~6 肋间隙剪开皮毛及肌肉、心包,暴露心脏,沿左心耳与肺动脉圆锥交界处下方 2~3 mm 处进针,深度为 1~2 mm,7-0 尼龙线结扎左前降支,缝合,观察小鼠心肌搏动及颜色是否发生变化,复查心电图,肌内注射青霉素 2 万单位,日光灯照下饲养。

1.2.5 免疫组织化学

心肌梗死模型制作后 1 h,尾静脉注射 200 μL 外周培养 7 d 的 $1\times 10^6/\text{mL}$ EPCs 细胞悬液,于注射后 1、3、7、14、28 d 处死小鼠,开胸,取出心脏,洗净心腔血液,甲醛固定,切片,行免疫组织化学检测心肌梗死后各组梗死心肌边缘区Ⅷ因子表达情况。

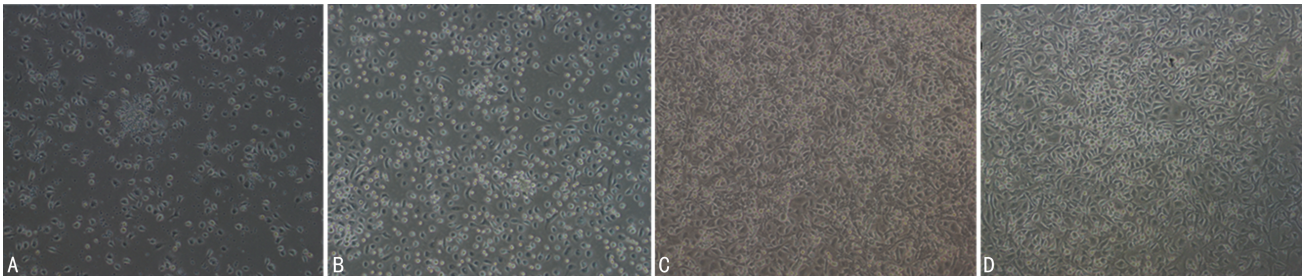
1.3 统计学处理

采用 SPSS10.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 χ^2 检验或 One-Way ANOVA 分析;计数资料以频数或百分率表示,比较采用配对 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 小鼠 EPCs 的生长情况

离心分离至培养瓶时,培养瓶内的细胞呈悬浮状,种类繁多,少量可聚集;培养 24~48 h,悬浮的细胞开始贴壁;培养 4 d 后倒去培养瓶内液体,倒置显微镜下观察,可见贴壁生长的细胞开始形成菊花状集落,集落形态表现为外周梭形细胞包围中央圆形细胞;培养 7 d 后中央圆形细胞逐渐向梭形细胞转化;培养 8 d 后开始出现索状细胞;培养 10 d EPCs 在培养板上逐渐融合,并向类圆形和多角形铺路石样细胞转化,见图 1。



A:培养 4 d;B:培养 7 d;C:培养 8 d;D:培养 10 d。

图 1 EPCs 培养结果(荧光染色,×100)

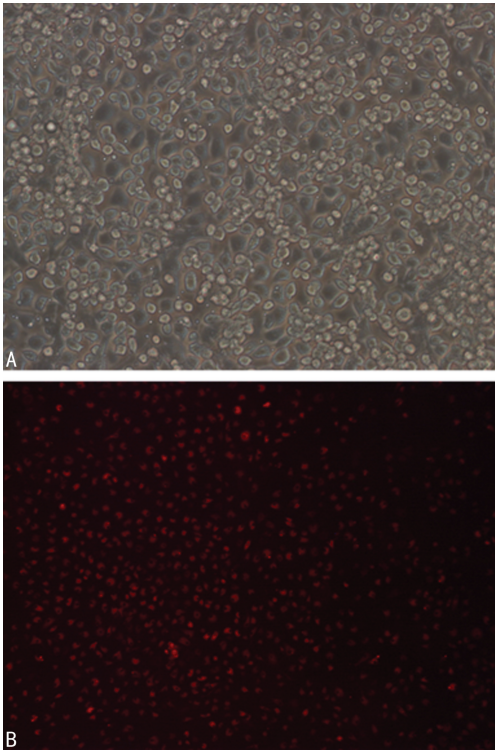
2.2 小鼠 EPCs 摄取 Dil-ac-LDL 能力

培养的 EPCs 加入 Dil-ac-LDL 干预后,将细胞置于荧光显微镜下,EPCs 摄取 Dil-ac-LDL 后显示红色

荧光,结果显示 Dil-ac-LDL 细胞摄取率达 95%以上,见图 2。

2.3 小鼠 EPCs 表面分化抗原流式细胞仪鉴定结果

流式细胞仪检测小鼠 EPCs 细胞表面分化抗原表达情况,CD34 为 $(53.89 \pm 0.34)\%$,CD133 为 $(52.79 \pm 0.67)\%$,CD31 为 $(36.67 \pm 0.93)\%$,Flk-1 为 $(43.88 \pm 0.49)\%$ 。



A:培养 8 d 未行 Dil-ac-LDL 干预细胞;B:干预后摄取 Dil-acLDL 阳性细胞,显示红色荧光。

图 2 EPCs 摄取 Dil-ac-LDL 结果(荧光染色,×100)

2.4 制作小鼠心肌梗死模型及心肌梗死前后心电图变化

消毒麻醉及暴露心脏,结扎冠状动脉左前降支制

作心肌梗死模型,结扎瞬间可见结扎部位以下心肌变白,活动幅度明显减弱。结扎冠状动脉左前降支前,前壁导联的 ST 段位于等电位线,结扎左前降支后复查心电图可见前壁导联的 ST 段抬高,损伤电流产生,表明心肌梗死模型制作成功,见图 3。

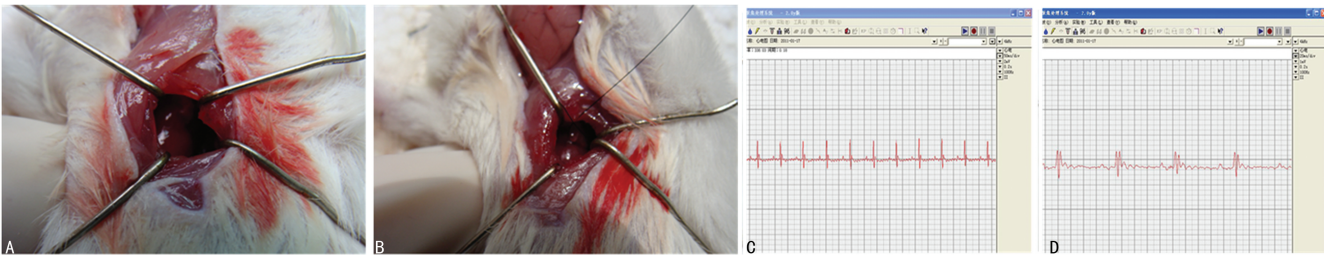
2.5 不同浓度 t-AUCB 干预的 EPCs 注射后不同时间梗死心肌边缘区Ⅷ因子表达情况

2.5.1 不同浓度 t-AUCB 干预的 EPCs 注射后 1 d 梗死心肌边缘区Ⅷ因子表达情况

0 μmol/L t-AUCB 组可检测到少量Ⅷ因子表达,随着浓度增加,梗死心肌边缘区Ⅷ因子表达水平逐渐增加,GW9662+t-AUCB 组较 100 μmol/L t-AUCB 组Ⅷ因子表达水平明显减少。与 0 μmol/L t-AUCB 组比较,1、10、50、100 μmol/L t-AUCB 组Ⅷ因子表达水平明显增多($P<0.05$);GW9662+t-AUCB 组与 0、100 μmol/L t-AUCB 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 4、表 1。

2.5.2 不同浓度 t-AUCB 干预的 EPCs 注射后 3 d 梗死心肌边缘区Ⅷ因子表达情况

0 μmol/L t-AUCB 组 3 d Ⅷ因子表达较干预 1 d 有所增加,但总体表达水平仍较少,随着浓度增加,梗死心肌边缘区Ⅷ因子表达水平逐渐增加,GW9662+t-AUCB 组较 100 μmol/L t-AUCB 组,Ⅷ因子表达水平明显减少。与 0 μmol/L t-AUCB 组比较,1、10、50、100 μmol/L t-AUCB 组Ⅷ因子表达水平明显增多($P<0.05$);GW9662+t-AUCB 组与 0、100 μmol/L t-AUCB 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 5、表 1。



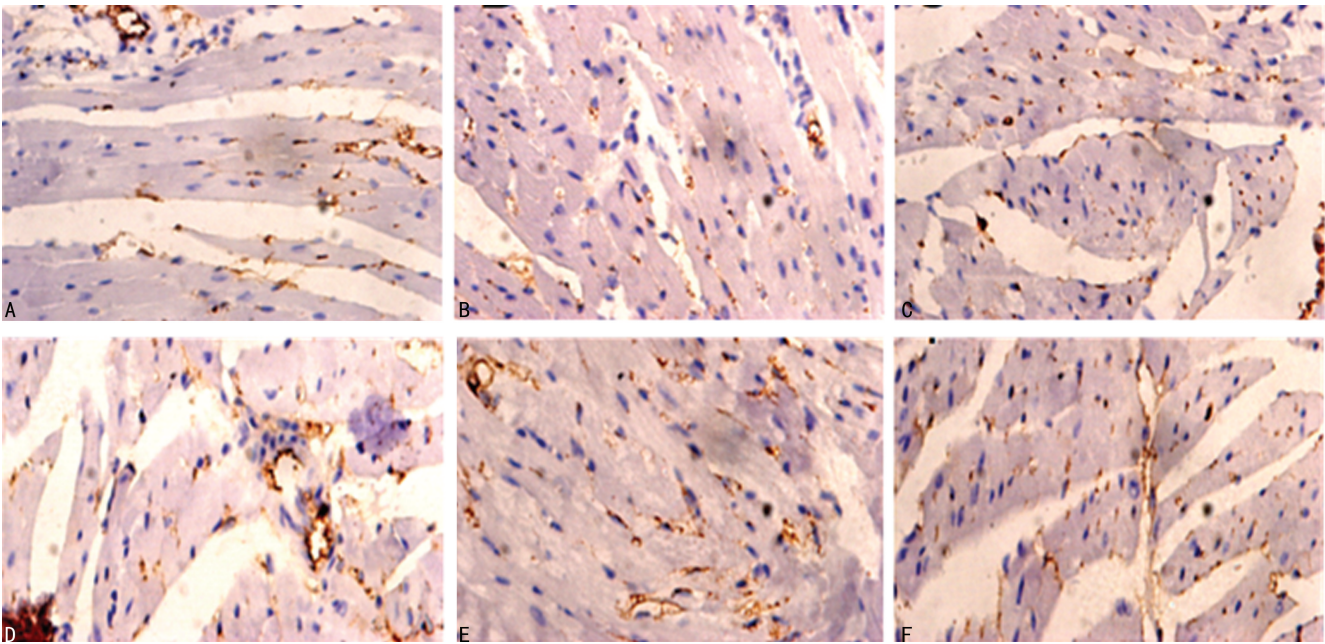
A:开胸,撑开心包,暴露左心耳;B:左心耳下 1~2 mm 处结扎冠状动脉左前降支;C:结扎前心电图;D:结扎血管后心电图。

图 3 小鼠心肌梗死模型制作及心电图演变过程

表 1 不同浓度 t-AUCB 干预的 EPCs 注射后不同时间点梗死心肌边缘区Ⅷ因子表达情况($\bar{x} \pm s$)

时间	t-AUCB 组(μmol/L)					GW9662+t-AUCB 组
	0	1	10	50	100	
1 d	11.20±1.29	34.80±0.83 ^a	47.80±0.84 ^a	54.60±0.71 ^a	59.40±1.14 ^a	26.80±1.30 ^{ab}
3 d	21.60±1.14	45.40±1.14 ^a	63.20±1.30 ^a	73.60±1.14 ^a	85.00±0.71 ^a	35.60±1.14 ^{ab}
7 d	34.40±1.14	88.00±1.30 ^a	110.00±1.58 ^a	205.60±1.58 ^a	245.20±0.84 ^a	64.40±1.14 ^{ab}
14 d	41.20±1.92	96.80±0.84 ^a	152.80±1.48 ^a	264.60±1.64 ^a	293.00±1.58 ^a	72.20±1.48 ^{ab}
28 d	55.60±2.59	113.40±2.41 ^a	176.40±2.07 ^a	286.40±2.84 ^a	324.80±1.64 ^a	87.00±1.58 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与 0 μmol/L t-AUCB 组比较;^b: $P<0.05$,与 100 μmol/L t-AUCB 组比较。



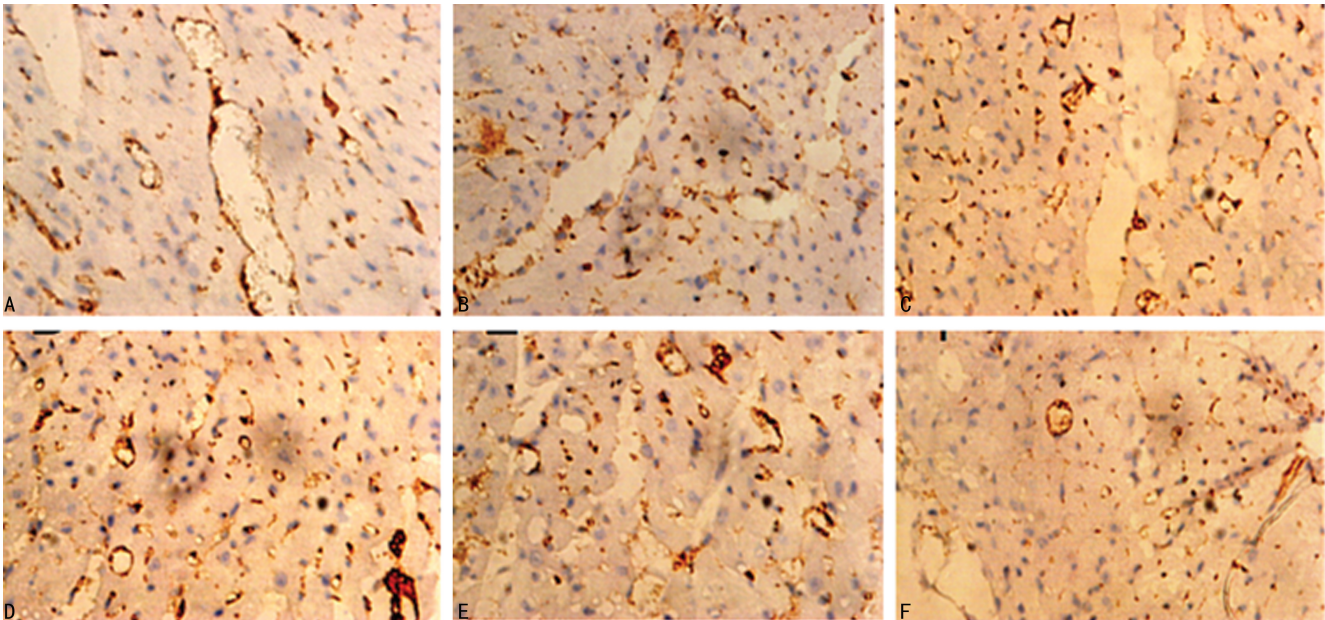
A: 0 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组; B: 1 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组; C: 10 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组; D: 50 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组; E: 100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组; F: GW9662+t-AUCB 组。

图 4 不同浓度 t-AUCB 干预的 EPCs 注射后 1 d 梗死心肌边缘区Ⅷ因子表达情况

2.5.3 不同浓度 t-AUCB 干预的 EPCs 注射后 7 d 梗死心肌边缘区Ⅷ因子表达情况

0 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组 7 d Ⅷ因子表达较前增多, 但量仍较少, 随着浓度增加, 梗死心肌边缘区Ⅷ因子表达水平开始大幅度增加, 10、50 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组间跨越幅度最大; GW9662+t-AUCB 组较 100 $\mu\text{mol/L}$

L t-AUCB 组, Ⅷ因子表达水平明显减少, 为 0~1 $\mu\text{mol/L}$ 。与 0 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组比较, 1、10、50、100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组Ⅷ因子表达水平明显增多($P<0.05$); GW9662+t-AUCB 组与 0、100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见图 6、表 1。



A: 0 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组; B: 1 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组; C: 10 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组; D: 50 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组; E: 100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组; F: GW9662+t-AUCB 组。

图 5 不同浓度 t-AUCB 干预的 EPCs 注射后 3 d 梗死心肌边缘区Ⅷ因子表达情况

2.5.4 不同浓度 t-AUCB 干预的 EPCs 注射后 14 d 梗死心肌边缘区Ⅷ因子表达情况

0 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组 14 d Ⅷ因子表达缓慢增

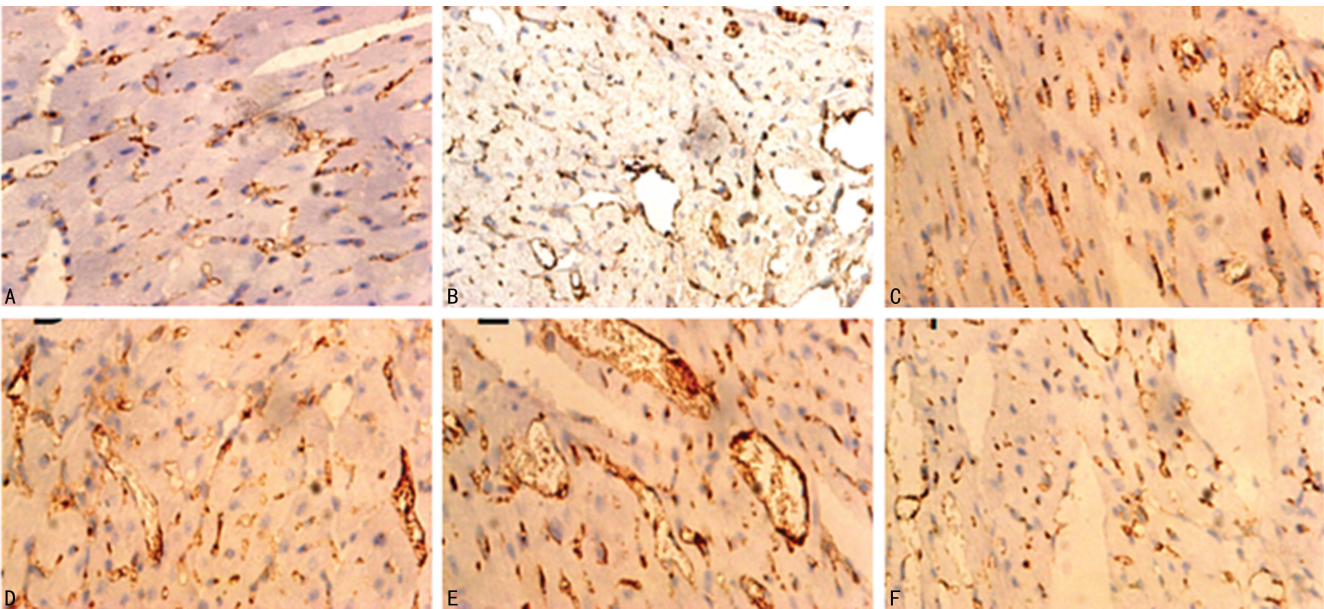
加, 随着浓度增加, 梗死心肌边缘区Ⅷ因子表达水平大幅度增加, 增加幅度较 3、7 d 更大, GW9662+t-AUCB 组较 100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组Ⅷ因子表达水平

明显减少。与 0 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组比较,1、10、50、100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组 VIII 因子表达水平明显增多 ($P<0.05$);GW9662+t-AUCB 组与 0、100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见图 7、表 1。

2.5.5 不同浓度 t-AUCB 干预的 EPCs 注射后 28 d 梗死心肌边缘区 VIII 因子表达情况

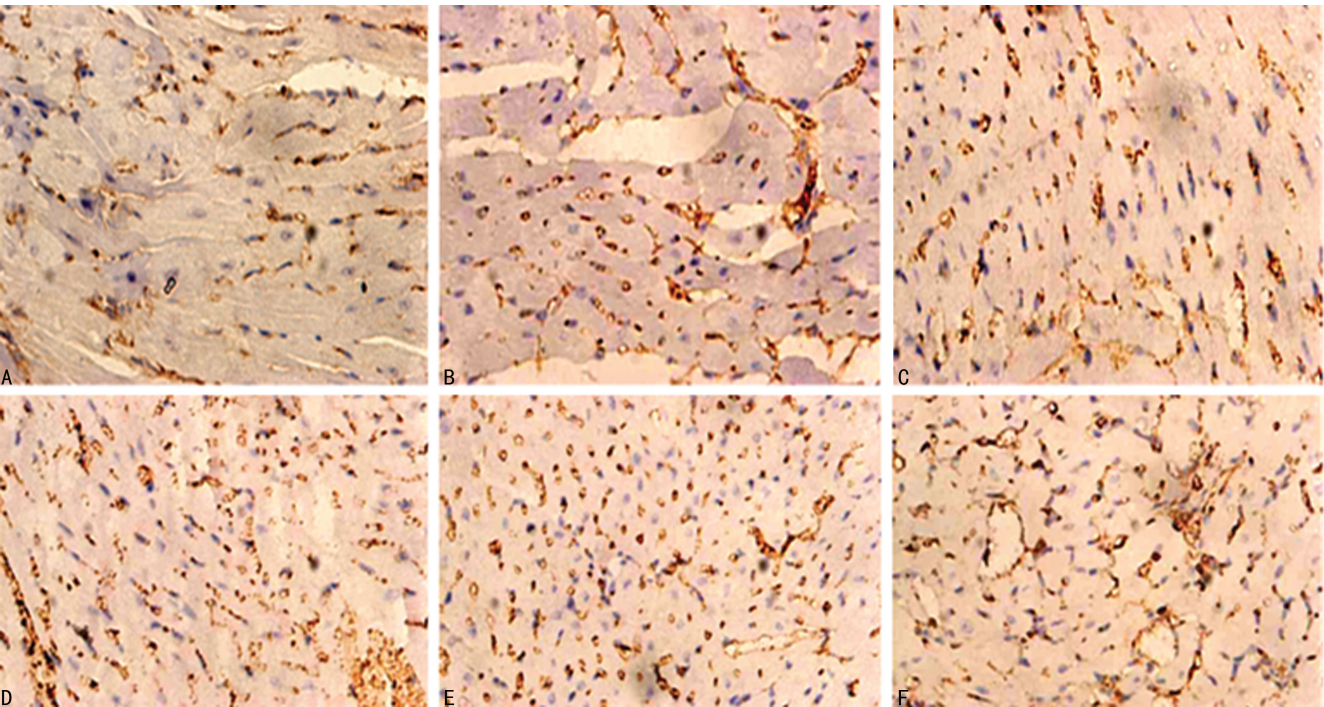
0 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组 28 d VIII 因子表达仍缓慢增

加,随着浓度增加,梗死心肌边缘区 VIII 因子表达水平增加,增加幅度较 7、14 d 有所放缓,GW9662+t-AUCB 组较 100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组 VIII 因子表达水平明显减少。与 0 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组比较,1、10、50、100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组 VIII 因子表达水平明显增多 ($P<0.05$);GW9662+t-AUCB 组与 0、100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见图 8、表 1。



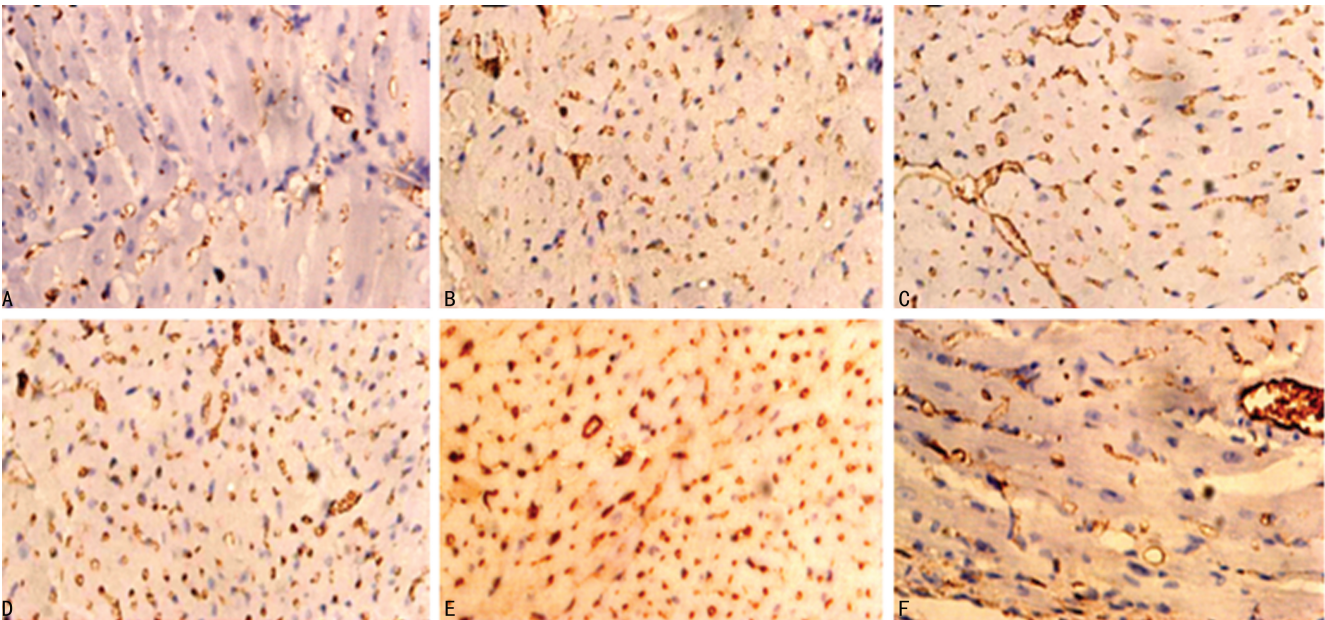
A:0 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组;B:1 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组;C:10 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组;D:50 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组;E:100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组;F:GW9662+t-AUCB 组。

图 6 不同浓度 t-AUCB 干预的 EPCs 注射后 7 d 梗死心肌边缘区 VIII 因子表达情况



A:0 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组;B:1 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组;C:10 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组;D:50 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组;E:100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组;F:GW9662+t-AUCB 组。

图 7 不同浓度 t-AUCB 干预的 EPCs 注射后 14 d 梗死心肌边缘区 VIII 因子表达情况



A:0 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组;B:1 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组;C:10 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组;D:50 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组;E:100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组;F:GW9662+t-AUCB 组。

图 8 不同浓度 t-AUCB 干预的 EPCs 注射后 28 d 梗死心肌边缘区Ⅷ因子表达情况

3 讨 论

骨髓来源单个核细胞贴壁后,贴壁生长的细胞由圆形细胞逐渐向梭形细胞,再逐渐变为类圆形及多角形细胞改变,Dil-ac-LDL 细胞摄取率达 95%以上,与同型分化抗原比较,培养的 EPCs 细胞表面分化抗原流式细胞仪检测结果为符合 EPCs 表型,提示培养的细胞为高纯度 EPCs。沿左心耳与肺动脉圆锥交界处下方 2~3 mm 处进针,深度为 1~2 mm,7-0 尼龙线结扎左前降支,制作心肌梗死模型,结扎后结扎位点以下心肌变白,活动幅度减弱,之前位于等电位线的 ST 段明显抬高,提示心肌梗死模型制作成功。

血管生成为心肌梗死后梗死心肌修复的重要指标,有多个研究发现体外移植的 EPCs 可通过多种机制促进梗死心肌修复,例如移植的 EPCs 持续分泌囊泡促进梗死心肌血管生成^[7],通过抑制心肌梗死后炎症反应及氧化应激促进梗死心肌修复^[8-9],而 sEH 可增强 EPCs 功能^[5-6],所以本研究检测 sEH 抑制剂干预的 EPCs 移植后不同时间点小鼠梗死心肌边缘区Ⅷ因子表达情况,检测移植的 EPCs 对梗死心肌血管生成的影响,同时检测 sEH 抑制剂 t-AUCB 对 EPCs 增强梗死心肌血管生成功能的促进作用。

对 0 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组Ⅷ因子表达情况分析发现,即使未干预 sEH,随着时间延长,移植的 EPCs 仍可促进梗死心肌血管生成^[10-12],只是程度较小,相同时间内血管生成数较少,给予 t-AUCB 干预后,EPCs 促进梗死心肌血管生成作用得到明显增强^[13-18],且 t-AUCB 干预浓度越大,EPCs 对梗死心肌血管生成促进作用越强;而在注射 EPCs 后早期,即注射后 1 d,就可观察到梗死心肌边缘血管生成,提示 t-AUCB 及 EPCs 在注射后早期即可发挥作用,或许在注射前的

体外干预过程中,t-AUCB 已明显增强 EPCs 活性。而 GW9662+t-AUCB 组梗死心肌边缘区Ⅷ因子表达水平明显下降,甚至低于 1 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组。上述结果提示在注射 EPCs 后 1 d,注射的 EPCs 即可促进梗死心肌血管生成;给予 t-AUCB 后,EPCs 对梗死心肌血管生成作用得到极大加强,一旦阻断 PPAR- γ 通路,EPCs 对梗死心肌血管生成作用则被大大抑制,但不能完全被抑制。

综上所述,t-AUCB 可通过减少 EETs 降解激活 EPCs 上 PPAR- γ 从而促进 EPCs 发挥作用,且 t-AUCB 可呈浓度正相关发挥其对 EPCs 激活作用。当阻断 PPAR- γ 后,t-AUCB 对 EPCs 的激活作用被明显抑制,提示 PPAR- γ 通路在 t-AUCB 激活 EPCs 过程中发挥重要作用。但阻断 PPAR- γ 通路后,t-AUCB 对 EPCs 的激活作用尚未被完全阻断,提示除了 PPAR- γ 通路外,t-AUCB 可通过其他通路激活 EPCs,从而发挥其在心血管领域中的作用。

参考文献

[1] WANG L,LUO G,ZHANG L F,et al. Neuro-protective effects of epoxyeicosatrienoic acids [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat,2018,138(138):9-14.
[2] KUO Y M,HSU P C,HUNG C C,et al. Soluble epoxide hydrolase inhibition attenuates excitotoxicity involving 14,15-epoxyeicosatrienoic acid-mediated astrocytic survival and plasticity to preserve glutamate homeostasis [J]. Mol Neurobiol,2019,56(12):8451-8474.

- [3] LAKKAPPA N, KRISHNAMURTHY P T, M D P, et al. Soluble epoxide hydrolase inhibitor, APAU, protects dopaminergic neurons against rotenone induced neurotoxicity: Implications for Parkinson's disease[J]. *Neurotoxicology*, 2019, 70(70):135-145.
- [4] SUN H, LEE P, YAN C X, et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase 2 ameliorates diabetic keratopathy and impaired wound healing in mouse corneas[J]. *Diabetes*, 2018, 67(6):1162-1172.
- [5] XU W, HU X, QI X, et al. Vitamin D ameliorates angiotensin II-induced human endothelial progenitor cell injury via the PPAR- γ /HO-1 pathway[J]. *J Vasc Res*, 2019, 56(1):17-27.
- [6] ZHANG J, QIU H M, HUANG J J, et al. EETs/PPARs activation together mediates the preventive effect of naringenin in high glucose-induced cardiomyocyte hypertrophy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109(109):1498-1505.
- [7] CHEN C W, WANG L L, ZAMAN S, et al. Sustained release of endothelial progenitor cell-derived extracellular vesicles from shear-thinning hydrogels improves angiogenesis and promotes function after myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(7):1029-1040.
- [8] AMANKELDI A S, KAWAGUCHI A T, MASUDA H, et al. Regeneration-associated cells improve recovery from myocardial infarction through enhanced vasculogenesis, anti-inflammation, and cardiomyogenesis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(11):e0203244.
- [9] JIN P, LI T, LI X E, et al. Suppression of oxidative stress in endothelial progenitor cells promotes angiogenesis and improves cardiac function following myocardial infarction in diabetic mice[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(6):2163-2170.
- [10] YAMADA Y, MINATOBUCHI S, ENDO N, et al. Post-MI treatment with G-CSF and EPO-liposome with SLX repairs infarcted myocardium through EPCs mobilization and activation of prosurvival signals in rabbits[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2019, 7(1):e00451.
- [11] LI X, XUE X, SUN Y, et al. MicroRNA-326-5p enhances therapeutic potential of endothelial progenitor cells for myocardial infarction[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):323.
- [12] XIAO Q, ZHAO X Y, JIANG R C, et al. Increased expression of sonic hedgehog restores diabetic endothelial progenitor cells and improves cardiac repair after acute myocardial infarction in diabetic mice[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(3):1091-1105.
- [13] 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*, 2018, 50(12):1247-1256.
- [14] HUIZER K, SACCHETTI A, DIK W A, et al. Circulating proangiogenic cells and proteins in patients with glioma and acute myocardial infarction: differences in neovascularization between neoplasia and tissue regeneration[J]. *J Oncol*, 2019, 2019:3560830.
- [15] YUE Y, WANG C, BENEDICT C, et al. Interleukin-10 deficiency alters endothelial progenitor cell-derived exosome reparative effect on myocardial repair via integrin-linked kinase enrichment[J]. *Circ Res*, 2020, 126(3):315-329.
- [16] CHEN P, ZHONG J, YE J, et al. miR-324-5p protects against oxidative stress-induced endothelial progenitor cell injury by targeting Mtf1[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12):22082-22092.
- [17] SALYBEKOV A A, KAWAGUCHI A T, MASUDA H, et al. Regeneration-associated cells improve recovery from myocardial infarction through enhanced vasculogenesis, anti-inflammation, and cardiomyogenesis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(11):e0203244.
- [18] LAMPERT M A, OROGO A M, NAJOR R H, et al. BNIP3L/NIX and FUNDC1-mediated mitophagy is required for mitochondrial network remodeling during cardiac progenitor cell differentiation[J]. *Autophagy*, 2019, 15(7):1182-1198.