黄欣欣,应燕萍. Kruppel 样因子 2 与心血管疾病的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(2): 94-98,132.
Huang XX, Ying YP. Research progress on Kruppel like factor 2 and cardiovascular disease [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(2): 94-98,132.
doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 02. 014

Kruppel 样因子 2 与心血管疾病的研究进展

黄欣欣,应燕萍*

(广西医科大学第一附属医院,南宁　530021)

【摘要】　心血管疾病在全球范围内造成了巨大的健康和经济负担。Kruppel 样因子 2 是一种关键的心血管保护性转录因子,参与动脉粥样硬化、脑卒中、心肌梗死以及心力衰竭等心血管疾病的病理生理过程。本文就 Kruppel 样因子 2 的生物学功能,及其参与心血管疾病发生发展的机制和研究进展进行综述。

【关键词】　Kruppel 样因子 2;心血管疾病;调节机制

【中图分类号】R-33　　【文献标识码】A　　【文章编号】1671-7856 (2022) 02-0094-05

Research progress on Kruppel like factor 2 and cardiovascular disease

HUANG Xinxin, YING Yanping*
(the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

【Abstract】　Cardiovascular diseases constitute a substantial health and economic burden worldwide. Kruppel like factor 2 is a key cardiovascular-protective transcription factor and is involved in the pathophysiological processes of cardiovascular diseases, such as atherosclerosis, stroke, myocardial infarction and heart failure. This paper reviews the biological functions and mechanisms of Kruppel like factor 2 and research progress in cardiovascular diseases.

【Keywords】　Kruppel like factor 2; cardiovascular diseases; mechanism

心血管疾病(cardiovascular diseases, CVDs)是指主要以心血管病变为病理基础的一系列循环系统疾病,包括动脉粥样硬化、脑卒中、心肌梗死、心力衰竭、高血压、心肌病和周围动脉血管疾病等[1]。来自美国心脏协会(American Heart Association, AHA)的数据显示,2017 年全球因心血管疾病导致的死亡数约为 1780 万(95%置信区间(confidence interval, CI) 1750~1880 万)[1],占全球死亡总数的 31.8%。心血管疾病在全球范围内造成巨大的健康和经济负担,积极找寻心血管疾病预防和治疗的干预靶点,降低心血管疾病发病率、死亡率和提高患者生活质量是当前的紧要任务。

Kruppel 样因子(kruppel-like factors, KLFs)是锌指类 DNA 结合转录因子家族中的亚家族,其作为一个多基因家族共由 18 名成员(KLF1~KLF18)组成。KLFs 亚家族在细胞生长与分化、增殖与凋亡、迁移、代谢等生物过程发挥着重要调控作用,参与了生物体内包括心血管、呼吸、消化、神经等多个系统的病理生理过程[2];其在哺乳动物体内的表达和分布具有组织差异性,如 KLF1 主要表达于红细胞、KLF2

[基金项目] 国家自然科学基金(81860032);广西自然科学基金项目(2018GXNSFAA050081);广西研究生教育创新计划项目(YCSW2021125)。

[作者简介] 黄欣欣(1996—),女,硕士研究生,护师,研究方向:血管通路并发症及血栓预防研究。E-mail: 2802963723@qq.com
[通信作者] 应燕萍(1964—),女,硕士,主任护师,教授,研究方向:血管通路并发症及血栓预防研究。E-mail: yanpingying0116@126.com

在肺和血管内皮细胞中高表达、KLF4 在胃肠道表达丰富。KLF2 隶属于这个多基因家族,由 Anderson 等[3]于 1995 年首次从小鼠的肺组织中发现并成功克隆,因此,也被命名为肺转录因子(lung kruppel like factor,LKLF)。研究显示,KLF2 在循环系统中表现出抗炎、抗凝、调节血管生成、抗氧化、调控免疫细胞等作用,与心血管疾病密切相关,参与包括动脉粥样硬化、脑卒中、心肌梗死和心力衰竭等心血管疾病的发生、进展与转归。现就 KLF2 的生物学功能,及其参与心血管疾病发生发展的机制和研究进展进行综述。

1　KLF2 的结构特征

*KLF*2 基因定位于人类常染色体 10p13.1 号染色体上,负责 354 个氨基酸的编码。KLFs 家族成员在进化上高度保守,KLF2 作为 KLFs 家族的一员具有其特异性的结构特征,其中,氨基端含 3 个由两个半胱氨酸残基和两个组氨残基酸耦合一个 Zn^{2+} 组成的串联的 Cys_2/His_2 锌指样结构,能与富含 GC 结合位点序列的靶基因 DNA 启动子或增强子结合并起到转录调节作用;而相较于保守的氨基端,羧基端在结构和功能特征上具有多样性和特异性,家族中所有成员羧基端的转录调控区域包括转录激活结构域和转录抑制结构域存在显著差异性且能与不同的共激活因子、共阻遏因子以及共修饰因子结合,通过激活或抑制下游靶基因的表达从而调控不同的表观遗传修饰,发挥不同的生物学功能。

2　KLF2 的生物学功能

2.1　抗炎介质

KLF2 是内皮细胞(endothelial cells,ECs)炎症激活的新型转录调节因子,调控内皮炎症基因的表达。炎症细胞、促炎因子、粘附分子以及趋化因子共同介导了血管内皮的炎症反应。炎症刺激下,内皮细胞合成并释放促炎因子如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)以及粘附分子包括 E-选择素(E-selectin)、血管细胞间黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule 1,VCAM1)、细胞间粘附分子 1(intercellular adhesion molecule 1,ICAM1)等炎症介质诱导血液中单核细胞和白细胞滚动并粘附到内皮上[4-6],启动炎症瀑布级联。研究表明,KLF2 能下调内皮细胞中 VCAM1、ICAM1、E-选择素等粘附分子的表达,同时,通过抑制炎症趋化因子单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)的表达显著减少单核细胞和白细胞对内皮细胞的粘附并诱导内皮抗炎表型,减轻内皮炎症反应[7-9]。另有研究显示,过表达 KLF2 还可以阻断核因子-κB 炎症信号通路的传导,抑制核因子-κB 依赖的巨噬细胞炎性激活以及内皮促炎基因的表达[10-11]。免疫细胞向内皮细胞聚集以及单核细胞对内皮细胞的粘附被认为是动脉粥样硬化疾病进展的主要驱动力[12]。内皮炎症可导致血管内皮功能障碍,而内皮功能障碍被认为是心血管疾病的标志,因此,KLF2 可能是包括动脉粥样硬化在内的内皮炎症相关心血管疾病的潜在治疗靶点。

2.2　调控血管生成

KLF2 对于血管的生成与正常发育必不可少。*Klf*2 基因敲除的小鼠胚胎因血管破裂而无法存活[13]。以往研究发现,KLF2 通过抑制 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase,PFKFB)的活性阻止 6-磷酸(6-phosphate)向果糖 2,6-二磷酸(fructose 2,6-biphosphate)转化,从而阻断内皮细胞糖酵解过程,致使内皮细胞增殖和迁移能力下降,血管生成受抑[14]。除糖酵解途径,李娜等[15]发现,KLF2 可调控血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)受体 2-血管内皮生长因子 A(VEGFA)信号轴,影响血管生成的关键步骤即内皮细胞的增殖与迁移。研究证实,KLF2 与 VEGFA 启动子结合,从转录水平抑制 VEGFA 表达[16],从而抑制血管的生发。此外,AMPK-KLF2 信号轴的激活通过诱导内皮克隆形成细胞向内皮细胞分化,参与促红细胞生成素介导的血管生成作用[17]。血管新生是伤口愈合、癌症以及各种缺氧/缺血性疾病病程发展与转归的关键[18],通过激活或抑制 KLF2 的表达来调控血管的生发与成熟可作为上述疾病的治疗切入点。

2.3　舒张血管

一氧化氮(nitric oxide,NO)是已知的最强效的血管扩张剂[19],由内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)在分子氧(oxygen,O_2)和辅助因子四氢蝶呤(tetrahydrobiopterin,BH4)的协助下催化 L-[^{3}H]精氨酸(l-arginine)转化为 L-[^{3}H]瓜氨酸(L-citrulline)产生[20-21]。eNOS 作为 KLF2 的下游靶标,KLF2 通过与其启动子特异性结合并调控

L-[^{3}H]精氨酸与 eNOS 氧化酶结构域内血红素基团的偶联状态影响 NO 的合成与释放[19-22],从而调控血管的收缩与舒张。此外,染色质免疫共沉淀(chromatin immunoprecipitation, CHIP)结果显示,KLF2 能与控制血管舒缩的血红蛋白(hemoglobin, Hb)α 结合并抑制其表达,从而减少内皮细胞中血红蛋白 α 对 NO 的摄取,使得 NO 从内皮细胞向血管平滑肌细胞扩散增加,促使血管舒张[23]。血管舒张受损与内皮促炎、促血栓形成表型有关[24],由此可见,KLF2 介导的血管舒张对血管健康状态的维持具有重要意义。

2.4 抗血栓形成

生理条件下,血管内皮表现为抗血栓表型以保证血液的正常流动。用小干扰 RNA 沉默 KLF2 的表达后,抑制凝血激活的血栓调节蛋白(thrombomodulin,TM)、阻止血小板聚集的 NO 以及促纤维蛋白降解的组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator,tPA)表达减少[25],导致血小板聚集、血液凝固性增高及血栓形成;相反,过表达 KLF2 则抑制了促凝血激活的纤溶酶原激活物抑制剂 1(proenzyme activator inhibitor 1,PAI1)和组织因子(tissue factor,TF)的表达[26]。TF 是外源性凝血途径的启动因子,凝血酶原激活和纤维蛋白形成是内源性和外源性凝血途径的共同步骤,提示 KLF2 可通过调节抗/促凝血活性物质的表达或是通过调控内、外源性凝血途径的激活来调控血栓的发生。

2.5 抗氧化

研究表明,氧化应激(oxidative stress,OS)与动脉粥样硬化、心肌梗死、脑卒中以及糖尿病等多种疾病的进展有关。KLF2 通过抑制活性氧(reactive oxygen,ROS)的产生并诱导抗氧化物酶的表达,而发挥抗氧化作用[27]。KLF2 表达受损时,内皮细胞 ROS 产生增多、白细胞粘附增强、内皮细胞凋亡增加[28],导致内皮功能障碍。研究发现,他汀类药物通过激活 KLF2 诱导抗氧化的过氧化物还原酶 6(peroxiredoxin 6)硫酸化,从而降低内皮细胞 ROS 水平、减少脂质过氧化,减轻内皮氧化应激[29]。

3 KLF2 与心血管疾病

3.1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis)是血管的一种慢性炎症性疾病,其主要特征是大、中动脉内皮表面粥样斑块形成以及单核细胞/巨噬细胞对血管内皮的粘附、浸润,引起动脉壁增厚而造成动脉闭塞[30]。有学者发现,KLF2 表达减少与颈动脉粥样硬化模型大鼠颈动脉内膜断裂、中膜层钙化斑块形成和弹性层失去连续性有关[31]。临床研究也发现,冠状动脉粥样硬化患者血清中 KLF2 含量较健康人低,并且,KLF2 血清含量与斑块稳定性的相关分析结果显示患者血清中 KLF2 的含量与斑块稳定性呈正相关($r=0.0534$, $P<0.01$)[32],斑块的不稳定性增加致使斑块易于破溃,导致不良心血管事件发生风险增大。单核细胞粘附于 ECs 随后迁移到内皮间隙分化为巨噬细胞,巨噬细胞摄取循环中的氧化低密度脂蛋白导致泡沫细胞形成,加剧动脉粥样硬化的进展,而 KLF2 能通过抑制多种粘附分子和趋化因子的表达并阻断炎症通路的激活以抑制单核细胞对血管内皮的粘附、中断动脉粥样硬化发病的必要环节,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用。

3.2 脑卒中

脑卒中(stroke)俗称中风,是世界范围内获得性致残的主要原因,包括缺血性脑卒中和出血性脑卒中[33]。Zhang 等[34]认为,缺血性脑卒中发生后局部缺血/缺氧导致脑血管内皮发生氧化应激致使 eNOS 表达减少和 NO 的生物利用度降低,进而导致脑血管收缩增强、脑血流量减少是引发脑损伤的主要原因。及时恢复病变部位的供血/供氧是减少卒中后脑损伤的关键,如前所述,KLF2 可以强烈诱导 eNOS 的表达并促进 NO 合成,促使血管舒张、血流量增加,有利于减轻卒中所致的脑组织缺血/缺氧损伤。但最近研究也发现,卒中急性期恢复脑血流的再灌注可导致血脑屏障(blood-brain barrier,BBB)通透性增加、脑损伤进一步加重[35]。在大鼠缺血性脑卒中模型中,尿酸通过激活 KLF2-VEGFA 信号通路改善 BBB 的通透性,阻止脑循环外免疫活性物质进入脑组织,减少炎症引起的脑损伤发生[36],机制研究证实,这与 KLF2 下调 VEGFA 表达后紧密连接蛋白表达增多促使内皮细胞间连接紧密有关[37]。目前,缺血性卒中发生后的 3~4.5 h 内静脉使用阿替普酶(alteplase)恢复脑部血供是首选的治疗方案[38],但阿替普酶的使用受严格的时间窗和禁忌症限制,激活 KLF2 信号通路提供了治疗脑卒中的新思路。

3.3 心肌梗死

心肌梗死(myocardial infarction,MI)是由于冠

状动脉狭窄或闭塞引起心肌长时间缺血/缺氧而导致心肌坏死,是一种高致死率的疾病[39]。大量研究证明,KLF2 对于促进内皮细胞增殖能力和改善心肌功能至关重要。在急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)患者的血清中观察到 KLF2 mRNA 表达降低并伴随心肌和内皮损伤标志物心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I,CTNI)、心肌型脂肪酸结合蛋白(heart-type fatty acid binding protein,HFABP)和血管性血友病因子(von willebrand factor,vWF)表达增加,梗死心肌组织表达炎性标志物如 IL-1β、IL-6 以及 TNF-α 增多[40]。相反,上调 KLF2 表达后,AMI 诱导的内皮损伤得到修复、心肌和内皮损伤标志物浓度降低,血管内皮细胞增殖能力增强,有效地挽救了坏死的心肌[41]。心肌梗死后持续的炎症反应可导致房室重构即间质纤维化和心肌肥厚,最终进展为心力衰竭。心肌重塑和间质纤维化始于内皮功能障碍[42],KLF2 的激活在心肌梗死中表现出强大的内皮损伤修复能力和抗炎能力,但其具体的保护作用机制还有待进一步研究。

3.4　心力衰竭

心力衰竭(heart failure,HF)是一种由多种心血管疾病引起的、病因各异的临床综合征,在全球范围内具有高的发病率和死亡率[43]。研究者发现,*Klf2* 基因敲除小鼠心内膜垫发育过程的关键步骤即上皮-间充质转化过程无法完成,导致心脏瓣膜发育欠成熟,而后小鼠死于心力衰竭[44]。Li 等[45]用含 KLF2 小干扰 RNA 的 RGD-肽磁性纳米颗粒靶向诱导内皮细胞特异性 KLF2 抑制后,辛伐他汀对主动脉缩窄后压力超负荷引起的心功能障碍的保护作用丧失,表现为间质纤维化和心肌肥厚;间质纤维化和心肌肥厚是心室重构的特征表现,心室重构是心力衰竭的主要病理改变。经证实,KLF2 能直接抑制内皮转化生长因子-β1(transforming growth factor-beta-1,TRG-β1)的表达或通过抑制 KLF2-Foxp1-TRGβ1 信号轴的激活来限制心脏成纤维细胞的增殖、迁移和肌成纤维细胞的形成[45-46],从而改善病理性的心肌纤维化和肥大,延缓心室重构,预防心力衰竭的发生。KLF2 还与心力衰竭的预后有关。颈动脉体 KLF2 表达减少导致颈动脉体化学感受器敏感性增加,致使交感神经活动亢进、呼吸紊乱以及心率失常的发生[47],交感神经活动亢进、呼吸紊乱以及心律失常被认为是慢性心力衰竭患者的主要死因。

4　小结与展望

综上所述,KLF2 具有抗炎、抗血栓、抗氧化以及调控血管生成与舒张等强大的心血管保护功能,参与动脉粥样硬化、脑卒中、心肌梗死和心力衰竭等心血管疾病的发生发展过程并影响着疾病的临床结局。KLF2 为心血管疾病的治疗提供了更多的选择,针对 KLF2 上下游分子的研究是未来预防和治疗心血管疾病新的切入点与关键,通过调节 KLF2 的表达或功能可为心血管疾病的治疗提供新的治疗策略。

参考文献:

[1] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the american heart association [J]. Circulation, 2020, 141(9): e139-e596.

[2] Chang E, Nayak L, Jain MK. Krüppel-like factors in endothelial cell biology [J]. Curr Opin Hematol, 2017, 24(3): 224-229.

[3] Anderson KP, Kern CB, Crable SC, et al. Isolation of a gene encoding a functional zinc finger protein homologous to erythroid Krüppel-like factor: identification of a new multigene family [J]. Mol Cell Biol, 1995, 15(11): 5957-5965.

[4] Deng Y, Lei T, Li H, et al. ERK5/KLF2 activation is involved in the reducing effects of puerarin on monocyte adhesion to endothelial cells and atherosclerotic lesion in apolipoprotein E-deficient mice [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(8): 2590-2599.

[5] Xu Y, Xu S, Liu P, et al. Suberanilohydroxamic acid as a pharmacological kruppel-like factor 2 activator that represses vascular inflammation and atherosclerosis. [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(12): e007134.

[6] Baker EJ, Yusof MH, Yaqoob P, et al. Omega-3 fatty acids and leukocyte-endothelium adhesion: Novel anti-atherosclerotic actions [J]. Mol Aspects Med, 2018, 64: 169-181.

[7] Xu Y, Liu P, Xu S, et al. Tannic acid as a plant-derived polyphenol exerts vasoprotection via enhancing KLF2 expression in endothelial cells [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 6686.

[8] Li W, Li Y, Zhao Y, et al. The protective effects of aloperine against ox-LDL-induced endothelial dysfunction and inflammation in HUVECs [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2020, 48(1): 107-115.

[9] Tian R, Li R, Liu Y, et al. Metformin ameliorates endotoxemia-induced endothelial pro-inflammatory responses via AMPK-dependent mediation of HDAC5 and KLF2 [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(6): 1701-1712.

[10] Oishi Y, Manabe I. Krüppel-like factors in metabolic homeostasis and cardiometabolic disease [J]. Front Cardiovasc Med, 2018, 5:69.

[11] Chung J, Kim KH, An SH, et al. Coxsackievirus and adenovirus

receptor mediates the responses of endothelial cells to fluid shear stress [J]. Exp Mol Med, 2019, 51(11): 1-15.

[12] Jiang T, Zhang W, Wang Z. Laquinimod protects against TNF-α-induced attachment of monocytes to human aortic endothelial cells (HAECs) by increasing the expression of KLF2 [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14(4): 1683-1691.

[13] Chiplunkar AR, Curtis BC, Eades GL, et al. The Krüppel-like factor 2 and Krüppel-like factor 4 genes interact to maintain endothelial integrity in mouse embryonic vasculogenesis [J]. BMC Dev Biol, 2013, 13: 40.

[14] Doddaballapur A, Michalik KM, Manavski Y, et al. Laminar shear stress inhibits endothelial cell metabolism via KLF2-mediated repression of PFKFB3 [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(1): 137-145.

[15] 李娜, 刘楚, 潘独伊, 等. Kruppel 样转录因子 2 对人肝窦内皮细胞体外迁移的影响 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(7): 527-532.

[16] Yu S, Hong Q, Wang Y, et al. High concentrations of uric acid inhibit angiogenesis via regulation of the Krüppel-like factor 2-vascular endothelial growth factor-A axis by miR-92a [J]. Circ J, 2015, 79(11): 2487-2498.

[17] Wang D, Song Y, Zhang J, et al. AMPK-KLF2 signaling pathway mediates the proangiogenic effect of erythropoietin in endothelial colony-forming cells [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2017, 313(6): C674-C685.

[18] Bartoszewski R, Serocki M, Janaszak-Jasiecka A, et al. miR-200b downregulates Kruppel Like Factor 2 (KLF2) during acute hypoxia in human endothelial cells [J]. Eur J Cell Biol, 2017, 96(8): 758-766.

[19] Wu W, Geng P, Zhu J, et al. KLF2 regulates eNOS uncoupling via Nrf2/HO-1 in endothelial cells under hypoxia and reoxygenation [J]. Chem Biol Interact, 2019, 305: 105-111.

[20] Patel R, Varghese JF, Singh RP, et al. Induction of endothelial dysfunction by oxidized low-density lipoproteins via downregulation of Erk-5/Mef2c/KLF2 signaling: Amelioration by fisetin [J]. Biochimie, 2019, 163: 152-162.

[21] 蒋庆娟, 应燕萍. 内皮型一氧化氮合酶与血栓性疾病的研究进展 [J].中国比较医学杂志, 2020, 30(6): 140-144.

[22] Liu Z, Lai CH, Zhang X, et al. Simvastatin ameliorates total liver ischemia/reperfusion injury via KLF2-mediated mechanism in rats [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2019, 43(2): 171-178.

[23] Sangwung P, Zhou G, Lu Y, et al. Regulation of endothelial hemoglobin alpha expression by Kruppel-like factors [J]. Vasc Med, 2017, 22(5): 363-369.

[24] Caradu C, Couffinhal T, Chapouly C, et al. Restoring endothelial function by targeting desert hedgehog downstream of Klf2 improves critical limb ischemia in adults [J]. Circ Res, 2018, 123(9): 1053-1065.

[25] Lin Z, Kumar A, SenBanerjee S, et al. Kruppel-like factor 2 (KLF2) regulates endothelial thrombotic function [J]. Circ Res, 2005, 96(5): e48-e57.

[26] Wu H, Wang X, Gao S, et al. Yiqi-huoxue granule (YQHX) downregulates prothrombotic factors by modulating KLF2 and NF-κB in HUVECs following LPS stimulation [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 9425183.

[27] Gao X, Jiang S, Du Z, et al. KLF2 Protects against Osteoarthritis by repressing oxidative response through activation of Nrf2/ARE signaling *in vitro* and *in vivo* [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 8564681.

[28] Saum K, Campos B, Celdran-Bonafonte D, et al. Uremic advanced glycation end products and protein-bound solutes induce endothelial dysfunction through suppression of krüppel-like factor 2 [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(1): e007566.

[29] Bibli SI, Hu J, Leisegang MS, et al. Shear stress regulates cystathionine γ lyase expression to preserve endothelial redox balance and reduce membrane lipid peroxidation [J]. Redox Biol, 2020, 28: 101379.

[30] Jiang T, Jiang D, You D, et al. Agonism of GPR120 prevents ox-LDL-induced attachment of monocytes to endothelial cells [J]. Chem Biol Interact, 2020, 316(1): 108916.

[31] 盛冲霄, 黎红华, 崔敏, 等. 糖尿病与氧化应激在颈动脉粥样硬化大鼠内皮功能障碍中的作用研究 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(9): 1015-1020.

[32] 周晓斌, 刘莉, 李永光, 等. 锌指样转录因子 2 在冠心病患者血清中的含量及意义 [J]. 中国心血管杂志, 2018, 23(5): 402-404.

[33] Diener HC, Hankey GJ. Primary and secondary prevention of ischemic stroke and cerebral hemorrhage: JACC focus seminar [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(15): 1804-1818.

[34] Zhang B, Li J. Phoenixin-14 protects human brain vascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation (OGD/R)-induced inflammation and permeability [J]. Arch Biochem Biophys, 2020, 682: 108275.

[35] Geiseler SJ, Morland C. The janus face of VEGF in stroke [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(5): 1362.

[36] Vila E, Solé M, Masip N, et al. Uric acid treatment after stroke modulates the Krüppel-like factor 2-VEGF-A axis to protect brain endothelial cell functions: Impact of hypertension [J]. Biochem Pharmacol, 2019, 164: 115-128.

[37] Zhang HT, Zhang P, Gao Y, et al. Early VEGF inhibition attenuates blood-brain barrier disruption in ischemic rat brains by regulating the expression of MMPs [J]. Mol Med Rep, 2017, 15(1): 57-64.

[38] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the american heart Association/American stroke association [J]. Stroke, 2018, 49(3): e46-e110.

[39] Shafei AS, Ali MA, Ghanem HG, et al. Mesenchymal stem cell therapy: A promising cell-based therapy for treatment of myocardial infarction [J]. J Gene Med, 2017, 19(12): 1-39.

(下转第 132 页)

effectively induces therapeutic antibodies and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in rats [J]. Clin Immunol, 2018,193: 98-109.

[37] 郑娜. 补肾中药有效成分对小胶质细胞极化的调节及机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.

[38] 柳威力. 薯蓣皂苷元在实验性自身免疫性脑脊髓炎模型中的治疗作用 [D]. 合肥: 安徽大学, 2018.

[39] Liu W, Zhu M, Yu Z, et al. Therapeutic effects of diosgenin in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. J Neuroimmunol, 2017, 313: 152-160.

[40] Xiao L, Guo D, Hu C, et al. Diosgenin promotes oligodendrocyte progenitor cell differentiation through estrogen receptor-mediated ERK1/2 activation to accelerate remyelination [J]. Glia, 2012, 60(7): 1037-1052.

[41] 罗会. 基于调控小胶质细胞极化探讨片仔癀对进展型 EAE 的治疗作用 [D]. 成都: 西南交通大学, 2018.

[42] Liu SQ, Zhang ML, Zhang HJ, et al. Matrine promotes oligodendrocyte development in CNS autoimmunity through the PI3K/Akt signaling pathway [J]. Life Sci, 2017,180: 36-41.

[43] 李世举, 王艳旭, 邱建敏, 等. 雷公藤内酯醇对实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠小胶质/巨噬细胞极化的影响 [J]. 福建中医药, 2021, 52(4): 23-25.

[44] 陈颖婷, 何柯新, 王云秀, 等. 雷公藤内酯醇对类风湿关节炎大鼠 TLR4/NF-κB 信号通路的调控作用研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(17): 2053-2057.

[45] Ran QS, Li Q, Liu L, et al. Dihydroartemisinin ameliorates murine experimental autoimmune encephalomyelitis through enhancing co-inhibitory signals [J]. Mater Express, 2020, 10: 1824-1830.

[46] Zhao YG, Wang Y, Guo Z, et al. Dihydroartemisinin ameliorates inflammatory disease by its reciprocal effects on Th and regulatory T cell function via modulating the mammalian target of rapamycin pathway [J]. J Immunol, 2012, 189(9): 4417-4425.

〔收稿日期〕2020-11-09

(上接第 98 页)

[40] Dai Y, Yan T, Gao Y. Silence of miR-32-5p promotes endothelial cell viability by targeting KLF2 and serves as a diagnostic biomarker of acute myocardial infarction [J]. Diagn Pathol, 2020, 15(1): 19.

[41] Gao C, Qian H, Shi Q, et al. MicroRNA-363-3p serves as a diagnostic biomarker of acute myocardial infarction and regulates vascular endothelial injury by targeting KLF2 [J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2020, 10(3): 421-430.

[42] Pezel T, Viallon M, Croisille P, et al. Imaging interstitial fibrosis, left ventricular remodeling, and function in stage A and B heart failure [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2021, 14(5): 1038-1052.

[43] El-Mahdy RI, Saleem TH, Essam OM, et al. Functional variants in the promoter region of macrophage migration inhibitory factor rs755622 gene (MIF G173C) among patients with heart failure: Association with echocardiographic indices and disease severity [J]. Heart Lung, 2021, 50(1): 92-100.

[44] Goddard LM, Duchemin AL, Ramalingan H, et al. Hemodynamic forces sculpt developing heart valves through a KLF2-WNT9B paracrine signaling axis [J]. Dev Cell, 2017, 43(3): 274-289.

[45] Li H, Wang Y, Liu J, et al. Endothelial Klf2-Foxp1-TGFβ signal mediates the inhibitory effects of simvastatin on maladaptive cardiac remodeling [J]. Theranostics, 2021, 11(4): 1609-1625.

[46] Liu J, Zhuang T, Pi J, et al. Endothelial forkhead box transcription factor P1 regulates pathological cardiac remodeling through transforming growth factor-β1-endothelin-1 signal pathway [J]. Circulation, 2019, 140(8): 665-680.

[47] Marcus NJ, Del Rio R, Ding Y, et al. KLF2 mediates enhanced chemoreflex sensitivity, disordered breathing and autonomic dysregulation in heart failure [J]. J Physiol, 2018, 596(15): 3171-3185.

〔收稿日期〕2021-01-19