

• 继续教育 •

急性心肌梗死后心脏损伤修复的研究进展

喻珮^{1,2} 徐承义¹ 宋丹¹

[摘要] 急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)在世界范围内的发病率和病死率逐年上升,随着再灌注治疗的开展,AMI患者的病死率降低,但依然高发AMI后心力衰竭等不良事件。AMI造成的心脏损伤是不良心血管事件发生的基础,如何修复心脏损伤一直是心血管领域研究的重点,因此,探讨AMI后的心脏损伤修复具有重要意义。本文对AMI后心脏损伤修复的研究进展进行综述,旨在为AMI提供新的治疗思路,以改善预后。

[关键词] 急性心肌梗死;心脏损伤修复;炎症反应;血管形成;心肌再生

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.07.013

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Research progress of heart injury repair after acute myocardial infarctionYU Pei^{1,2} XU Chengyi¹ SONG Dan¹

(¹Wuhan Asia Heart Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China; ²Medical College of Wuhan University of Science and Technology)

Corresponding author: SONG Dan, E-mail: Songdan8300@163.com

Abstract The morbidity and mortality due to acute myocardial infarction(AMI) worldwide are increasing year by year. With the development of reperfusion therapy, the mortality of AMI patients has decreased, however, there is still a high incidence of adverse events such as heart failure after AMI. Heart injury caused by AMI is the basis of adverse cardiovascular events. How to repair heart damage has always been the focus of research in the cardiovascular field. Therefore, it is of great significance to explore the repair of cardiac injury after AMI. This article reviews the research progress of cardiac injury repair after AMI, aiming to provide new treatment ideas for AMI and improve prognosis.

Key words acute myocardial infarction; cardiac injury repair; inflammatory response; angiogenesis; myocardial regeneration

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是冠状动脉(冠脉)急性狭窄或闭塞后出现的急性缺血性坏死。AMI后持续缺血缺氧导致心肌细胞坏死,引发一连串强烈的炎症反应。一旦炎症反应失调,心脏出现过度纤维化以及不可逆的心室重构,最终发展成心律失常、心力衰竭等主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)^[1]。目前AMI最常用的治疗是及时开通梗死血管实现再灌注,经皮冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)、溶栓治疗等能极大提高AMI患者的存活率,但坏死的心肌细胞难以再生,MACE的发生率依然很高^[2]。因此,需要探索一些新的方法来辅助治疗AMI患者以改善不良预后。AMI后心脏的损伤修复涉及一系列病

理生理过程,了解AMI后心脏的损伤修复有助于防治AMI后不良事件。本文从炎症调控、新生血管形成、心肌再生3个方面介绍AMI后心脏损伤修复的研究进展,为AMI的治疗提供新的靶点。

1 心脏损伤修复的病理生理

AMI后的心脏修复由多种免疫细胞共同参与,主要包括3个关键阶段,各个阶段重叠而又循序渐进,分为炎症期(AMI后72h)、修复增殖期(第7~10天)和成熟期。AMI后6~24h中性粒细胞浸润到梗死区,引发局部炎症,坏死的心肌细胞释放损伤相关分子模式蛋白(danger-associated molecular pattern, DAMPs)作为危险信号并与中性粒细胞表面的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRRs)结合,激活MAPK通路和核转录因子(NF- κ B),诱导炎症细胞因子、趋化因子和细胞黏附分子产生(主要是NF- κ B引导),进一步放大炎症,开始炎症级联反应^[3-5]。随后在趋化因子

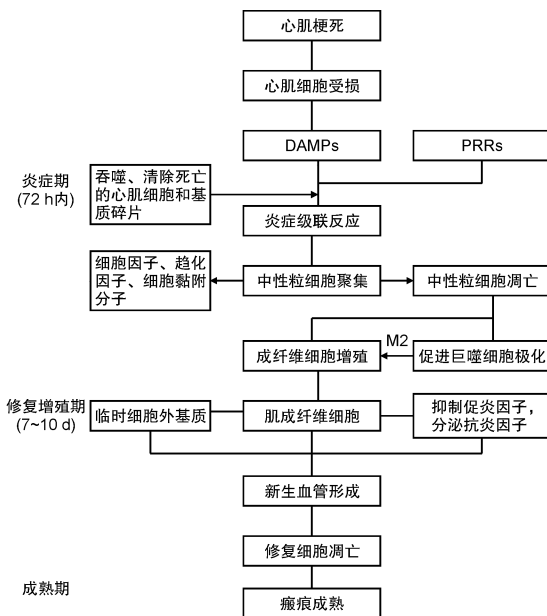
¹ 武汉科技大学附属武汉亚洲心脏病医院(武汉,430022)

² 武汉科技大学医学院

通信作者:宋丹, E-mail: Songdan8300@163.com

的引导下,细胞表面整合素(CD11a/CD11b)和选择素(CD62L)与内皮细胞上的细胞间黏附分子(ICAM)-1/ICAM-2紧密相连,中性粒细胞迁移,大量中性粒细胞被募集到梗死区域,释放基质金属蛋白酶(MMPs)、弹性蛋白酶(NE)等吞噬、清除死亡的心肌细胞和基质碎片^[6]。之后48~72 h内单核细胞和M1巨噬细胞招募到梗死区,MMPs、肿瘤坏死因子(tumor necrosis, TNF)等促炎因子表达加强。

晚期中性粒细胞凋亡,促进巨噬细胞极化,巨噬细胞吞噬凋亡的中性粒细胞后被诱导转变为抗炎M2巨噬细胞,抗炎、促纤维化和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等表达增强,促进炎症消退^[4,7]。单核细胞和M2型巨噬细胞分泌大量组织修复细胞因子并促进成纤维细胞、内皮细胞增殖,标志着心脏修复增殖期的到来,基质细胞蛋白[如血小板蛋白(TSP)-1和骨桥蛋白家族]分泌沉积,转化生长因子-β(TGF-β)等递质诱导成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,并生成由纤维蛋白和纤连蛋白组成的临时细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白,形成新的血管以提供伤口愈合和瘢痕形成,改善心肌纤维化并防止心肌破裂,缓解AMI引起的心肌细胞损伤和死亡。随后大多数修复细胞凋亡,ECM重塑,胶原纤维瘢痕成熟(图1)^[8]。



DAMPs: S100蛋白、白细胞介素(IL)-1α、热休克蛋白(HSPs)等; PRRs: 膜结合 toll 样受体/IL-1受体(TLR/IL-1Rs)等; 细胞因子: TNF-α、IL-6等; 细胞黏附分子: ICAM等。

图1 AMI后心脏损伤修复

Figure 1 Heart injury repair after AMI

2 心脏损伤修复的研究进展

2.1 AMI后炎症的调节

2.1.1 中性粒细胞的免疫调节

中性粒细胞在AMI后的炎症反应中发挥促炎和抗炎的双重作用。AMI后发挥抗炎作用的中性粒细胞早期被募集到梗死区,清除心肌损伤部位,促进梗死区域的损伤修复。然而,这种清除也会造成进一步的破坏。一旦中性粒细胞活性延长,吞噬作用加强,活化的中性粒细胞通过脱颗粒释放补体蛋白、MMP-9、髓过氧化物酶(MPO)和NE,产生大量活性氧物质(ROS),形成中性粒细胞胞外陷阱(NETs)等,诱导心肌坏死和ECM降解,造成不可逆的心肌损伤^[6,9]。

目前许多针对中性粒细胞的治疗策略已经被证实可以减少AMI后梗死面积,例如抑制中性粒细胞的活性、减少中性粒细胞在AMI中的聚集、调节中性粒细胞引起的炎症等^[10]。Jiang等^[11]发现成孔蛋白gasdermin D(GSDMD)参与AMI早期的炎症反应,抑制GSDMD可以减少AMI后炎症发展早期中性粒细胞的聚集,在小鼠中敲除GSDMD可显著减少梗死面积、减轻心脏损伤、改善心脏功能并增加AMI的存活率。调控中性粒细胞可以作为AMI的潜在治疗策略。

2.1.2 单核/巨噬细胞的免疫调节

AMI后早期来自骨髓和脾脏的单核细胞快速募集到损伤心肌,在趋化因子的刺激下分化为巨噬细胞,单核/巨噬细胞群在AMI的炎症修复中发挥着重大作用^[12]。小鼠中的单核细胞划分为Ly6C^{high}和Ly6C^{low}两个亚群,巨噬细胞目前使用两大亚群来描述,促炎性M1巨噬细胞(简称M1)参与宿主防御,上调诱导型一氧化氮合酶及炎性因子的表达,包括IL、TNF-α、趋化因子、MMPs等;通过增强吞噬作用及产生ROS导致机体的炎症损伤;修复性M2巨噬细胞(简称M2)上调精氨酸酶1及抗炎因子的表达,包括VEGF、肿瘤β生长因子等,促进机体炎症修复^[13-15]。炎症早期Ly6C^{high}单核细胞和M1起主导作用,随着炎症消退,表型转化为Ly6C^{low}单核细胞和M2,不同表型的细胞在AMI后发挥着各自关键的作用。

Autotaxin(ATX)是一种分泌的糖蛋白,具有溶血磷脂酶D(LysoPLD)活性,主要水解溶血磷脂酰胆碱(LPC)形成溶血磷脂酸(LPA)^[16]。ATX/LPA信号通路在心血管疾病的发展中作用重大,在炎症中主要与单核/巨噬细胞向损伤部位的募集以及单核/巨噬细胞极化为M1相关^[17]。Tripathi等^[18]首次表明ATX/LPA信号通路在调节AMI后的炎症中起重要作用,他们发现AMI小鼠和患者外周血和心脏组织样本中的ATX活性、LPA和炎性细胞水平升高,并且LPA水平与炎性细胞间

存在很强的相关性,证明 AMI 会增强 ATX/LPA 信号传导,导致人类和动物的炎症反应加剧。当抑制 ATX/LPA 信号通路时,AMI 后的炎症反应减少,达到减少瘢痕面积、促进心脏功能恢复的效果。目前 ATX 抑制剂用于人体的试验已有成功完成的案例^[19]。ATX 抑制剂具有潜在的治疗价值,或许可以以此开发新的临床疗法用于 AMI 患者的损伤修复。

研究证实 M1 在受损心肌中有抑制心肌修复的作用,可以诱导巨噬细胞向 M2 分化,激活成纤维细胞促进伤口愈合^[20-21]。近年来,许多研究在抑制 M1 表达或向 M2 分化上取得突破。Seong 等^[22]发现化合物 ITE(内源性 AhR 配体)可以诱导 AMI 小鼠梗死心肌中的 M1 快速转变为 M2 并增殖,从而改善收缩功能,促进伤口重塑。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9(PCSK9)可以调节巨噬细胞炎症标志物的水平^[23]。Wang 等^[24]研究显示,PCSK9 会增加巨噬细胞中促炎因子的表达,激活 TLR4/MyD88/NF- κ B 途径诱导 M1 极化。通过构建 PCSK9 缺失的 AMI 小鼠模型抑制 M1 表达与极化,发现该小鼠心功能较好,说明 AMI 后抑制 PCSK9 可减少心肌梗死面积、心肌纤维化和炎症反应并促进心脏功能修复。表明研发促进巨噬细胞向 M2 型转化的药物可能会有效改善心脏损伤。通过对炎症进行调控,抑制 M1 表达或者使巨噬细胞向 M2 分化是 AMI 后心肌损伤修复的一种有希望的新型治疗方法,而如何调控以及转换则是研究的关键。

炎症反应是一个复杂而又动态的过程,有些炎症因子同时存在抗炎和促炎双重信号,促炎及抗炎过程失衡会导致心室的不良重构。目前研究者们对于 AMI 后炎症反应的研究证实,适度的干预可能是改善心肌损伤的有效方法,但由于其复杂的机制,能否通过调控炎症改善 AMI 患者的心脏功能值得进一步探讨。

2.2 新生血管形成

AMI 会对冠脉微循环造成严重损伤,导致梗死区域的血管解体和毛细血管稀疏,AMI 后免疫细胞与内皮细胞相互作用促进组织修复,主要与 VEGF 相关。VEGF-A 是调控血管新生的关键信号分子,VEGF 可以修复内皮细胞,促进新生血管形成^[25]。动物模型实验显示,AMI 后的新生血管形成涉及以下几个调控机制:①缺氧:缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIFs)在毛细血管内皮细胞、心肌细胞、巨噬细胞中表达,刺激内皮细胞增殖,HIF-1 α 增强 VEGF-A 等基因转录^[26];②炎症:单核/巨噬细胞表型进化的过程中,在 NOTCH1 受体和前列腺素受体 PTGER3 的参与下,坏死碎片的吞噬作用使单核/巨噬细胞释放大

量 VEGF-A^[27];③成纤维细胞:FSP1 β 成纤维细胞分泌 VEGF-A,ECM 中大量基质细胞蛋白(血栓反应蛋白、肌腱蛋白、骨桥蛋白等)沉积,调节炎症和纤维化反应^[28]。新生血管为愈合部位提供必不可少的营养和氧气,有助于建立侧支循环,恢复血供,减少瘢痕形成并延缓心脏功能的恶化,是治疗 AMI 的有效方法^[4]。

Reboll 等^[29]发现在 AMI 患者的心肌标本中,梗死区域的髓系细胞大量表达 Meteorin-like (METRNL)因子,敲除 AMI 小鼠模型中的 *Metrnl* 因子后,小鼠梗死边界的新生毛细血管减少,而向小鼠移植 *Metrnl* 蛋白时,新生毛细血管增加,心脏瘢痕面积减少,说明 METRNL 因子能促进心肌梗死后血管生成,修复梗死区域并改善心脏功能,为 AMI 的治疗提供新的药物靶点。Pei 等^[30]发现内皮 LPA-LPA₂ 信号可以促进血管生成并维持血管稳态,显著改善心脏功能,说明靶向 LPA-LPA₂ 信号可能具有保护心脏免受缺血性损伤的临床治疗潜力。重建血流灌注是 AMI 后挽救和保护心脏功能的重要治疗方法,促进 AMI 血管新生具有潜在的临床应用价值。

2.3 心肌再生

一直以来都认为心脏不可再生,成年哺乳动物心肌细胞重新进入细胞周期的能力很低^[31]。但随着对斑马鱼心脏损伤后再生功能的发现,心肌再生为治疗 AMI 提供了新的研究方向。心肌再生可能与以下几个信号通路相关:①缺氧后 HIF-1 α 表达上调,与 HIF-1 β 形成二聚体激活下游信号从而保护 CM;② Wnt/ β -catenin 信号通路:降解磷酸化介导的 β -catenin 蛋白酶^[32];③ Hippo 信号通路:使 YAP/TAZ 磷酸化后抑制其与转录因子(Pitx2 等)结合调节基因表达抑制心肌增殖^[32]。近年来对心脏再生的研究越来越多,其中以诱导心肌细胞增殖较为常见,使心肌细胞增殖缓解 AMI 对心脏造成的损伤,旨在重建心肌。Hu 等^[33]研究发现成纤维细胞生长因子(FGF)可以使 AMI 小鼠的心肌细胞重新进入细胞周期并促进心肌修复,重组人 FGF6 蛋白治疗或许可以改善心脏功能、减少梗死面积并促进心脏修复。

而近两年有学者从分子领域研究心肌再生等问题。Wang 等^[34]使用 6 种小分子化合物组合将小鼠和人成纤维细胞重新编程为具有较高增殖潜力的 ciCPCs(化学诱导的心血管祖细胞,chemically induced CPCs),以补充受损的心肌细胞,分化为毛细血管改善梗死区血液循环,提高了小鼠的存活率,显著促进 AMI 后心脏修复。Du 等^[35]研究显示,由 5 种小分子组成的化合物可以促进人心肌细胞增殖,显著改善 AMI 小鼠的心功能,减少心脏纤维化面积。分子领域或许可以为临床药物的开

发与AMI的治疗提供新的见解。

尽管越来越多的学者开始研究心肌再生,但能够用于临床的少之又少,研究AMI患者心肌细胞的难度较大,心肌再生的效果不理想。

3 心脏损伤修复的临床应用

有关AMI后心脏损伤修复的研究一直在进行,大多数仍处于实验室阶段,但也有少部分以AMI患者为对象的研究获得了初步的肯定,目前有不少药物用于AMI患者的临床研究。

传统用于治疗痛风的秋水仙碱近年来在冠心病上有着潜在价值,大量临床试验肯定了其抗炎作用,对于心脏损伤后的炎症反应可能有着正面的疗效,被认为在AMI的防治中起积极作用^[36]。重组人脑利钠肽(rhBNP)是一种人工合成内源性激素,具有扩张血管、利尿利钠等作用,目前广泛应用于心力衰竭患者,也有学者研究其在AMI中的疗效。张进^[37]研究发现rhBNP可以有效降低AMI患者的心肌损伤和炎症反应并改善心功能。一项系统分析表明,早期给予rhBNP可以防止AMI患者进一步的心肌损伤,提高治疗效果,缩短住院时间^[38]。rhBNP可以扩张AMI患者冠脉血管,降低循环阻力,促进心肌灌注恢复,改善机体血液循环以减轻AMI患者的炎症反应;另一方面通过抑制缩血管激素调节机体水容量,维持水盐代谢,降低心脏负荷,预防梗死面积继续扩大。纪焕春等^[39]则在rhBNP的基础上联合中医药益气宁心汤治疗AMI伴心力衰竭患者,发现心肌损伤减轻,心功能的改善效果更为显著。中医学中AMI是心脉受阻致血瘀、痰浊、气治、气虚、寒凝等,不少中医药可通过活血化瘀等法增加冠脉血流量,改善心功能,在一定程度上防治AMI^[40]。多种中药组成的益气养阴方已经被专家证实具有改善心血管功能的作用。代培方等^[41]建立AMI小鼠模型,发现益气养阴方能抑制心肌酶释放,提高心肌中抗氧化酶的活性,减轻心脏损伤,从而达到保护心肌的效果。中成药通心络胶囊、复方丹参滴丸等也因其能降低心肌梗死面积、改善心功能等受到大力推荐。

4 小结

不少学者肯定了炎症调控、血管形成以及心肌再生在心脏损伤修复中的作用。但由于AMI复杂的病理生理变化,目前大多数研究仅以动物模型为基础,尚处于初级阶段,实验动物与人类存在较大的差异,真正能够用于临床治疗的方法很少,未来还需要更多完善、成熟的研究成果确保能在人体中进行验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 马逸夫,刘婷婷,孙芳玲,等.心肌梗死后心肌再生相关调节机制的研究进展[J].中国医药导报,2021,18

(36):40-44.
[2] Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S, et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study [J]. Lancet, 2020, 395(10226):785-794.
[3] Kologrivova I, Shtatolkina M, Suslova T, et al. Cells of the Immune System in Cardiac Remodeling: Main Players in Resolution of Inflammation and Repair After Myocardial Infarction [J]. Front Immunol, 2021, 12:664457.
[4] Prabhu SD, Frangogiannis NG. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis [J]. Circ Res, 2016, 119(1):91-112.
[5] Silvis M, Kaffka Genaamd Dengler SE, Odille CA, et al. Damage-Associated Molecular Patterns in Myocardial Infarction and Heart Transplantation: The Road to Translational Success [J]. Front Immunol, 2020, 11:599511.
[6] Daseke MJ 2nd, Chalise U, Becirovic-Agic M, et al. Neutrophil signaling during myocardial infarction wound repair [J]. Cell Signal, 2021, 77:109816.
[7] 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.
[8] Ma Y, Iyer RP, Jung M, et al. Cardiac Fibroblast Activation Post-Myocardial Infarction: Current Knowledge Gaps [J]. Trends Pharmacol Sci, 2017, 38(5):448-458.
[9] Puhl SL, Steffens S. Neutrophils in Post-myocardial Infarction Inflammation: Damage vs. Resolution? [J]. Front Cardiovasc Med, 2019, 6:25.
[10] Andreadou I, Cabrera-Fuentes HA, Devaux Y, et al. Immune cells as targets for cardioprotection: new players and novel therapeutic opportunities [J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(7):1117-1130.
[11] Jiang K, Tu Z, Chen K, et al. Gasdermin D inhibition confers antineutrophil-mediated cardioprotection in acute myocardial infarction [J]. J Clin Invest, 2022, 132(1):e151268.
[12] 王圣洁,孙丽华.心肌梗死后炎症反应研究现状[J].中国临床药理学杂志,2021,37(24):3374-3378.
[13] Peet C, Ivetic A, Bromage DI, et al. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction [J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(6):1101-1112.
[14] Pavlou S, Lindsay J, Ingram R, et al. Sustained high glucose exposure sensitizes macrophage responses to cytokine stimuli but reduces their phagocytic activity [J]. BMC Immunol, 2018, 19(1):24.
[15] 杨帅涛,廖杰,杜以梅.巨噬细胞在心室重塑中的作用[J].临床心血管病杂志,2021,37(4):304-308.
[16] Zhang X, Li M, Yin N, et al. The Expression Regula-

- tion and Biological Function of Autotaxin[J]. *Cells*, 2021,10(4):939.
- [17] Igarashi H, Akahoshi N, Ohto-Nakanishi T, et al. The lysophosphatidic acid receptor LPA4 regulates hematopoiesis-supporting activity of bone marrow stromal cells[J]. *Sci Rep*, 2015,5:11410.
- [18] Tripathi H, Al-Darraj A, Abo-Aly M, et al. Autotaxin inhibition reduces cardiac inflammation and mitigates adverse cardiac remodeling after myocardial infarction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020,149:95-114.
- [19] Maher TM, van der Aar EM, Van de Steen O, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of GLPG1690, a novel autotaxin inhibitor, to treat idiopathic pulmonary fibrosis (FLORA): a phase 2a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2018,6(8):627-635.
- [20] Mia MM, Cibi DM, Abdul Ghani S, et al. YAP/TAZ deficiency reprograms macrophage phenotype and improves infarct healing and cardiac function after myocardial infarction [J]. *PLoS Biol*, 2020, 18 (12): e3000941.
- [21] Huang CK, Dai D, Xie H, et al. Lgr4 Governs a Pro-Inflammatory Program in Macrophages to Antagonize Post-Infarction Cardiac Repair[J]. *Circ Res*, 2020,127(8):953-973.
- [22] Seong E, Lee JH, Lim S, et al. Activation of Aryl Hydrocarbon Receptor by ITE Improves Cardiac Function in Mice After Myocardial Infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021,10(13):e020502.
- [23] Ricci C, Ruscica M, Camera M, et al. PCSK9 induces a pro-inflammatory response in macrophages [J]. *Sci Rep*, 2018,8(1):2267.
- [24] Wang F, Li M, Zhang A, et al. PCSK9 Modulates Macrophage Polarization-Mediated Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction[J]. *J Immunol Res*, 2022:7685796.
- [25] Wu X, Reboll MR, Korf-Klingebiel M, et al. Angiogenesis after acute myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2021,117(5):1257-1273.
- [26] Nakada Y, Canseco DC, Thet S, et al. Hypoxia induces heart regeneration in adult mice[J]. *Nature*, 2017,541(7636):222-227.
- [27] Glington KE, Ma W, Lantz C, et al. Macrophage-produced VEGFC is induced by efferocytosis to ameliorate cardiac injury and inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2022,132(9):e140685.
- [28] Frangiogiannis NG. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling[J]. *J Clin Invest*, 2017,127(5):1600-1612.
- [29] Reboll MR, Klede S, Taft MH, et al. Meteorin-like promotes heart repair through endothelial KIT receptor tyrosine kinase [J]. *Science*, 2022, 376 (6599): 1343-1347.
- [30] Pei J, Cai L, Wang F, et al. LPA(2) Contributes to Vascular Endothelium Homeostasis and Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction[J]. *Circ Res*, 2022,131(5):388-403.
- [31] 杜冲, 韦天文, 李亚飞, 等. 心肌梗死后心肌细胞内源性再生的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(4):395-399.
- [32] Qiu CW, Liu ZY, Zhang FL, et al. Post-stroke astrocyte treatment ameliorates ischemic injury and increases neurogenesis and restores the Wnt/ β -Catenin signaling in focal cerebral ischemia in mice[J]. *Brain Res*, 2019,1712:7-15.
- [33] Hu Z, Chen P, Wang L, et al. FGF6 promotes cardiac repair after myocardial infarction by inhibiting the Hippo pathway[J]. *Cell Prolif*, 2022,55(5):e13221.
- [34] Wang J, Gu S, Liu F, et al. Reprogramming of fibroblasts into expandable cardiovascular progenitor cells via small molecules in xeno-free conditions [J]. *Nat Biomed Eng*, 2022,6(4):403-420.
- [35] Du J, Zheng L, Gao P, et al. A small-molecule cocktail promotes mammalian cardiomyocyte proliferation and heart regeneration[J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29 (4): 545-558.
- [36] 刘牧吟, 戴春峰, 陈章炜, 等. 秋水仙碱防治冠心病的研究进展[J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(6): 606-610.
- [37] 张进. 重组人脑利钠肽在改善急性心肌梗死患者心功能中的应用价值[J]. *心血管病防治知识*, 2022, 12(7):20-23.
- [38] Fang J, Zeng W. A meta-analysis of the clinical efficacy of rhBNP in treating patients with acute myocardial infarction and heart failure [J]. *Am J Transl Res*, 2021,13(4):2410-2421.
- [39] 纪焕春, 姚福梅, 王霞, 等. 益气宁心汤联合重组人脑利钠肽治疗急性心肌梗死伴心力衰竭的临床研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(1): 95-99.
- [40] 张敏州, 丁邦哈, 林谦. 急性心肌梗死中医临床诊疗指南[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(7): 4119-4127.
- [41] 代培方, 任蓁, 牛雯颖, 等. 益气养阴方对急性心肌缺血模型大鼠的保护作用[J]. *中医药信息*, 2022, 39(4):41-46.

(收稿日期:2022-08-16)