

DOI: 10.13376/j.cbls/2017061

文章编号: 1004-0374(2017)05-0468-05

神经生长因子及其受体在心血管系统中作用的研究进展

刘晓柳, 熊彦娥*

(武汉科技大学医学院人体解剖学教研室, 武汉 430065)

摘要: 神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 是最早被发现, 也是研究最广泛的神经营养因子, 不仅在神经系统中具有重要功能, 同时, 在心血管系统中也发挥至关重要的作用。NGF 通过与其受体 TrkA 和 p75NTR 结合, 促进胚胎期心脏和血管的发育。NGF 可以促进心肌细胞和血管生长、维持正常心功能, 并且在动脉粥样硬化、心肌缺血与充血性心力衰竭等疾病的发生与进展中也发挥着重要的保护作用。

关键词: 神经生长因子; TrkA; p75NTR; 心血管系统

中图分类号: Q516; R541.4 **文献标志码:** A

Advances in NGF and NGF-receptor effects in cardiovascular system

LIU Xiao-Liu, XIONG Yan-E*

(Department of Anatomy, Medical School of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China)

Abstract: Nerve growth factor (NGF) is the first discovered and most extensively studied neurotrophic factor. More and more experimental evidence shows that NGF plays an important role in cardiovascular system besides its functions in nervous system. Through binding to receptor TrkA and p75NTR, NGF can promote the embryonic development of heart and blood vessels. Moreover, NGF can promote growth of cardiac and vascular cells, maintain normal function of heart, and also play an important protective role in atherosclerosis, progression of myocardial ischemia, congestive heart failure and other diseases.

Key words: nerve growth factor (NGF); TrkA; p75NTR; cardiovascular system

神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 是最早被发现, 也是研究最广泛的神经营养因子, 于 1952 年在研究鸡胚发育过程中首先被发现^[1]。NGF 能够促进中枢神经系统与周围神经系统神经元的发育, 如神经分布密度、轴突终末发芽、树突分支, 诱导神经肽和神经递质的合成等^[2]。对于成熟的神经元来说, NGF 可以促进神经元的分化、生长, 保护和重建受损周围神经纤维和神经元的功能活动。除了神经系统功能以外, NGF 是公认的具有多种生物学效应的细胞因子。本文主要就 NGF 与其受体在心血管系统中发挥作用等方面进行综述。

1 NGF的结构

除了神经细胞以外, 体内多种细胞均可产生 NGF, 包括上皮细胞、成纤维细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、肝细胞和免疫类细胞等。血管细胞和心

肌细胞则通过自分泌的形式产生和分泌 NGF 并发挥其在心血管系统中的功能。NGF 基因转录生成 NGF mRNA, mRNA 翻译后先合成 NGF 的前体蛋白。NGF 是一种高度同源性的保守糖蛋白分子, 由 3 个亚基 (α 、 β 、 γ) 以 2 个 α 亚基、1 个 β 亚基、2 个 γ 亚基以非共价键结合形成, 其中还包含 2 个锌原子, 以增加复合物的稳定性^[3]。 α -NGF 亚基不具有生物学活性; β -NGF 是由 118 个氨基酸组成的单链通过非共价键结合形成的二聚体, 具有神经生长因子的生物学活性; 而 γ -NGF 是一种高度特异性的活性蛋白酶, 具有酯酶活性, 能够将无活性的 NGF 前体转化到其成熟形式^[4]。

收稿日期: 2016-10-06; 修回日期: 2016-11-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(81571095)

*通信作者: E-mail: 783844207@qq.com

2 NGF的受体

NGF 通过与细胞膜表面受体结合而发挥作用, 根据 NGF 表面糖蛋白与细胞膜上凝集素结合能力的不同, 其受体可被分为高亲和力受体 TrkA 和低亲和力受体 p75NTR。TrkA 受体是结合配基后缓慢释放的具有酪氨酸激酶活性的高亲和力跨膜糖蛋白; p75NTR 是结合配基后快速释放的低亲和力的单链跨膜糖蛋白^[5]。NGF 对靶细胞的作用取决于这两种受体在靶细胞表面上的分布比率^[6]。TrkA 受体与 NGF 结合能够促进神经突起的生长和存活。p75NTR 受体生物学功能变化很大, 取决于受体表达的细胞环境。当 TrkA 与 p75NTR 共表达时, p75NTR 能够增加 TrkA 受体对 NGF 的结合力, 从而促进神经突起的生长和存活; 但是, 如果 NGF 仅与 p75NTR 结合, 则会诱导细胞凋亡^[7-8]。

2.1 TrkA

TrkA 受体存在于心血管系统的血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和心肌细胞, 是原癌基因编码的酪氨酸蛋白激酶家族成员 (有 A、B、C 等 3 个亚型), 不同的神经营养因子 (neurotrophins, NT) 被认为优先结合特定的 Trk 受体: NGF 与 TrkA 结合, 脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 和 NT-4/5 与 TrkB 结合, NT-3 和 TrkC 结合。然而, NT-3 也可以结合受体 TrkA 和 TrkB^[9]。TrkA 是 NGF 的特异性高亲和力受体, 为其功能性受体, NGF 只有与 TrkA 结合才能发挥其大多数生物学功能。TrkA 的分子组成可以分为 3 个部分: 细胞外结构域、跨膜结构域和胞内区^[10]。细胞外结构域由两个半胱氨酸集群和两个免疫球蛋白样 C2 型结构域 (Ig-C2) 构成, 具有识别并结合 NGF 的功能; 跨膜区和近膜结构域则负责信号的转导和活化; 胞内区具有酪氨酸激酶活性以及结合 src 同源结构域和 PLC- γ 1 的位点。胞内区是 TrkA 的催化部位, 也是 TrkA 发挥作用的关键部位。NGF 与 TrkA 受体结合主要是通过免疫球蛋白 C2 结构域, 通过跨膜结构域的帮助, 在胞内酪氨酸激酶的磷酸化作用下启动并介导下游信号转导通路^[11]。

2.2 p75NTR

p75NTR 在心血管系统中的表达不像 TrkA 广泛, 正常小鼠和基础培养条件下培养的血管平滑肌细胞 (VSMC) 或者内皮细胞 (endothelial cell, EC) 基本不表达 p75NTR^[12]。只有在病理条件下, 如局部缺血、动脉粥样硬化的 VSMC 或者 EC 和血管周围

的间质细胞才会表达 p75NTR。健康或缺血的心肌细胞中是否表达 p75NTR 还没有报道。p75NTR 被确定为 NGF 的第一个受体, 属于肿瘤坏死因子 (TNF) 受体超家族的成员, 具有与 TNF- α 55 受体完全相似的整体结构, 却不具备与 TNF- α 结合的能力。p75NTR 的分子组成也可以分为 3 个部分: 细胞外结构域、跨膜结构域和胞内区^[13]。细胞外结构域包含 4 个富含半胱氨酸的重复序列; 跨膜结构域由丝氨酸和苏氨酸组成的 22 个氨基酸单链构成, 与 p75NTR 的磷酸化有关; 胞内区富含碱性氨基酸, 已被鉴定为无催化活性。p75NTR 必须以单体形式存在, 才能引发其促凋亡效应, 而二聚体或多聚体就会完全抑制 p75NTR 诱导的凋亡^[14]。2 分子 NGF 与 1 分子 p75NTR 的细胞外结构域结合形成一种复杂的三聚体配体-受体复合物。p75NTR 和 NGF 之间的相互作用会导致 NGF 的构象变化, 这可以防止 p75NTR 二聚体的形成。

3 神经生长因子与心血管系统的关系

3.1 神经生长因子对胚胎期心血管发育中的作用

发育中的心脏和血管均有 NGF 及其受体的表达。NGF 缺乏会降低胎鼠心脏内皮细胞之间的连接, 并进而导致心室壁出血和心肌收缩力下降^[15]。NGF 能够与心肌产生的物质共同作用, 促进神经元与靶细胞间的接触, 以及突触囊泡内容物生长锥的扩展。实验发现, 心肌在发育过程中, 突触囊泡内容物密度沿着交感神经纤维的方向增加, 而这一过程受 NGF 的调节^[16]。交感神经元与心肌靶细胞间的交互作用调节着突触的形成, 提示 NGF 通过增加交感神经元与心肌靶细胞间的联系从而调节前联合的发育^[17]。在 p75NTR 缺陷小鼠心外膜区域, 血管密度显著降低, 内皮细胞中凋亡细胞显著增加^[18]。

3.2 神经生长因子对成熟期心血管系统的作用

3.2.1 神经生长因子对心肌的影响

NGF 为心肌细胞自分泌的促心肌细胞存活因子^[19]。当用针对 NGF 的中和抗体处理心肌细胞时, 心肌细胞发生凋亡。此外, 无论是缺氧/富氧 (H/R) 还是高浓度血管紧张素 II 培养条件下, 心肌均出现 NGF 表达增强, 这两种情况均诱导心肌细胞凋亡。因为这样的条件下, NGF/TrkA 受体信号被抑制, 细胞凋亡显著增加, 从而更证实了 NGF 具有抗凋亡作用。NGF 促进心肌细胞存活的信号, 包括 Akt 磷酸化、Akt 的核/胞质穿梭和叉头转录因子 Foxo-3a 和 Foxo-1 的激活^[20]。Akt 具有多重作用, 既能

作用于下游产物, 包括 B 细胞淋巴瘤 bcl-2 家族成员 BAD 和糖原合成酶激酶 -3, 起到促进心肌细胞生存和生长的作用, 又能对抗心肌细胞凋亡^[21]。心脏内环境的稳态受交感神经系统和副交感神经系统动态平衡的影响, 而心率则依赖于心脏交感神经突触传递的强度^[22]。将大鼠心肌和颈上神经节交感神经元共同培养, 研究 NGF 对交感神经元和心肌之间突触传递的作用, 证实应用 NGF 后, 突触传递作用出现显著的、可逆的增强, 并且培养基中 NGF 的浓度还影响交感神经元与其心肌靶细胞间突触传递的水平、突触结合的强度和数目^[23]。NGF 通过 TrkA 维持交感神经元的存活, 并且迅速调节交感神经元和心肌间的突触传递, 在交感神经元与心脏的连接中起着至关重要的作用^[24]。NGF 能够促进心肌细胞生长, 维持正常心功能, 是心功能的调节器。

3.2.2 神经生长因子对血管的影响

一个复杂的成熟血管系统的发育需要内皮细胞 (EC) 和平滑肌细胞的增殖和迁移, 它们相互作用形成毛细血管、小动脉、小静脉、动脉和静脉的复杂网络。人脐静脉血管内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 和猪主动脉 EC 中均有 NGF mRNA 和其受体 TrkA、p75NTR 的表达^[25]。实验发现, NGF 是一种自分泌促血管生成因子, NGF 与其受体 TrkA 在局部缺血区表达上调, 并且能够促进局部缺血区新的毛细血管生长。事实上, 通过 NGF 的抑制性抗体能够阻断肢体肌肉缺血部位内源性 NGF 引发的血管生成, 而补充外源性 NGF, 肢体肌肉缺血部位毛细血管和小动脉能够自发形成, 并加速血流恢复^[26]。这说明内源性和外源性 NGF 均具有强烈的血管生成作用。EC 的增殖、存活和迁移都是血管生成过程中必不可少的。NGF 通过 TrkA 激活血管内皮细胞生长因子 VEGF-A, 介导促进 EC 在体外和体内的生存^[27]。NGF 对 EC 具有趋化作用, 能够诱导人类和猪主动脉 EC 的迁移。NGF 对猪主动脉 EC 的趋化作用是由 PI3K / Akt 和细胞外信号调节激酶 Erk 信号通路同时激活介导的^[28]。NGF 并不刺激血管平滑肌细胞增殖, 但它对人主动脉平滑肌细胞是一种有效的趋化剂。NGF 诱导的血管平滑肌细胞迁移也是由 PI3K 和 Akt 介导的, NGF 与 TrkA 受体结合, 通过 Shc / MAPK 途径, 诱导大鼠主动脉血管平滑肌细胞金属蛋白酶 (MMP-9) 的表达, 而 MMP-9 有利于血管平滑肌细胞迁移和侵袭^[29]。

4 NGF与心血管系统病变的关系

4.1 NGF对心肌缺血与再灌注损伤的影响

NGF 可促进血管生成和心肌细胞的生存。具体来说, NGF 能够提高心肌梗塞大鼠的心肌细胞的存活率, 促进新血管形成, 改善心肌血流量和心脏功能。心肌在急性缺血后能迅速产生 NGF, 促进梗塞心肌的 c-kit 磷酸化过程, 对缺血 / 再灌注损伤的缺血心肌起到保护作用^[30]。心肌急性缺血造成心脏交感神经和迷走神经短暂性功能障碍, 并持续至再灌注。这种“神经顿抑”具有重要的临床意义, 因为它可能造成局部的代谢失调, 而这又可引起室性快速心律失常^[31]。心肌缺血和再灌注的很短时间内, 内源性 NGF 即能发挥神经保护作用, 预防神经顿抑, 因为用抗 NGF 抗体中和内源性 NGF 后, 缺血后的心交感神经即出现功能障碍。当冠状动脉阻塞 15 min 和再灌注后予以外源性 NGF, 也能充分保护心交感神经免受损伤。外源性 NGF 或冠状动脉闭塞时释放的内源性 NGF 通过与其受体 TrkA 结合并逆行转运到神经轴突, 从而降低神经顿抑的发生^[32-33]。

4.2 NGF与冠状动脉粥样硬化的关系

冠状动脉粥样硬化大鼠的 NGF、TrkA 和 TrkB 的表达水平显著升高, 而且这种高水平一直持续到血管新生内膜形成。NGF 通过 TrkA 促进血管平滑肌细胞的迁移, 是动脉粥样硬化发生的重要因素, 与 p75NTR 结合则刺激血管平滑肌细胞的凋亡^[34]。在血管平滑肌细胞中, NGF 与 TrkA 受体结合, 通过 Shc / MAPK 途径, 诱导大鼠主动脉血管平滑肌细胞金属蛋白酶 (MMP-9) 的表达, 而 MMP-9 不仅有利于血管平滑肌细胞迁移和侵袭, 并且在预防基底膜变厚和机械性损伤后快速激活方面具有突出的活性^[35]。

4.3 NGF与充血性心力衰竭的关系

全球大约有 1/3 的充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF) 病例是由心肌梗塞造成的, 闭塞的冠状动脉和急性心肌缺血导致心肌细胞和血管内皮细胞逐步凋亡, 心肌细胞和血管的损伤则导致心肌进一步的纤维化, 使心肌肥厚性增大, 左心室 (LV) 肥厚并逐步发展为心室重构, 进而出现心功能障碍和 CHF^[36-37]。实验发现, 阻滞 NGF 和其受体结合能够加速心肌细胞和内皮细胞凋亡, 这也许可以解释敲除 NGF 基因的心肌梗塞大鼠 14 d 后出现 LV 功能受损和 LV 肥厚^[38]。实验表明, NGF 能够诱导幼年斑马鱼心脏衰竭的动物模型中心肌细胞增殖、

再生和修复^[39]。NGF能够通过基于心肌细胞增殖,而不是由抗细胞凋亡机制的再生程序来减缓心衰的进展。NGF增强心肌细胞增殖,这可能在心脏再生中起重要作用^[40]。心衰时,心肌NGF、TrkA和NGF mRNA、TrkA mRNA均降低,并且这种变化与心脏儿茶酚胺和酪氨酸羟化酶的降低有关^[41]。心衰时心脏交感神经递质的减少与去甲肾上腺素(NE)介导的NGF和TrkA减少有关^[42]。心衰患者则可能会由于NGF的减少而导致剩余心肌的再生能力减弱。NGF可能会为心肌细胞增殖、再生,防止心脏衰竭的发展提供一个更有利的环境。

5 小结

综上所述,NGF是心脏产生的神经营养因子,与其受体结合,除了能够促进心肌细胞生长、新血管形成、改善心肌血流量和心脏功能以外,对交感神经元的存活和分化也起关键作用。在动脉粥样硬化、心肌缺血与CHF等疾病的发生与进展中,NGF也发挥着重要的心血管保护功能。在心肌梗死后,NGF表达的升高可能对受损的心肌和血管发挥重要的保护功能,有利于愈合过程,但也有可能导致交感神经末梢芽生,这可能导致继发心律失常、心室重构,乃至CHF^[43]。NGF尽管具有治疗潜力,却不是一个理想的治疗心梗的首选药物。但鉴于其对心血管系统重要的保护功能,通过适当的给药控制心肌梗死后NGF的含量可能会带来多效性的好处^[44]。因此,对NGF及其受体的研究将为心血管病的临床诊断、治疗以及预后评价提供帮助。

[参 考 文 献]

- [1] Levi-Montalcini R, Hamburger V. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J Exp Zool*, 1951, 116: 321-61
- [2] Aloe L, Rocco ML, Balzamino BO, et al. Nerve growth factor: a focus on neuroscience and therapy. *Curr Neuropharmacol*, 2015, 13: 294-303
- [3] Caporali A, Emanuela C. Cardiovascular actions of neurotrophins. *Physiol Rev*, 2009, 89: 279-308
- [4] Sofroniew MV, Howe CL, Mobley WC. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24: 1217-81
- [5] Matusica D, Skeldal S, Sykes AM, et al. An intracellular domain fragment of the p75 neurotrophin receptor (p75NTR) enhances tropomyosin receptor kinase A (TrkA) receptor function. *J Biol Chem*, 2013, 288: 11144-54
- [6] Micera A, Lambiase A, Stampacchiacchiere B. et al. Nerve growth factor and tissue repair remodeling: TrkA(NGFR) and p75(NTR), two receptors one fate. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2007, 18: 245-56
- [7] Casey N, Petrie, Laura J, et al. Overexpression of nerve growth factor by murine smooth muscle cells: role of the p75 neurotrophin receptor on sympathetic and sensory sprouting. *J Comp Neurol*, 2013, 521: 2621-43
- [8] Makkerh JP, Ceni C, Auld DS, et al. p75 neurotrophin receptor reduces ligand-induced Trk receptor ubiquitination and delays Trk receptor internalization and degradation. *EMBO Rep*, 2005, 6: 936-41
- [9] Strohmaier C, Carter BD, Urfer R, et al. A splice variant of the neurotrophin receptor trkB with increased specificity for brain-derived neurotrophic factor. *EMBO J*, 1996, 15: 3332-37
- [10] Gargano N, Levi A, Alema S. Modulation of nerve growth factor internalization by direct interaction between p75 and TrkA receptors. *J Neurosci Res*, 1997, 50: 1-12
- [11] Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, 2000, 103: 211-25
- [12] Urban D, Lorenz J, Meyborg H, et al. Proprotein convertase furin enhances survival and migration of vascular smooth muscle cells via processing of pro-nerve growth factor. *J Biochem*, 2013, 153: 197-207
- [13] Vicario A, Kisiswa L, Tann JY. et al. Neuron-type-specific signaling by the p75NTR death receptor is regulated by differential proteolytic cleavage. *J Cell Sci*, 2015, 128: 1507-17
- [14] Xu G, He J, Guo H, et al. Activin A prevents neuron-like PC12 cell apoptosis after oxygen-glucose deprivation. *Neural Regen Res*, 2013, 8: 1016-24
- [15] Nam J, Onitsuka I, Hatch J, et al. Coronary veins determine the pattern of sympathetic innervation in the developing heart. *Development*, 2013, 140: 1475-85
- [16] Lockhart ST, Mead JN, Pisano JM, et al. Nerve growth factor collaborates with myocyte-derived factors to promote development of presynaptic sites in cultured sympathetic neurons. *J Neurobiol*, 2000, 42: 460-76
- [17] Manca A, Capsoni S, Di Luzio A, et al. Nerve growth factor regulates axial rotation during early stages of chick embryo development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 2009-14
- [18] Caporali A, Pani E, Horrevoets AJ, et al. Neurotrophin p75 receptor (p75NTR) triggers endothelial cell apoptosis and inhibits angiogenesis: implications for diabetes-induced impaired neovascularization in ischemic limb muscles. *Circ Res*, 2008, 103: e15-26
- [19] Naruse K. Nerve growth factor: does this have the potential to become a miraculous treatment for diabetic heart? *J Diabet Invest*, 2012, 3: 233-4
- [20] Caporali A, Sala-Newby GB, Meloni M, et al. Identification of the prosurvival activity of nerve growth factor on cardiac myocytes. *Cell Death Differ*, 2008, 15: 299-311
- [21] Sussman MA, Völkers M, Fischer K, et al. Myocardial AKT: the omnipresent nexus. *Physiol Rev*, 2011, 91: 1023-70
- [22] Mias C, Coatrieux C, Denis C, et al. Cardiac fibroblasts

- regulate sympathetic nerve sprouting and neurocardiac synapse stability. *PLoS One*, 2013, 8: e79068
- [23] Hasan W. Autonomic cardiac innervation: development and adult plasticity. *Organogenesis*, 2013, 9: 176-93
- [24] Lockhart ST, Mead JN, Pisano JM, et al. Nerve growth factor collaborates with myocyte-derived factors to promote development of presynaptic sites in cultured sympathetic neurons. *J Neurobiol*, 2000, 42: 460-76
- [25] Rahbek UL, Dissing S, Thomassen C, et al. Nerve growth factor activates aorta endothelial cells causing PI3K/Akt- and ERK-dependent migration. *Pflügers Arch*, 2005, 450: 355-61
- [26] Emanuelli C, Salis MB, Pinna A, et al. Nerve growth factor promotes angiogenesis and arteriogenesis in ischemic hind limbs. *Circulation*, 2002, 106: 2257-62
- [27] Graiani G, Emanuelli C, Desortes E, et al. Nerve growth factor promotes reparative angiogenesis and inhibits endothelial apoptosis in cutaneous wounds of type 1 diabetic mice. *Diabetologia*, 2004, 47: 1047-54
- [28] Wang WX, Hu XY, Xie XJ, et al. Nerve growth factor induces cord formation of mesenchymal stem cell by promoting proliferation and activating the PI3K/Akt signaling pathway. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32: 1483-90
- [29] Meloni M, Cesselli D, Caporali A, et al. Cardiac nerve growth factor overexpression induces bone marrow-derived progenitor cells mobilization and homing to the infarcted heart. *Mol Ther*, 2015, 23: 1854-66
- [30] Meloni M, Caporali A, Graiani G, et al. Nerve growth factor promotes cardiac repair following myocardial infarction. *Circ Res*, 2010, 106: 1275-84
- [31] Strande JL, Routhu KV, Lecht S, et al. Nerve growth factor reduces myocardial ischemia/reperfusion injury in rat hearts. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2013, 24: 81-4
- [32] Li CY, Li YG. Cardiac sympathetic nerve sprouting and susceptibility to ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Cardiol Res Pract*, 2015, 2015: 698368
- [33] Malfatto G, Rosen TS, Steinberg SF, et al. Sympathetic neural modulation of cardiac impulse initiation and repolarization in the newborn rat. *Circ Res*, 1990, 6: 427-37
- [34] Kraemer R. Reduced apoptosis and increased lesion development in the flow-restricted carotid artery of p75(NTR)-null mutant mice. *Circ Res*, 2002, 91: 494-500
- [35] Ly K, Régent A, Molina E, et al. Neurotrophins are expressed in giant cell arteritis lesions and may contribute to vascular remodeling. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16: 487
- [36] Reddy K, Khaliq A, Henning RJ. Recent advances in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction. *World J Cardiol*, 2015, 7: 243-76
- [37] Huttin O, Petit MA, Bozec E, et al. Assessment of left ventricular ejection fraction calculation on long-axis views from cardiac magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Medicine: Baltimore*, 2015, 94: e1856
- [38] Hu H, Xuan Y, Wang Y, et al. Targeted NGF siRNA delivery attenuates sympathetic nerve sprouting and deteriorates cardiac dysfunction in rats with myocardial infarction. *PLoS One*, 2014, 9: e95106
- [39] Kikuchi K, Holdway JE, Werdich AA, et al. Primary contribution to zebrafish heart regeneration by *gata4*⁺ cardiomyocytes. *Nature*, 2010, 464: 601-5
- [40] Lam NT, Currie PD, Lieschke GJ, et al. Nerve growth factor stimulates cardiac regeneration via cardiomyocyte proliferation in experimental heart failure. *PLoS One*, 2012, 7: e53210
- [41] Singh S, Sayers S, Walter JS, et al. Hypertrophy of neurons within cardiac ganglia in human, canine, and rat heart failure: the potential role of nerve growth factor. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2: e000210
- [42] Hasan W, Smith PG. Decreased adrenoceptor stimulation in heart failure rats reduces NGF expression by cardiac parasympathetic neurons. *Auton Neurosci*, 2014, 181: 13-20
- [43] Hu HS, Xuan YL, Xue M, et al. Semaphorin 3A attenuates cardiac autonomic disorders and reduces inducible ventricular arrhythmias in rats with experimental myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16: 16
- [44] Wernli G, Hasan W, Bhattacharjee A, et al. Macrophage depletion suppresses sympathetic hyperinnervation following myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104: 681-93