

· 论著 ·

雌激素干预的 EPCs 移植对糖尿病缺血性脑卒中大鼠的治疗作用

董雅芬, 王 建, 陈 业, 李姝姝, 刘河龙, 邱 彦 (上海市浦东新区人民医院 上海 201200)

[摘要] 目的 探讨雌激素干预的 EPCs 移植对糖尿病缺血性脑卒中的治疗作用。方法 制备大鼠糖尿病缺血性脑卒中模型, 24 h 后通过尾静脉移植经 PKH26 标记的糖尿病 EPCs 和雌激素干预的糖尿病 EPCs。移植 3 d 后测定各组大鼠脑缺血体积、大鼠行为学变化、缺血部位血管新生及 EPCs 的归巢情况。结果 与糖尿病脑缺血大鼠相比, 雌激素干预的糖尿病 EPCs 移植能降低脑缺血体积、改善行为学评分和缺血部位的血管新生及促进 EPCs 归巢到损伤部位 ($P<0.05$)。结论 雌激素干预的糖尿病 EPCs 移植, 通过促进 EPCs 归巢和血管新生对糖尿病缺血性脑卒中有较好的治疗作用。

[关键词] 雌激素; 内皮祖细胞移植; 糖尿病缺血性脑卒中; 血管新生; 归巢

[文章编号] 2097-2024(2023)01-0040-05

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202111111

Therapeutic effects of estrogen-intervened EPCs transplantation on diabetic ischemic stroke rats

DONG Yafen, WANG Jian, CHEN Ye, LI Shushu, LIU Helong, QIU Yan (Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201200, China)

[Abstract] **Objective** To explore the therapeutic effects of estrogen-intervened endothelial progenitor cells (EPCs) transplantation on diabetic ischemic stroke rats. **Methods** PKH26-labeled diabetic EPCs and estrogen-intervened diabetic EPCs were injected into rats via the tail vein 24 h after cerebral ischemia. Cerebral ischemic volume, behavioral changes, ischemic site vascularization and homing of EPCs were measured 3 d after EPCs injection. **Results** Compared with diabetic ischemic rats, estrogen-intervened EPCs transplantation had reduced infarct volumes, improved behavioral scores and ischemic site revascularization and promoted homing of EPCs to sites of injury ($P<0.05$). **Conclusion** Estrogen-intervened EPCs transplantation had a better therapeutic effect on diabetic ischemic stroke by promoting EPCs homing to injury site and EPCs-mediated neovascularization.

[Key words] estrogen; EPCs transplantation; diabetic ischemic stroke; neovascularization; homing

糖尿病脑血管并发症是其致死致残的常见原因。鉴于内皮祖细胞 (EPCs) 在血管形成中的重要作用, 近年来在心脑血管方面的研究越来越受到重视。多项研究证实 EPCs 移植治疗对脑缺血性疾病有改善作用^[1-2]。然而糖尿病可影响 EPCs 功能^[3], 单纯 EPCs 移植治疗的效果并不理想。前期研究证实雌激素体外孵育可改善糖尿病大鼠的 EPCs 的功能。因此, 本研究通过分离培养糖尿病大鼠 EPCs, 经雌激素孵育后对糖尿病缺血性脑卒中大鼠进行移植治疗并评价治疗的效果, 为临床治疗糖尿病脑血管并发症提供新的思路。

[基金项目] 浦东新区卫生健康委员会领先人才培养项目 (PRWL2020-08); 上海市浦东新区人民医院科技项目 (E17-04)

[作者简介] 董雅芬, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Tel: 13916459623, Email: dongyafen7y@126.com

[通信作者] 邱 彦, 主任药师, 研究方向: 临床药理, Tel: 13918439781, Email: qiuayan2189@163.com

1 材料

1.1 实验动物

雄性 Wistar 大鼠, 体重 (180±10)g (上海斯莱克实验动物有限公司)。动物房保持室温在 22℃ 左右, 相对湿度 70% 左右。所有实验动物均符合实验动物伦理学要求。

1.2 药物与主要试剂

雌激素 (Abcam 公司); 链脲佐菌素 (Sigma aldrich 公司); EGM-2 培养基 (LON-ZA 公司); 2,3,5-氯化三苯基四氮唑 (TTC, Sigma Aldrich); 水合氯醛、甲醛溶液 (国药集团化学试剂有限公司)。

2 方法

2.1 动物模型的制备^[4]

Wistar 雄性大鼠, 10~12 周, 适应性地喂养 1 周后, 连续 7 d 空腹腹腔注射新鲜配制的链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 55 mg/(kg·d), 对照组大

鼠腹腔注射等体积枸橼酸钠缓冲液。7 d 后测空腹血糖(禁食 12 h),将血糖值为(13.5~25) mmol/L 的大鼠作为糖尿病大鼠进行实验。

2.2 大鼠骨髓来源 EPCs 的分离培养和鉴定^[5]

分离收集大鼠骨髓,采用密度梯度离心法获取骨髓单核细胞。将单核细胞重悬于培养基 EGM-2 并调整细胞浓度至 1×10^6 个/ml 并接种于预先包被好纤维连接蛋白的细胞培养皿,置于细胞培养箱 37 °C 和 5%CO₂ 条件下培养。培养 3 d 后洗去未贴壁细胞,继续培养至 7 d。PBS 洗去未贴壁细胞,贴壁细胞供实验用。

2.3 PKH-26 标记 EPCs

将消化下来的细胞悬液置于无菌离心管中,加入 M199 培养基离心后弃掉上清液。加入 1 ml 稀释液 C 重悬细胞。PKH26 染料用稀释液 C 稀释。将细胞悬液加入到 PKH26 稀释液中,立即用吸管混匀样本,在 25 °C 孵育 2~5 min,并定时轻轻的颠倒离心管保证充分混匀。加入等量血清孵育 1 min 终止染色反应。细胞清洗 3 次后用 PBS 重悬备用。

2.4 糖尿病大鼠脑缺血模型建立^[6]

1.5% 异氟烷在氮气/氧气(70/30)吸入式麻醉后,大鼠手术期间置于保温垫上维持体温在(37±0.5) °C,在体视显微镜下分离出左侧颈总、颈内和颈外动脉,结扎颈外及颈总动脉,从一侧颈总动脉插入线栓经颈内动脉至大脑中动脉并阻断其血流,手术期间应用激光散斑仪实时监测小鼠大脑皮层血流量的变化情况。

2.5 EPCs 的体外药物干预^[7]

实验分 3 组:①对照组和②糖尿病组:M199 培养基;③雌激素组:含雌激素 10 nmol/L 的 M199 培养基。在 37 °C、5% CO₂ 培养箱中孵育 24 h 后进行实验。

2.6 EPCs 移植及分组^[8]

实验动物分 4 组:①正常雄性 Wistar 大鼠脑缺血组(CI);②糖尿病大鼠脑缺血组(DM+CI);③接受糖尿病大鼠 EPCs 移植治疗的糖尿病大鼠组(DM+CI+EPCs);④接受经雌激素体外干预糖尿病 EPCs 移植治疗的糖尿病大鼠(DM+CI+EPCs+estrogen)。所有大鼠行脑缺血术后 24 h,③和④组大鼠经尾静脉注入相应的经 PKH26 标记的 EPCs 悬液(1×10^6 个细胞,悬于 PBS 中),①和②组经尾静脉注入等体积 PBS。术后 3 d 进行实验。

2.7 TTC 染色^[9]

移植后 3 d,大鼠麻醉处死取脑,将各组大鼠脑组织切为厚约 3 mm 的切片并浸入 1% TTC 中,37 °C

染色 30 min。正常脑组织 TTC 染色为鲜红色,而缺血区脑组织为白色,拍照并计算脑缺血体积。

2.8 免疫荧光^[10]

移植后 3 d,取各组大鼠脑组织做冰冻切片,160 倍荧光显微镜下观察并获取图像,计数 PKH26 标记的细胞数并统计分析。同时进行 VEGFR2 免疫组化,每张切片取 5 个不同视野在 160 倍荧光显微镜下观察计数新生小管数。

3 结果

3.1 雌激素干预糖尿病 EPCs 移植降低大鼠脑缺血体积

与 CI 组比较,DM+CI 组脑梗死体积明显增加($P<0.01$);经 EPCs 移植治疗后糖尿病大鼠的脑缺血体积明显减小且经雌激素体外干预后的 EPCs 移植能进一步减少脑缺血梗死体积,说明雌激素干预可能加强了 EPCs 对脑卒中大鼠脑部缺血损伤的治疗作用($P<0.05$, $P<0.01$,与 DM+CI 组比较; $P<0.05$,与 CI 组比较),见图 1。

3.2 雌激素干预糖尿病 EPCs 移植改善大鼠行为学评分

水迷宫实验结果显示,DM+CI 组大鼠游泳路程和总时间相较于 CI 组明显增加($P<0.05$),平均速度和潜伏时间则无明显变化($P>0.05$);与 DM+CI 组比较,DM+CI+EPCs 组以及 DM+CI+EPCs+estrogen 组游泳总时间明显缩短($P<0.05$),平均速度均明显提高($P<0.05$),游泳总路程则无明显变化($P>0.05$);但只有 DM+CI+EPCs+estrogen 组潜伏期明显降低($P<0.01$),见图 2 和表 1。

3.3 雌激素干预糖尿病 EPCs 移植改善缺血区血管新生功能

免疫荧光结果显示,与 CI 组比较,DM+CI 组大鼠脑梗死区域新生血管数量明显降低($P<0.01$);而 DM+CI+EPCs 组以及 DM+CI+EPCs+estrogen 组大鼠脑梗死区域新生血管数量明显增加($P<0.01$),且 DM+CI+EPCs+estrogen 新生血管数量高于 CI 组($P<0.05$),见图 3。

3.4 脑梗死区域 EPCs 细胞归巢

EPCs 移植后第 3 天,取大鼠脑组织,切片后观察 EPCs 归巢情况。与 CI 组比较,DM+CI 组大鼠脑组织缺血区域 EPCs 数量明显降低;而 EPCs 移植组大鼠脑组织梗死区域 EPCs 数量均明显增加,其中经过雌激素干预的 EPCs 移植组显示出梗死区域有更多数量的 EPCs(图 4)。

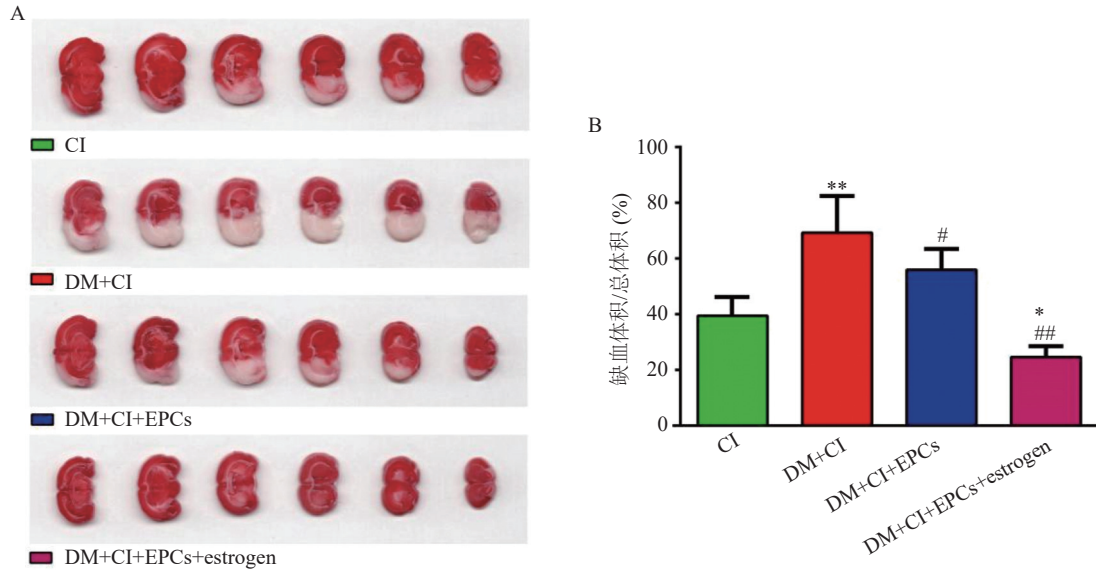


图1 雌激素干预糖尿病 EPCs 移植降低大鼠脑缺血体积

A. 各组大鼠脑切片 TTC 染色; B. 各组大鼠脑缺血体积组间比较。

* $P<0.05$, ** $P<0.01$, 与 CI 组比较; # $P<0.05$, ## $P<0.01$, 与 DM+CI 组比较。

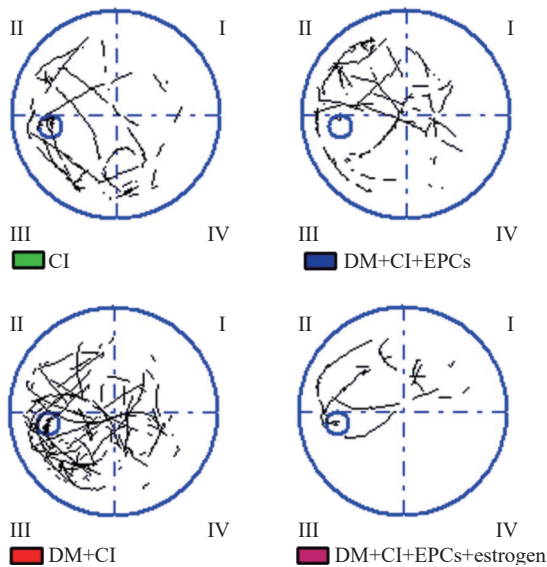


图2 各组大鼠水迷宫游泳轨迹图

4 讨论

糖尿病是脑卒中的独立风险因素,且糖尿病脑缺血具有高致死及致残率的特点。但受到目前治疗条件的限制,急需新的治疗手段。内皮祖细胞

(EPCs) 为一种来源于骨髓并能分化为内皮细胞的前体细胞。在适当条件下(如缺血、缺氧)能从骨髓动员、迁移并归巢到受损部位,分化为内皮细胞,参与受损血管内皮的再内皮化及受损部位的血管新生^[11]。研究表明,通过外源性的补充内皮祖细胞,外源的内皮祖细胞可以归巢于损伤部位,促进受损部位的血管新生及组织的修复^[12]。Wang^[13] 等通过制造小鼠颈动脉球囊损伤模型并采用 EPCs 移植治疗,结果显示 EPCs 移植后附着在受伤的动脉内膜上能促进受伤部位的再内皮化和抑制新内膜增生。Huang^[14] 等的研究显示, EPCs 移植通过增加循环中的 EPCs 数量和脑微血管密度可以恢复全脑放疗对血脑屏障和脑部毛细血管造成的损害。Garbuzova-Davis^[8] 等将人骨髓内皮祖细胞(hBMEPCs)系统移植至 G93A 小鼠,改善肌受损的萎缩性脊髓炎的血脊髓屏障的同时明显改善疾病结局。此外, EPCs 移植治疗可有效改善心肌梗死、冠心病、糖尿病肾病及脑缺血等缺血性疾病^[2, 15-17]。因此,鉴于 EPCs 移植在心脑血管疾病中的良好治疗作用, EPC 移植有可能成为治疗糖尿病脑血管并发症的

表1 不同处理组大鼠 Morris 迷宫实验指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别(n=8)	总时间(s)	总路程(mm)	平均速度(mm/s)	潜伏期(s)
CI	30.71±18.28	6721.56±4838.88	198.36±78.74	26.34±21.20
DM+CI	35.15±15.29*	7855.55±4262.89*	197.49±59.9	27.93±20.36
DM+CI+EPCs	29.49±13.46#	7459.41±4829.74	236.85±56.49#	25.14±16.04
DM+CI+EPCs+estrogen	28.80±13.75##	8477.04±5226.29	269.68±94.16##	22.41±14.16##

* $P<0.05$, 与 CI 组比较; # $P<0.01$, ## $P<0.01$, 与 DM+CI 组比较。

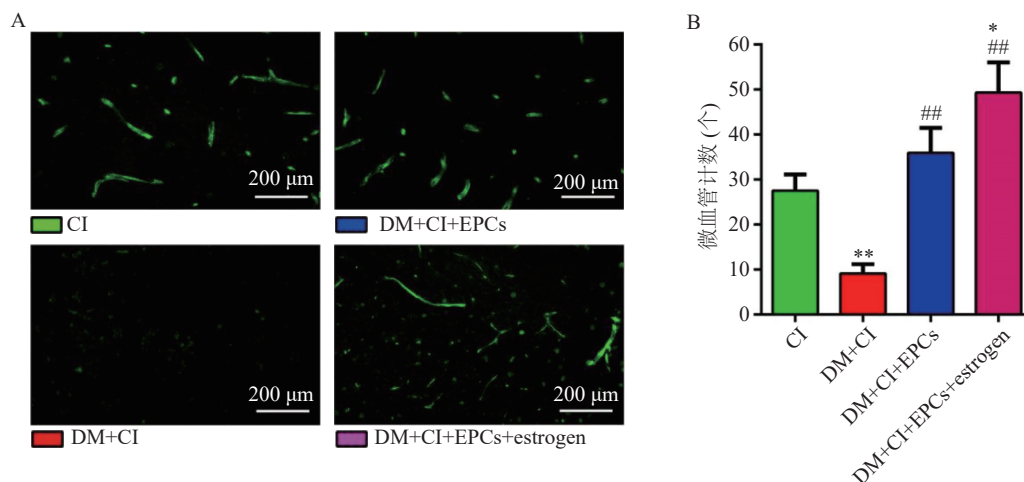


图 3 雌激素干预糖尿病 EPCs 移植改善缺血区血管新生功能

A.缺血部位的 VEGFR2 免疫荧光染色;B.新生血管计数分析。每个样本随机选取 5 个视野计算新生血管数量,并计算平均值。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与 CI 组比较;## $P < 0.01$, 与 DM+CI 组比较。

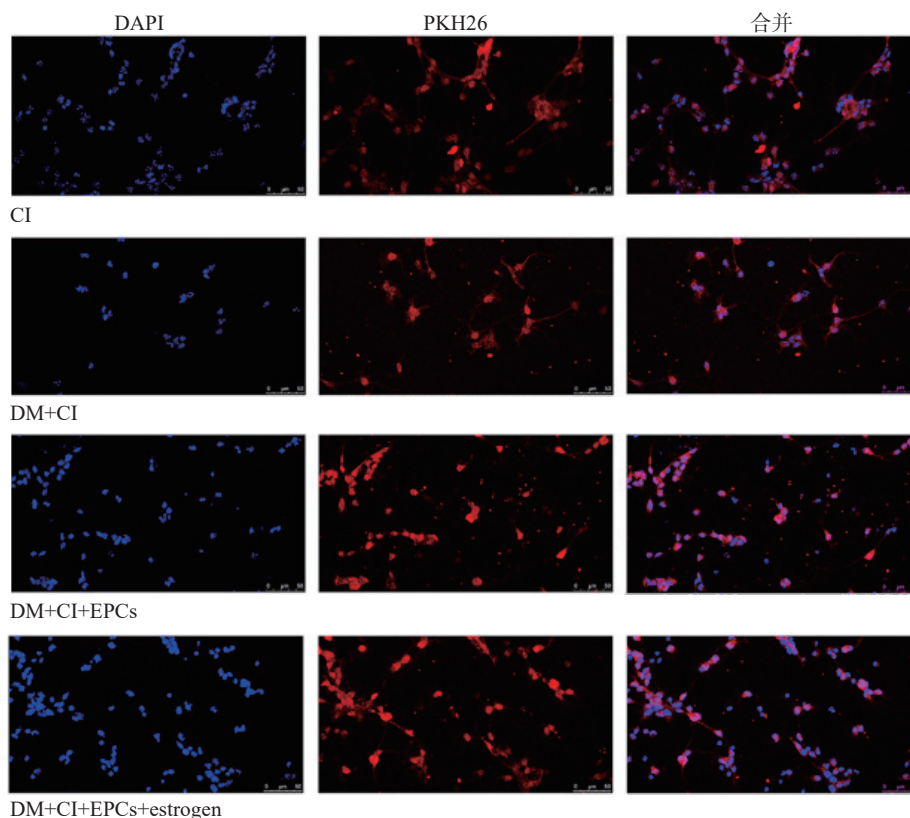


图 4 PKH26 染色观察脑缺血区域 EPCs 细胞归巢

注: DAPI: 细胞 DNA 染料。

重要措施。然而高龄及疾病可导致自身内皮祖细胞数量减少及功能降低^[3],单纯 EPCs 移植治疗的效果将大打折扣。若通过药物改善糖尿病 EPCs 功能,将使 EPCs 移植治疗达到事半功倍的效果。

雌激素在激发女性第二性征的出现及维持中发挥不可替代的作用,并参与机体脂肪、水盐及肌肉蛋白质的合成与代谢。雌激素对心脑血管具有保护作用,可能与其增强 EPCs 的功能相关^[18-19]。

本课题组前期研究结果显示雌激素体外孵育能改善糖尿病大鼠的 EPCs 的功能。Ying 等研究表明雌激素通过改善糖尿病小鼠的 EPCs 功能进而促进其伤口处血管新生和伤口愈合^[20]。但雌激素干预后的 EPCs 移植治疗糖尿病脑卒中的研究较少。

本研究采用 EPCs 对糖尿病脑卒中大鼠进行移植治疗,并采用 TTC 染色法对各组大鼠的脑组织染色以比较不同 EPCs 移植后大鼠脑梗死体积的变

化。结果显示,糖尿病大鼠脑缺血梗死体积较正常大鼠相比明显增加,EPCs 移植能明显减小脑梗死体积。与单独移植 EPCs 相比,雌激素干预的 EPCs 移植能进一步降低大鼠的脑梗死体积。同时水迷宫实验结果显示,雌激素干预 EPCs 移植明显提高脑卒中大鼠平均游泳速度、游泳总时间和明显缩短潜伏期,说明雌激素干预的 EPCs 移植对糖尿病脑卒中大鼠的脑缺血损伤有治疗作用。

研究表明 EPCs 通过促进缺血部位的血管新生在改善缺血性疾病预后中发挥重要作用^[21-23]。为探讨 EPCs 移植治疗降低脑缺血体积是否与促进缺血部位血管新生相关,本实验采用免疫荧光法观察脑缺血部位的血管新生情况。结果发现与对照组大鼠相比,糖尿病组大鼠脑梗死区域新生血管数量明显降低,而 EPCs 移植组以及雌激素干预的 EPCs 移植组大鼠脑梗死区域新生血管数量明显增加,且雌激素干预的 EPCs 移植组新生血管数量最多并高于对照组,说明雌激素干预的 EPCs 移植通过促进缺血部位血管新生改善糖尿病脑卒中大鼠的脑缺血损伤。

研究发现移植的 EPCs 可以归巢于损伤部位促进血管新生^[24-25]。为了解移植的 EPCs 是否归巢于脑缺血部位,我们利用荧光染料 PKH26 标记 EPCs 并将标记的 EPCs 移植入脑卒中大鼠体内,快速冰冻切片后置于荧光显微镜下观察。结果显示,糖尿病组大鼠脑组织缺血区域 EPCs 归巢数量较少;而 EPCs 移植组大鼠脑组织梗死区域 EPCs 归巢数量明显增加,且经雌激素干预的 EPCs 移植组显示出梗死区域有最多数量的 EPCs 归巢,说明雌激素能促进 EPCs 的归巢。

综上所述,雌激素体外孵育的糖尿病 EPCs 移植对糖尿病大鼠缺血性脑卒中有治疗作用,作用机制可能与雌激素促进 EPCs 归巢于缺血部位并促进缺血部位血管新生相关。该研究结果为糖尿病缺血性脑卒中提供了潜在的治疗手段。

【参考文献】

- [1] FANG J, GUO Y, TAN S, et al. Autologous endothelial progenitor cells transplantation for acute ischemic stroke: a 4-year follow-up study[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2019, 8(1): 14-21.
- [2] MA Y Y, JIANG L, WANG L P, et al. Endothelial progenitor cell transplantation alleviated ischemic brain injury via inhibiting C3/C3aR pathway in mice[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(12): 2374-2386.
- [3] MARSHALL A J, GAUBERT A, YEW B, et al. Endothelial progenitor cells are depleted in older adults with cognitive impairment and white matter volume loss[J]. *Alzheimer's Dement*, 2020, 16(S3): e046352.
- [4] HUANG P C, WANG G J, FAN M J, et al. Cellular apoptosis and cardiac dysfunction in STZ-induced diabetic rats attenuated by anthocyanins via activation of IGF1-R/PI3K/Akt survival signaling[J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32(12): 2471-2480.
- [5] 尚刘文心, 孙昕, 彭程, 等. 药物体外干预改善盐敏感性高血压小鼠内皮祖细胞功能研究[J]. *药与实践杂志*, 2020, 38(3): 221-226.
- [6] CHEN J L, ZACHAREK A, ZHANG C L, et al. Endothelial nitric oxide synthase regulates brain-derived neurotrophic factor expression and neurogenesis after stroke in mice[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(9): 2366-2375.
- [7] ZHANG J C, LÜ G. Effect of 17 β -estradiol in rat bone marrow-derived endothelial progenitor cells[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(1): 178-182.
- [8] GARBUZOVA-DAVIS S, KURIEN C, HALLER E, et al. Human bone marrow endothelial progenitor cell transplantation into symptomatic ALS mice delays disease progression and increases motor neuron survival by repairing blood-spinal cord barrier[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5280.
- [9] 李莉, 冯晶晶, 李铁军, 等. 复元醒脑汤对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用研究[J]. *药与实践杂志*, 2018, 36(1): 34-39.
- [10] 权哲, 宋薇, 韦博, 等. 纤维蛋白胶介导大鼠内皮祖细胞移植干预大鼠急性脑缺血的实验研究[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(1): 145-148.
- [11] URBICH C, DIMMELER S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology[J]. *Circ Res*, 2004, 95(4): 343-353.
- [12] YAMAGUCHI J I, KUSANO K F, 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): 1322-1328.
- [13] WANG W, ZHANG Y Q, HUI H, et al. Effect of endothelial progenitor cells transplantation on neointimal hyperplasia and reendothelialization after balloon catheter injury in rat carotid arteries[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 12(1): 99-110.
- [14] HUANG X R, LI M P, ZHOU D X, et al. Endothelial progenitor cell transplantation restores vascular injury in mice after whole-brain irradiation[J]. *Brain Res*, 2020, 1746: 147005.
- [15] POH K K, LEE P S S, DJOHAN A H, et al. Transplantation of endothelial progenitor cells in obese diabetic rats following myocardial infarction: role of thymosin beta-4[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 949.
- [16] XUE Y J, ZHOU B D, WU J, et al. Transplantation of endothelial progenitor cells in the treatment of coronary artery microembolism in rats[J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 963689720912688.
- [17] KUNDU N, ASICO L D, BANERJEE J, et al. 234-OR: modified endothelial progenitor cell (EPC) transplantation may improve diabetic kidney disease (DKD)[J]. *Diabetes*, 2019, 68(Supplement 1): 234-OR.

(下转第 49 页)

的加入,进一步优化口感。本实验考察了多种崩解剂,确定交联羧甲基纤维素钠(CCMC-Na)崩解效果最好。通过正交设计法,以硬度、体外崩解时间、外观形态为评价指标,考察了填充剂、崩解剂、润滑剂的用量,筛选出最佳处方。并建立了盐酸苯海拉明和咖啡因 HPLC 含量分析方法,能准确地测定盐酸苯海拉明和咖啡因的含量。

【参考文献】

- [1] 钟桂香, 严佳, 贺全山. 抗晕动病药物的研究进展[J]. *医药导报*, 2010, 29(6): 747-749.
[2] 高宇, 凌琳, 邢信昊. 盐酸苯海拉明咖啡因复方在大鼠体内的

药动学研究[J]. *药学实践杂志*, 2021, 39(5): 415-421.

- [3] 刘职瑞, 叶显撑, 王芳, 等. 咖啡因口崩片的研究[J]. *药学实践杂志*, 2009, 27(3): 179-182, 217.
[4] 王红霞, 李雪, 丁平田, 等. 苯海拉明口腔溶解膜的制备及溶出测定[J]. *中国药剂学杂志*, 2020, 18(3): 135-146.
[5] 颜洁, 谌志远, 关志宇, 等. 制粒技术在药物掩味方面的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(18): 221-226.
[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典2020年版四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 129, 132.
[7] 孙冠男, 任麒, 李杰, 等. 提高口崩片崩解性能的措施[J]. *中国医药工业杂志*, 2008, 39(11): 866-869.

【收稿日期】 2021-08-18 【修回日期】 2021-11-30

【本文编辑】 李睿旻

(上接第 44 页)

- [18] SHAFIQ M, LEE S H, JUNG Y, et al. Strategies for recruitment of stem cells to treat myocardial infarction[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(12): 1584-1597.
[19] 杨莹莹, 陈秋娟, 袁文, 等. 不同浓度雌激素对急性期高血压脑出血患者的内皮祖细胞功能及衰老的影响[J]. *山西医药杂志*, 2017, 46(3): 250-253.
[20] ZHUGE Y, REGUEIRO M M, TIAN R X, et al. The effect of estrogen on diabetic wound healing is mediated through increasing the function of various bone marrow-derived progenitor cells[J]. *J Vasc Surg*, 2018, 68(6S): 127S-135S.
[21] MO J W, ZHANG D F, YANG R Z. microRNA-195 regulates proliferation, migration, angiogenesis and autophagy of endothelial progenitor cells by targeting GABARAPL1[J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(5): e00396.
[22] SUN L L, XIAO L, DU X L, et al. miR-205 promotes endothelial progenitor cell angiogenesis and deep vein thrombosis recan-

alization and resolution by targeting PTEN to regulate Akt/autophagy pathway and MMP2 expression[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(12): 8493-8504.

- [23] LU Z, WANG S H, ZHU X Y, et al. Resveratrol induces endothelial progenitor cells angiogenesis via miR-542-3p by targeting angiopoietin-2 and involves in recanalization of venous thrombosis[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 7675-7683.
[24] OSTO E, CASTELLANI C, FADINI G P, et al. Impaired endothelial progenitor cell recruitment may contribute to heart transplant microvasculopathy[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30(1): 70-76.
[25] CHEN L, ZHENG Q, LIU Y P, et al. Adipose-derived stem cells promote diabetic wound healing via the recruitment and differentiation of endothelial progenitor cells into endothelial cells mediated by the VEGF-PLC γ -ERK pathway[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 692: 108531.

【收稿日期】 2021-11-30 【修回日期】 2022-04-19

【本文编辑】 李睿旻