

# 心肌梗死后 Akt 介导的间质细胞源因子 1 调控循环血内皮祖细胞归巢

赵岚<sup>1</sup>, 张少衡<sup>2</sup>, 严健<sup>1</sup>

(1. 上海市大华医院心内科, 上海市 200237; 2. 上海市杨浦区中心医院心内科, 上海市 200090)

[关键词] 心肌梗死; 内皮祖细胞; 信号途径; 归巢

[摘要] **目的** 探讨急性心肌梗死引起的缺血心肌中 Akt-SDF-1 信号分子变化情况及其与内皮祖细胞归巢之间的关系。**方法** 利用左前降支冠状动脉结扎术制备大鼠心肌梗死模型后, 局部心肌注射 Akt 抑制剂或等体积二甲亚砷, 分别于术后 1、7、14、28 天取材, 用酶联免疫吸附测定法检测 Akt 及 SDF-1 表达变化情况, 用流式细胞仪 (FACS) 及免疫组织化学法检测循环血及局部心肌内皮祖细胞数量变化情况, 免疫组织化学法计数血管数量。**结果** 酶联免疫吸附测定结果显示, 急性缺血诱导局部心肌 Akt 和 SDF-1 表达水平呈进行性升高, FACS 及免疫组织化学检测也显示循环血及心肌局部内皮祖细胞数量呈进行性增加, 14 天达高峰, 28 天后以上各项指标明显回落, 血管计数也显示相同的动态变化, Akt 抑制剂显著抑制上述各项指标的动态演变, 使其在心肌梗死后各时间点无显著性差异。**结论** 心肌梗死后缺血心肌可通过 Akt-SDF-1 信号通路调控循环血内皮祖细胞归巢、梗死心脏局部干细胞生存和血管新生。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Homing of Circulating Blood Endothelial Progenitor Cells after Myocardial Infarction is Mediated by Akt-SDF-1-signal Pathway

ZHAO Lan<sup>1</sup>, ZHANG Shao-Heng<sup>2</sup>, and YAN Jian<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, Dahua Hospital, Shanghai 200237, China; 2. Department of Cardiology, the Central Hospital of Yangpu District, Shanghai 200090, China)

[KEY WORDS] Myocardial Infarction; Endothelial Progenitor Cells; Signal Pathway; Homing

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the expressions of protein kinase B (Akt) and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) and their relations with circulating blood endothelial progenitor cell homing after myocardial infarction (MI).

**Methods** MI was induced in the Sprague-Dawley (SD) rats by left anterior descending artery ligation. Akt inhibitor or dimethyl sulfoxide (DMSO) was injected into an ischemic zone. At 1, 7, 14 and 28 days post-MI, the expression of Akt and SDF-1 in the infarcted hearts were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Circulating blood endothelial progenitor cells (EPCs) or ischemic myocardial EPCs was evaluated by flow cytometry analysis (FACS) or immunohistochemistry (IH). The number of vessels was examined by IH. **Results** ELISA showed that the expression levels of Akt and SDF-1 increased gradually during the early stages of acute ischemia, and reached the highest levels by 14 days post-MI. Similar to the response of Akt and SDF-1 to myocardial ischemia, FACS and IH revealed the same changes of circulating blood EPCs or myocardial EPCs, and blood vessel counting displayed the same dynamic changes. The changes of these observed indices were markedly blocked by Akt inhibitor, which showed no significant difference between all the individual time-points after MI. **Conclusion** Ischemic myocardial cells post-MI may regulate homing of circulating blood EPCs, survival of stem cells, and angiogenesis of the infarcted hearts by Akt-SDF-1 signal pathway.

[收稿日期] 2012-02-09

[基金项目] 上海市卫生局基金资助(2009015、2010071)

[作者简介] 赵岚, 硕士, 主治医师, 研究方向为干细胞移植治疗心肌梗死, 电话为 021-64535555-8218, E-mail 为 chinazhaolan@yahoo.com.cn。通讯作者张少衡, 博士, 副教授, 副主任医师, 研究方向为干细胞移植治疗心肌梗死的临床及基础研究, 电话为 13501749222, E-mail 为 zhangsh67@yahoo.com。严健, 硕士, 主任医师, 研究方向为心肌梗死后心衰的预防及治疗, 电话为 13801929540。

心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 是严重影响人群健康的重要疾病, 尽管目前已成功应用多种措施防止或减少心肌梗死发生, 但对于坏死或无功能心肌的功能修复却无能为力<sup>[1]</sup>。因此, 如何促进 MI 病变中缺血心肌的自身再生和血管新生可能是改善 MI 病变患者长期预后的关键因素<sup>[2]</sup>。有研究发现, 冠状动脉阻塞后骨髓干细胞可从骨髓中动员释放到外周血, 然后归巢到缺血心脏, 分化为心肌细胞和血管细胞<sup>[3]</sup>。研究表明, 骨髓来源的内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 通过诱导生成新生血管<sup>[4]</sup> 或分泌血管源因子参与血管新生<sup>[5]</sup>。循环血中干细胞/祖细胞数量反映了血管内皮受损程度, 也是慢性稳定型冠心病和急性冠状动脉综合征中心血管危险事件和预后的重要预测指标<sup>[5]</sup>。

由冠状动脉血管阻塞所致的心肌缺血、坏死或损伤后, 局部心脏干细胞归巢和增殖受多种干细胞因子的调控。冠状动脉阻塞后缺血心肌细胞表达多种生长相关的基因, 存在大量细胞因子和生长因子的上调, 其中间质细胞源因子 1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) 是调控干细胞的生存、迁移、归巢、增殖和分化的主要细胞因子<sup>[6]</sup>; 而且核转录因子蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 是参与调节干细胞存活、归巢、增殖和分化的关键转录因子<sup>[7]</sup>。但 Akt-SDF-1 信号通路对心肌梗死后 EPCs 归巢, 以及对缺血心脏功能修复影响如何? 目前尚不清楚, 对这些问题的阐明必将对干细胞治疗缺血性心脏病有重大的临床意义。

为此, 本研究利用结扎大鼠冠状动脉前降支制备冠状动脉阻塞模型, 运用分子生物学、细胞生物学等多种技术手段观察 Akt 介导的 SDF-1 在冠状动脉血管阻塞后不同时间点的表达变化情况; 同时比较循环血和心脏中干细胞数量变化; 进一步明确 Akt 介导的 SDF-1 表达水平和自身干细胞动员的关系, 有助于进一步改善 MI 患者干细胞移植的效果。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

雄性 SD (Sprague Dawley) 大鼠购自上海市动物中心, 平均体重 250 ~ 300 g。LY294002 试剂购自 Calbiochem 公司。兔抗 VIII 因子多克隆抗体购自 Ab- biotec 公司。生物素标记的抗 KDR 单克隆抗体和异硫氰酸荧光素 (fluoresceine isothiocyanate, FITC) 标记的抗 CD34 抗体均购自 Becton Dickinson 公司, PE 标记的抗 CD133 抗体购自 Miltenyi 公司。

### 1.2 心肌梗死动物模型制备和分组

氯胺酮 (50 mg/kg) 麻醉动物后, 气管插管, 呼吸机辅助通气。左胸开口, 结扎左冠状动脉前降支, 心电图、超声心动图及肉眼观察证实心肌梗死模型制备成功。随机将大鼠分为 2 组, 注射 Akt 抑制剂 (MI + LY 组, 心脏局部注射 5  $\mu\text{mol/L}$  LY294002, 100 mg/kg) 和注射等体积 LY294002 溶剂二甲亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO) (MI + DMSO 组), 观察 1、7、14、28 天后处死动物, 采集组织标本。去除中途死亡和模型制备不成功动物, 每组每个时间点所观察动物数均为 10 只。另取 10 只正常大鼠作为基础对照组 (D0)。

### 1.3 心脏超声检查

心肌梗死模型制备成功后 30 min 内, 使用 Acuson Sequoia 512 超声诊断仪进行心脏超声检查, 二维显示心底短轴近乳头肌水平, 在二维超声指导下应用 M 型超声分别测定各组动物左心室舒张末期内径 (end-diastolic diameter, EDD)、收缩末期内径 (end-systolic diameter, ESD)。应用 Teichholtz 公式计算左心室短轴缩短分数 (fractional shortening, FS)、射血分数 (ejection fraction, EF)。将 EF < 70% 和 FS < 35% 的动物用于上述实验。

### 1.4 循环血内皮祖细胞分离与流式细胞仪检测

处死大鼠前, 从大鼠心脏取血 8 mL, 常规密度梯度离心法分离单个核细胞, 随后用生物素标记的抗 KDR 单克隆抗体孵育细胞, 继用链霉素亲和红标志的二抗染色。然后, 将上述细胞再用 FITC 标记的抗 CD34 抗体和 PE 标记的抗 CD133 抗体孵育后, 4% 多聚甲醛固定, 应用流式细胞仪 (FACS) (BD 公司) 分析细胞, 每个样本取  $1 \times 10^5 \sim 3 \times 10^5$  个细胞。将单个核细胞中阳性表达 CD34/KDR/AC133 的细胞定义为内皮祖细胞<sup>[8]</sup>。

### 1.5 免疫组织化学检测

于观察终点处死动物, 于梗死处及邻近部位取材分别用于组织学检测及酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)。石蜡包埋切片后, 行免疫组织化学 (immunohistochemistry, IH) 检测, 用免疫组织化学技术检测局部心肌组织 EPCs 数量, 应用的抗体为兔抗 AC133 (Abgent 公司) 多克隆抗体, 稀释度为 1:100, 高倍镜下计数阳性表达 AC133 个数。用兔抗 VIII 因子多克隆抗体 (稀释度为 1:250) 检测梗死区域与邻近部位血管数量。每只动物制备 5 张切片, 每张切片随机观察 3 个视野计数取其平均值, 由专科技师于高倍镜下计数细胞数和血管密度。

### 1.6 酶联免疫吸附测定

使用 New England Biolabs 公司的 Akt 双夹心 ELISA 试剂盒检测大鼠心肌细胞匀浆液中磷酸化 Akt 水平。按操作说明书依次完成加一抗、辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP) 连接二抗、TMB (tetramethyl benzidine) 底物、终止液等操作步骤,最后用酶标仪以 450 nm 波长读取样品吸光值,磷酸化 Akt 吸光值与总 Akt 吸光值比值定义为磷酸化水平<sup>[9]</sup>。采用 R&D 的 SDF-1 ELISA 检测试剂盒检测大鼠心肌细胞中 SDF-1 蛋白表达水平。

### 1.7 统计学处理

结果以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,用 SPSS 软件进行分析,组间均数比较用方差分析,  $P < 0.05$  认为差异有显著性。

## 2 结果

### 2.1 心肌梗死大鼠心脏超声及肉眼观察

动物心肌梗死模型制备成功标记为:120 只大鼠用于本研究,10 只用作基础对照组 (D0)。110 只动物行左前降支结扎手术,心电图上出现两个或两个以上导联 J 点抬高  $> 0.2$  mV,持续 30 min,并有 I、II 或 aVL 导联 Q 波出现,心脏超声见左心室壁运动减弱,且 EF  $< 70\%$  和 FS  $< 35\%$  的动物 ( $n = 80$ ) 用来注射 Akt 抑制剂或等体积二甲基亚砷 (图 1)。

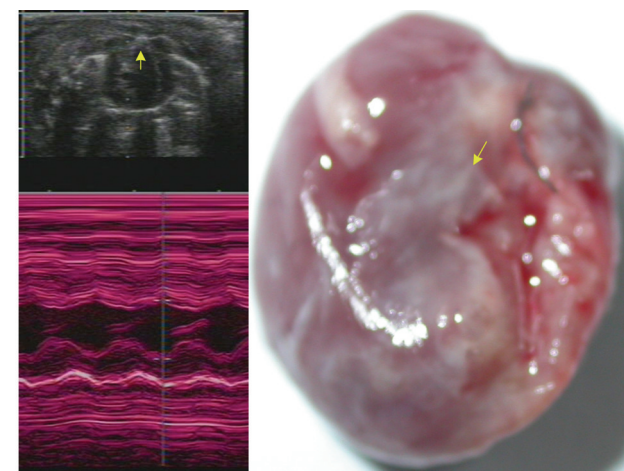


图 1. 心肌梗死大鼠心脏超声及肉眼图 左图为典型心肌梗死后 30 min 心脏二维超声及超声心动图,箭头所示动物前壁及心尖部运动减弱;右图为心肌梗死后 1 天动物肉眼图,箭头所示梗死部分呈苍白色。

Figure 1. The typical pictures of infarcted rats

### 2.2 心肌梗死后 Akt 表达水平变化

用 ELISA 检测心肌梗死后不同时间点各组 Akt

表达情况 (图 2)。与基础水平比较,心肌梗死后 14 天内, Akt 磷酸化水平明显升高,在第 14 天时达高峰, Akt 抑制剂 LY294002 抑制这种变化,使 MI + LY 各组无显著性改变;术后 28 天,两组 Akt 磷酸化水平显著下降, MI + LY 组接近基础水平。

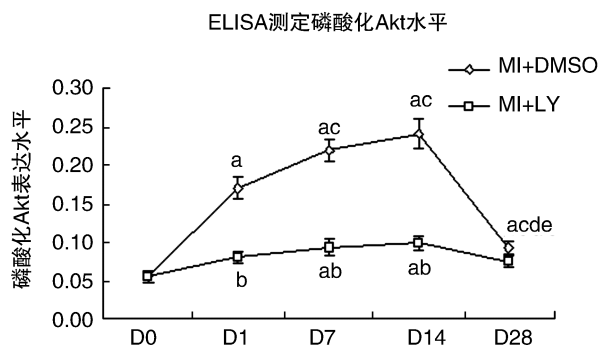


图 2. 心肌梗死后各时间段磷酸化 Akt 水平变化情况 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ ) a 为  $P < 0.05$ ,与 D0 比较;b 为  $P < 0.05$ ,与相应时间点的 MI + DMSO 组比较;c 为  $P < 0.05$ ,与 D1 比较;d 为  $P < 0.05$ ,与 D7 比较;e 为  $P < 0.05$ ,与 D14 比较。

Figure 2. The changes of phosphorylated Akt protein levels at individual time point after myocardial infarction ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

### 2.3 心肌梗死后 SDF-1 表达变化情况

左心室心肌组织 ELISA 检测显示,心肌梗死后 14 天, SDF-1 表达水平随时间推移逐渐上调,于第 14 天达高峰,显著高于基础水平及其它各时间点 ( $P < 0.05$ ),第 28 天显著下降; Akt 抑制剂 LY294002 大大降低 SDF-1 表达 (图 3)。

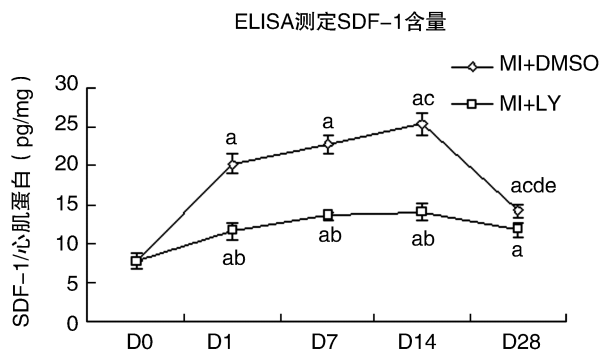


图 3. 心肌梗死后各时间段 SDF-1 水平变化情况 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ ) a 为  $P < 0.05$ ,与 D0 比较;b 为  $P < 0.05$ ,与相应时间点的 MI + DMSO 组比较;c 为  $P < 0.05$ ,与 D1 比较;d 为  $P < 0.05$ ,与 D7 比较;e 为  $P < 0.05$ ,与 D14 比较。

Figure 3. The changes of SDF-1 protein levels at individual time point after myocardial infarction ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

2.4 心肌梗死后循环血内皮祖细胞数量变化

FACS 分析循环血单个核细胞中 EPCs (阳性表达 CD34/KDR/AC133 细胞) 含量, 结果发现, 心肌梗死后缺血心肌诱导循环血 EPCs 明显增加, 第 14 天达高峰, 而 LY294002 显著减少 EPCs 数量, MI + LY 组各时间点所测 EPCs 数量无明显差别 (图 4)。

2.5 心肌梗死后局部心肌内皮祖细胞归巢情况

为观察 EPCs 在局部心肌中归巢情况, 我们利用其特征性标志性蛋白 AC133 检测其在局部心肌中阳性表达情况。IH 显示心肌组织中阳性表达 AC133 细胞呈现与 FACS 检测中阳性表达 CD34/KDR/AC133 细胞相似变化, 归巢到心肌组织中 AC133<sup>+</sup> 细胞数于心肌梗死后 14 天最多, 主要集中在梗死附近血管周围 (图 5)。统计学分析显示, 缺血心肌局部 AC133 阳性细胞数量以心肌梗死后 14 天最多, 28 天明显减少, 注射 LY294002 后明显减少

归巢到缺血心肌中的 AC133<sup>+</sup> 细胞数 (图 6)。

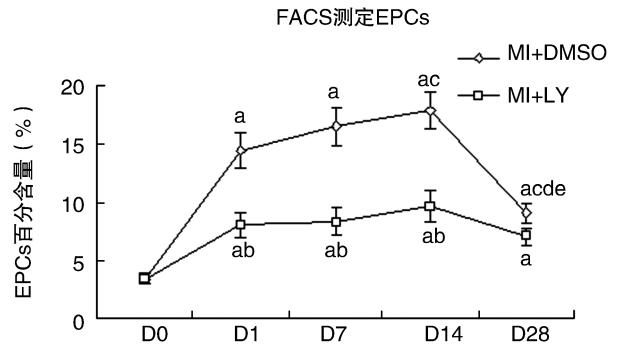


图 4. 心肌梗死后各时间段循环血 EPCs 数量变化情况 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ ) a 为  $P < 0.05$ , 与 D0 比较; b 为  $P < 0.05$ , 与相应时间点的 MI + DMSO 组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与 D1 比较; d 为  $P < 0.05$ , 与 D7 比较; e 为  $P < 0.05$ , 与 D14 比较。

Figure 4. The changes of circulating blood EPCs at individual time point after myocardial infarction ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

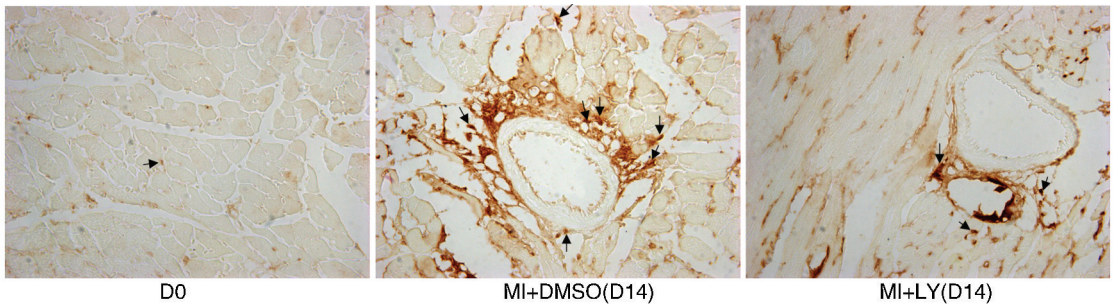


图 5. AC133 阳性细胞在缺血心肌局部分布情况 (40 ×) 免疫组织化学染色显示 AC133 阳性表达为棕色颗粒 (箭头所示), 主要在梗死邻近血管周围表达。术后 14 天 MI + DMSO 组 AC133 阳性细胞数明显多于 14 天 MI + LY 组和对照组 (D0)。

Figure 5. The distribution of AC133<sup>+</sup> cells in the ischemic myocardium (40 ×)

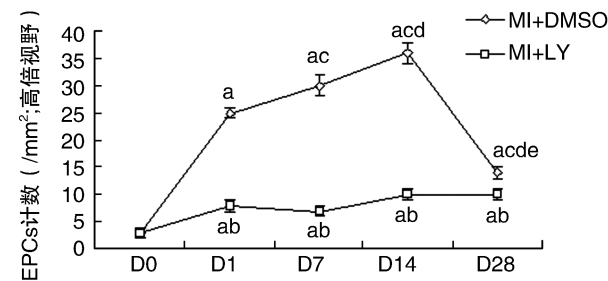


图 6. 心肌梗死后缺血心肌局部 AC133 阳性细胞变化情况 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ ) a 为  $P < 0.05$ , 与 D0 比较; b 为  $P < 0.05$ , 与相应时间点的 MI + DMSO 组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与 D1 比较; d 为  $P < 0.05$ , 与 D7 比较; e 为  $P < 0.05$ , 与 D14 比较。

Figure 6. The changes of AC133<sup>+</sup> cells in the ischemic myocardium at individual time point after myocardial infarction ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

2.6 心肌梗死后局部心肌血管密度变化情况

为观察梗死周边心肌血管密度, 我们利用免疫组

织化学的方法, 用抗 VIII 因子相关抗体进行血管计数。心肌梗死后 1、7、14 天较基础水平分别增加 1.7、2.1、2.6 倍 ( $P < 0.05$ ), 而注射 LY294002 后明显抑制血管生成, 使 MI + LY 各组血管计数无显著性差异 (表 1)。

表 1. 免疫组织化学法测定血管计数 ( $\bar{x} \pm s, n = 10; /mm^2$ )  
Table 1. The counts of blood vessels measured by immunohistochemistry ( $\bar{x} \pm s, n = 10; /mm^2$ )

分组	D0	D1	D7	D14	D28
MI + DMSO 组	18 ± 2	49 ± 7 <sup>a</sup>	55 ± 4 <sup>a</sup>	65 ± 5 <sup>ac</sup>	37 ± 4 <sup>ade</sup>
MI + LY 组		31 ± 2 <sup>ab</sup>	28 ± 4	33 ± 3 <sup>ab</sup>	25 ± 2 <sup>b</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与 D0 比较; b 为  $P < 0.05$ , 与相应时间点的 MI + DMSO 组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与 D1 比较; d 为  $P < 0.05$ , 与 D7 比较; e 为  $P < 0.05$ , 与 D14 比较。

3 讨论

内皮祖细胞是一类能分化为血管内皮细胞的

前体细胞, EPCs 在心肌梗死动物模型中直接参与血管新生和心肌细胞再生<sup>[10]</sup>。正常人外周血循环中有一定数量的来源于骨髓的 EPCs, 参与维持血管壁的完整性。急性心肌梗死后, 急性缺血刺激局部心肌通过释放一些细胞因子动员骨髓中 EPCs 归巢到梗死心脏, 在缺血心肌修复过程起着重要作用<sup>[11]</sup>。其中 SDF-1 是外周循环血和骨髓之间干细胞转换的关键因子, 也是影响 CD34 阳性细胞增殖、动员和诱导血管新生的主要细胞因子<sup>[12]</sup>。但是, 其具体作用机制并不明了, 以往研究仅限于 SDF-1/CXCR4 信号途径, 而对上游途径并不明确<sup>[13]</sup>。本研究利用大鼠心肌梗死模型, 发现缺血心肌 SDF-1 表达在心肌梗死后 14 天逐渐升高, 28 天后显著下降; 缺血心肌 Akt 表达也呈现相同的动态变化, 而且 Akt 抑制剂 LY294002 明显减弱 Akt 和 SDF-1 表达; 与之对应, 循环血及心肌局部 EPCs 数量发生相同变化, LY294002 也同时明显减少循环血及缺血心肌 EPCs 数量。相似研究发现, Akt 抑制剂 LY294002 可阻断由 SDF-1/CXCR4 介导的移植骨髓间充质干细胞迁移及归巢到梗死心脏<sup>[14]</sup>。这表明, SDF-1 很可能通过 Akt 介导的信号途径调节 EPCs 归巢至梗死心脏。

本研究还发现, 急性心肌梗死后缺血心肌血管新生呈时相性变化, 且与循环血及心肌局部 EPCs 数量变化一致, 而 Akt 抑制剂同样阻断这种变化, 这提示, Akt-SDF-1 信号途径通过诱导 EPCs 归巢到缺血心脏, 促进局部血管新生和缺血心肌修复<sup>[15]</sup>。但是这种自身修复是很有限的, 本研究显示在心肌梗死后 28 天, 缺血心脏中 Akt-SDF-1 介导的 EPCs 诱导的血管新生基本消失; 而在慢性缺血的冠心病病人的外周血 EPCs 数量减少, 功能减低<sup>[16]</sup>, 因此, 本研究为以后如何提高冠状动脉病变患者骨髓中 EPCs 动员、归巢及其功能提供了新思路。

由于 EPCs 缺乏特有的表面标志, 其分离、纯化的方法也各种各样, 目前比较一致的看法是 CD34、KDR、AC133 细胞代表 EPCs<sup>[8]</sup>, 因而本研究用流式细胞仪直接测循环血中阳性表达 CD34、KDR 和 AC133 的细胞作为循环血 EPCs, 同时应用其中特征性标记性蛋白 AC133 反映局部心肌 EPCs 数量。这种观察方法在明确内皮祖细胞数量及功能之间关系可能存在一些混淆, 以后的研究有待进一步明确循环血内皮祖细胞数量及功能变化能否作为心血管疾病的预测指标。

#### [参考文献]

[1] 张少衡, 郭静萱, 周春燕, 等. 骨髓干细胞移植治疗缺血性心

脏病的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(3): 231-232.

- [2] Fukuda S, Kaga S, Sasaki H, et al. Angiogenic signal triggered by ischemic stress induces myocardial repair in rat during chronic infarction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2004, 36(4): 547-559.
- [3] Zuba-Surma EK, Kucia M, Dawn B, et al. Bone marrow-derived pluripotent very small embryonic-like stem cells (VSELs) are mobilized after acute myocardial infarction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44(5): 865-873.
- [4] Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration[J]. *Nat Med*, 2003, 9(6): 702-712.
- [5] Ziegelhoeffer T, Fernandez B, Kostin S, et al. Bone marrow-derived cells do not incorporate into the adult growing vasculature[J]. *Circ Res*, 2004, 94(2): 230-238.
- [6] Wojakowski W, Kucia M, Kazmierski M, et al. Circulating progenitor cells in stable coronary heart disease and acute coronary syndromes: relevant reparatory mechanism? [J]. *Heart*, 2008, 94(1): 27-33.
- [7] Vandervelde S, van Luyn MJ, Rozenbaum MH, et al. Stem cell-related cardiac gene expression early after murine myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 73(4): 783-793.
- [8] Grisar J, Aletaha D, Steiner CW, et al. Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Circulation*, 2005, 111(2): 204-211.
- [9] Salameh A, Wustmann A, Karl S, et al. Cyclic mechanical stretch induces cardiomyocyte orientation and polarization of the gap junction protein connexin43[J]. *Circ Res*, 2010, 106(10): 1592-602.
- [10] Cho HJ, Lee N, Lee JY, et al. Role of host tissues for sustained humoral effects after endothelial progenitor cell transplantation into the ischemic heart[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(13): 3257-269.
- [11] Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 360(9331): 427-435.
- [12] Yamaguchi J, Kusano KF, Masuo O, et al. Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization[J]. *Circulation*, 2003, 107(9): 1322-328.
- [13] Kopp HG, Avezilla ST, Hooper AT, et al. The bone marrow vascular niche: home of HSC differentiation and mobilization [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2005, 20(5): 349-356.
- [14] Yu J, Li M, Qu Z, et al. SDF-1/CXCR4-mediated migration of transplanted bone marrow stromal cells toward areas of heart myocardial infarction through activation of PI3K/Akt[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010, 55(5): 496-505.
- [15] Hur J, Yoon CH, Lee CS, et al. Akt is a key modulator of endothelial progenitor cell trafficking in ischemic muscle [J]. *Stem Cells*, 2007, 25(7): 1769-778.
- [16] Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(7): 593-600.

(此文编辑 曾学清)