

内皮祖细胞与经皮冠状动脉介入治疗术后 再内皮化治疗研究进展

宋筱筱 综述; 傅国胜 审校

(浙江大学医学院附属第二医院心内科, 浙江省杭州市 310009)

[关键词] 内科学; 内皮祖细胞; 经皮冠状动脉介入治疗; 再内皮化治疗; 再狭窄防治; 抑制新生内膜增生; 应用策略

[摘要] 经皮冠状动脉介入治疗术后再狭窄的高发病率制约了该技术的发展, 再内皮化、促进愈合(而不是阻止愈合)的方法似为防止再狭窄的最为天然的途径。内皮祖细胞是近年来发现的一类能增殖并分化成血管内皮细胞的前体细胞, 参与成体血管发生和损伤后血管内皮修复, 在促进经皮冠状动脉成形术后受损血管内膜的早期内皮化, 抑制新生内膜过度增生, 防止再狭窄中有望得到良好应用。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

血管内皮细胞的损伤是经皮冠状动脉成形术后(percutaneous coronary intervention, PCI) 首发及核心的损伤, 是再狭窄的重要成因。尽早使受损血管重新内皮化, 恢复内皮功能, 维持血管内环境稳态, 进而抑制炎症反应与血管平滑肌的异常增生, 是防止 PCI 术后再狭窄的有效手段。内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC) 是近年来发现的一类能增殖并分化成血管内皮细胞的前体细胞, 参与成体血管发生和损伤后血管内皮修复, 有望在 PCI 术后再内皮化治疗, 防止再狭窄的发生中起到重要作用。本文将就 EPC 与 PCI 术后再内皮化研究进展做一综述。

1 内皮祖细胞

1.1 内皮祖细胞的定义

干细胞是一类具有永生的自我更新能力的细胞。祖细胞是指在干细胞和终末分化子细胞之间的中间细胞群, 其特征为有限的扩增能力和分化潜能。内皮祖细胞是能增殖并分化为血管内皮细胞, 但尚未表达成熟血管内皮细胞表型, 也未形成血管的前体细胞。该 EPC 的概念实际上包含了一组从成血—血管干细胞至处于向内皮细胞分化成熟各个阶段的细胞的总和。

1.2 内皮祖细胞的起源与分类

1.2.1 成血—血管干细胞与内皮祖细胞 推测胚胎期可能存在成血—血管干细胞, 由它分化成为造血干细胞与成血管细胞, 成血管细胞分化形成内皮细胞(endothelial cells,

EC)。研究发现成体骨髓及外周血中存在与成血管细胞功能相当的细胞, 这类细胞及其后裔便被认为是 EPC。更为传统的学说认为鉴于 EPC 与造血干细胞表达共同的表面抗原(CD34⁺, CD133⁺), EPC 可能直接起源于成体造血干细胞。

1.2.2 骨髓间充质干细胞与内皮祖细胞 Oswald 等^[1]发现骨髓间充质干细胞能分化形成成熟 EC。Kuznetsov 等^[2]的研究表明在特定情况下, 间充质干细胞可动员至外周血作为 EPC 分化成为 EC。Kinnaird 等^[3]发现间充质干细胞还能分泌一系列细胞因子, 以旁分泌的形式促进 EC 与血管形成。

1.2.3 髓系细胞来源的内皮祖细胞 髓系细胞由造血干细胞分化而来, 不同阶段的髓系细胞在一定的条件下可横向分化为内皮细胞。Urbich 等^[4]发现体外培养 CD14⁺/CD34⁺ 髓系单核细胞在特定环境中能分化形成具内皮特点的细胞, 在体内整合至血管形成处。在人外周血中, 具有横向分化能力的 CD14⁺ 细胞占了体外贴壁培养的 EPC 细胞的绝大部分。Ingram 等^[5]研究表明此类 EPC 较造血干细胞来源的 CD34⁺ EPC 增殖能力弱, 分泌细胞因子的作用强。有研究认为 CD34⁺ EPC 也可通过旁分泌的作用促进 CD14⁺ 髓系来源 EPC 的进一步分化。

1.2.4 定植于组织的干细胞来源的内皮祖细胞 Beltrami 等^[6]发现定植于心脏的 c-kit⁺ 干细胞能分化为内皮细胞系。至于此类细胞是暂时定植于心脏的骨髓造血干细胞, 还是胚胎组织残留, 尚不明确。成体细胞在特殊的环境下体现了极大的可塑性, EC 还可以从其他组织细胞的干细胞或成熟细胞横向分化而来, Planat-Benard 等^[7]发现脂肪系细胞在某些情况下可发育形成内皮系细胞。

根据 EPC 的增殖与克隆潜力将其分为高增生潜力的内皮克隆形成细胞与低增生潜力的内皮克隆形成细胞。Hur 等^[8]根据在体外成血管过程中所起作用的不同, 将其分为早期 EPC 与晚期 EPC。早期 EPC 分泌更多的成血管因子, 在体外培养时存活 4 周左右; 晚期 EPC 更倾向于形成有功能的成熟 EC, 生存期可达三个月。至今的研究都未能证实是否存

[收稿日期] 2005-03-03 [修回日期] 2006-01-19

[基金项目] 浙江省科学技术基金(2004C33045); 卫生部国际交流中心默沙东科研基金及浙江大学第二医院科研重点发展基金资助

[作者简介] 宋筱筱, 硕士研究生, 研究方向为冠心病的诊断与治疗, 联系电话 13968021267, E-mail 为 songxiaoxiao103@yahoo.com.cn。傅国胜, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心血管介入治疗研究。

在专职的能定向分化为 EC 的 EPC, 还是在有组织损伤的情况下通过诱导使原始的成血—血管细胞分化或其他细胞系的干/祖细胞横向分化成为 EPC。EPC 表面表达多种特异性的表面抗原, 目前认为 CD133 与 CD34 是比较特异的表面抗原, 有助于分离与鉴定。EPC 的来源、分化、表面抗原的改变见图 1。

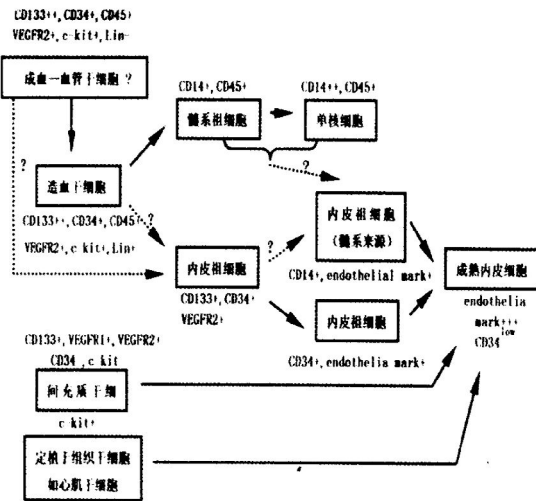


图 1. 内皮祖细胞的来源与分化, 表面抗原的变化

2 经皮冠状动脉介入术后再内皮化—再狭窄防治的新靶点

2.1 内皮损伤与经皮冠状动脉介入术后再狭窄

血管内皮提供了有效的屏障使平滑肌细胞 (smooth muscle cells, SMC) 免受循环生长促进因子的影响; 同时内皮细胞本身又能根据血管环境合成 SMCs 生长促进因子或抑制因子: 成熟或完整的血管趋于分泌抑制因子; 而内皮损伤时则分泌促进因子。PCI 术后局部内皮的功能受损^[9], 内皮凋亡、剥脱; 受损的 EC 与局部形成的血小板、血栓释放趋化因子, 使炎症细胞聚集, 各细胞表面的黏附分子及配体表达上调; 炎症反应级联放大, 引起 SMC 的迁移、增殖, 细胞外基质合成增多, 血管功能发生改变; 新生内膜形成, 术后再狭窄发生。EC 损伤是新生内膜形成的始动与中心环节。实验证实新生内膜增生程度与内皮剥脱范围成正比; SMC 及新生内膜异常增生的情况往往存在于损伤后没有内皮化或内皮化延迟的区域^[10]。促进早期内皮化, 改善内皮功能, 较之单纯使用细胞毒药物抑制新生内膜增生更符合人体生理过程。同时支架作为异物对血管内膜有持续刺激, 通过加速内皮化支架表面也得到自体内皮覆盖, 异物刺激所致的持续炎症反应也能得到控制。

2.2 血管损伤后内皮祖细胞介导的再内皮化机制

传统观念认为受损内皮再生依赖于周围成熟 EC 的迁移与分裂增殖。近来发现, 外周血中存有内皮前体细胞, 即 EPC。许多动物和人体实验证明^[11-15]: EPC 的动员有助于再内皮化而抑制新生内膜形成。George 等^[16]的实验表明支架植入术后内皮化延迟、再狭窄发生与 EPC 数量功能有一定

相关性。现推测 EPC 在各种机制的调节下进行着相应的命运选择: 保持在静息状态, 不进入细胞循环周期; ④凋亡; ④进入细胞循环周期, 进行繁殖、自我更新; 移行趋化到受损局部, 在血管生长的原位分化为成熟 EC。EPC 参与再内皮化是个极其复杂的过程, 需要大量因子和信号的整合。EPC 或其前体细胞大部分定植于骨髓, 在健康成体中, 外周血基础 EPC 值是很低的 (每毫升血仅有数千个)。细胞因子介导的信号转导通路 (Ptdins3K-Akt-eNOS-NO- MMP-9-sKitL) 促进 EPC 动员至外周血, 成为循环 EPC。在 E 钙粘素、整合素和 E 选择素等因子的作用下 EPC 在受损局部黏附整合。EPC 的增殖可能贯穿整个动员、迁移和黏附过程, 从增殖状态转化到分化状态是细胞内部表达调控与外部环境共同作用的结果, EPC 一旦进入分化过程中, 其干细胞增殖特性便逐渐丧失, 但 EPC 是如何完成向 EC 的最终分化尚不清楚。此外还发现 EPC 以旁分泌与自分泌的形式释放促血管生成细胞因子与生长因子、血管活性物质作用于邻近 EC 与自身^[8, 17]。动物实验表明, 由 EPC 形成的 EC 在功能上与正常 EC 是等同的^[18]。

内皮细胞 (EC) 和 EPC 共同参与了再内皮化过程, 并通过两者间特殊的信号传导途径相互影响, 实验表明, 正常 EC 分泌的一氧化氮有助于 EPC 的动员、归巢、增殖; 受损 EC 分泌的凋亡小体促进 EPC 区域化、增殖与定向分化^[19]; Li 等^[20]发现: 与 EC 共培养有助于 EPC 增殖特性的维持。同样, EPC 分泌的细胞因子也能促进 EC 迁移增殖和功能改善^[17]。

3 内皮祖细胞在经皮冠状动脉介入术后再内皮化治疗中的应用策略

研究者们试用多种不同方案, 包括药物调控, 组织工程、基因和干细胞治疗, 甚至操作方法的改进以期限制内皮损伤, 补充内皮产物、加速内皮细胞再生, 以减少新生内膜增厚。促进愈合 (而不是阻止愈合) 过程的方法似为防止再狭窄的最为天然的途径^[21]。EPC 在再内皮化治疗中的应用策略包括: 从基因、蛋白和细胞水平调控 EPC 储备, 促进其定向趋化、增生繁殖, 增加局部黏附能力, 在受损局部增加 EPC 数量; 促进 EPC 向 EC 最终分化, 促进内皮功能的改善, 维持血管正常内环境^[22]; 以 EPC 作为载体的基因靶向治疗。

3.1 增加受损局部内皮祖细胞数量并促进其嵌合

3.1.1 细胞因子或生长因子的作用 参于 EPC 动员的细胞因子有基质细胞衍生因子 1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1)、粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、胎盘生长因子、血管紧张素 iv、转化生长因子 (transforming growth factors, TGF) 和血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factors, PDGF) 等, SDF-1 和 VEGF165 动员 EPC 至外周血的作用比较强。同时这两种因子与白细胞介素 8 和整合素有促进 EPC 趋化的作用。Powell 等^[23]发现用 G-CSF 10 μg/(kg·d) 治疗 5 d 后, CD34⁺/CD133⁺ 细胞, CD133⁺/VEGFR-2⁺ 细胞均有显著增加, CD133⁺ 细胞表面趋

化因子受体 CXCR4 表达较对照也有了显著的增加。Kalka 等^[24]发现经 VEGF165 基因转导治疗的病人, 9 周后动员的 EPC 数量较对照有了明显的增加。Hiasa 等^[25]在动物实验中发现 SDF-1 α 基因转导治疗促进了小鼠外周血 EPC 的动员。

3.1.2 激素的应用 Bahlmann 等^[26]发现用重组促红细胞生成素治疗后的病人外周血 EPC 的数量, 增生能力都有了显著的提高。文献^[27]报道, 在卵巢切除的小鼠中, 其外周血及骨髓中 EPC 数量较对照组有明显的减少, 这种现象经雌激素替代治疗后是可逆转的。在因需体外受精而进行雌激素治疗的妇女中, 外周血 EPC 的数量较未服药时有显著的上升。研究认为雌激素的这种作用与其抑制 caspase-8 通路, 抑制 EPC 凋亡有关。也有认为雌激素加速内皮化的作用是通过加速内皮性一氧化氮合成酶依赖的骨髓 EPC 的动员、抗凋亡、迁移、增殖、整合作用实现的。

3.1.3 药物增加内皮祖细胞的动员与趋化 他汀类是近年研究较多的一个药物, Llevadot 在小鼠骨髓移植实验中发现他汀类有力地促进了骨髓 EPC 的动员与增生。这一功能可能源于其对骨髓造血干细胞的动员与通过调节细胞周期蛋白抑制 EPC 的衰老的双重作用^[28]。在稳定性心绞痛患者当中, 他汀类与 VEGF 转基因治疗所致的循环 EPC 数量增加的效果是相当的; 此外他汀类还上调了整合素的表达, 提高 EPC 在受损血管表面的黏附能力。Walter 等^[11]在 525 例回顾性病例对照研究中发现支架植入术后他汀类治疗组的病人再狭窄的发生率与对照组是有显著的差异的 (25.4% 比 38%, $P < 0.005$), 多元回归分析发现有否他汀类治疗是术后再狭窄独立的预测因子。但 Bunch 等^[29]在 2 902 例前瞻性病例对照研究中发现, 他汀类药物不能预防支架植入术后 6 个月后临床再狭窄 (即需再次血管成形术或冠状动脉搭桥术治疗)。Bae 等^[30]在 205 例巢式病例对照研究中发现小剂量的阿托伐他汀有减少 PCI 术后再次狭窄发生的趋势。

3.1.4 内皮祖细胞移植 基于 EPC 的细胞移植优点在于:

EPC 体外培养时通过传代, 可大大增加 EPC 的数量。④体外培养有助于提高 EPC 的纯度。⑤体外扩增或纯化的 EPC 输入血管进行移植较体内动员的 EPC 趋化嵌入率高 (7% ~ 20% 比 2%)^[4, 31]。Gulati 等^[12]研究了一个兔子球囊损伤动脉模型, 体外培养的单核细胞输入球囊损伤部位能促进再内皮化, 促进内皮依赖的血管舒张反应, 4 周后与对照组相比新生内膜的增生程度减轻 55% ($P < 0.05$)。Werner 等^[13]在鼠动脉损伤模型上发现了静脉内输注 EPC 仅聚集在受损部位, 促进了再内皮化和抑制了新生内膜增生。Shirota 等^[32]将从犬外周血中分离到的 EPC, 在体外进行扩增, 种植于支架上, 大部分细胞在支架扩张后仍能在支架上, 将支架植入血管中膜组织模型后, 经过 7 天的培养, 从支架上迁移过来的 EPC 繁殖并覆盖了血管中膜组织的内膜表面。

3.1.5 体内内皮祖细胞自动种植支架 加拿大多伦多 St. Michael 医院研究小组发明了一种能使支架植入节段的血管快速内皮化的体内自动种植支架, 其原理是利用支架上固定的抗 CD34 抗体来捕捉循环 EPC, 保证了血流剪切力对其定向分化的刺激作用。动物实验中将包被支架植入猪的冠

状动脉, 48 h 后, 支架被一层光滑的呈铺路石样内皮细胞覆盖, VEGF-2 染色阳性, 28 天后, 抗体包被支架植入处的新生内膜增生明显轻于裸支架植入对照组。名为 HEALING-FIM 该生物工程支架的临床实验已结束, 16 位植入该支架的病人当中, 九个月的主要复合心血管和脑血管事件的发生率为 6.3%, 六个月后复查冠造提示平均晚期管腔丢失为 0.63 ± 0.52 mm, 血管内超声提示支架内阻塞百分比为 $27.2\% \pm 20.9\%$ 。该临床研究认可了此支架的安全性和可行性^[33]。

3.2 促进受损局部内皮祖细胞分化成熟及内皮功能恢复

将内皮祖细胞作为靶细胞, 通过局部给药的方式促进 EPC 的分化成熟, 促进 EC 功能的恢复。目前局部给药的载体多为支架与球囊。血管内皮生长因子 (VEGF) 除了前述的动员 EPC 作用以外, 其对 EPC 分化、EC 繁殖、血管及内皮的保护作用也十分重要。体外实验证实 VEGF 能促进成人 EPC 分化成为成熟 EC, 且这种作用成剂量依赖性^[34]。Walter 等^[14]在最近的随机对照双盲动物实验中, 将 phVEGF2 质粒包被的支架植入大鼠髂动脉中, 再内皮化所需时间明显缩短, 内膜增生程度减轻。最近有研究发现细胞外基质纤维结合素对促进 EPC 的定向分化与 VEGF 有协同作用。TGF- β , PDGF-CC 对 EPC 的分化的作用与 VEGF 相同。但 VEGF 也有可能作为有效的有丝分裂原促进平滑肌细胞的分裂增殖迁移。他汀类在 EPC 定向分化过程中所起的作用不明。但其类似有丝分裂原对 EC 增殖的影响比较明确。有关促进 EPC 向 EC 定向分化成熟的药物和细胞因子还有待于进一步研究以明确。

3.3 内皮祖细胞作为载体的基因治疗

在体外对 EPC 进行基因修饰, 改善其功能, 使其表达特殊的治疗分子、生物活性物质后输入病损局部在再内皮化同时对血管损伤后的病理生理反应进行调节。Chio 等^[35]将催化失活的肝糖合酶激酶 3 β 基因导入 EPC, 该基因的抑制将导致 VEGF 和白细胞介素 8 生成增多, 从而促进 EPC 的存活、生长、繁殖。Murasawa 等^[36]提出了将端粒酶逆转录酶转导入 EPC, 同样达到了很好的效果。Daniel 等^[37]认为 EPC 可以作为抗凝血基因的有效载体。Kong 等^[15]将 EPC 在体外扩增后用含有内皮性一氧化氮合成酶基因的逆转录病毒转染该细胞, 抑制了内膜增生, 并有血管保护作用。

4 展望

目前关于何种细胞才是真正的内皮祖细胞仍有诸多争议, 因为研究发现, 成熟的其他组织细胞在一定条件下也能去分化后再定向分化为成熟 EC, 与细胞内部调控机制同等或更重要的是外部环境的诱导机制, 因而, 所要关注的不仅仅是何种细胞是 EPC, 同样重要的是研究促使细胞定向分化的信号传导机制, 以期优化前体细胞向 EC 定向分化的体内外环境。此外, 鉴于冠心病患者往往都是老年人, 他们的 EPC 储备量偏少, 其增殖能力不强, 对药物的动员反应不佳, 再内皮化治疗方案在人体内能否取得在动物实验中同样的效果, 有待于进一步证实。但是以 EPC 为基础的再内皮化治疗方案在防止 PCI 术后再狭窄的研究中还是有着美好的

前景的。

[参考文献]

- [1] Oswald J, Boxberger S, Jorgensen B, Feldmann S, Ehninger G, Bornhauser M, et al. Mesenchymal stem cells can be differentiated into endothelial cells in vitro [J]. *Stem Cell*, 2004, **22** (3): 377-384
- [2] Kuznetsov SA, Mankani MH, Gronthos S, Satomura K, Bianco P, Robey PG. Circulating skeletal stem cells [J]. *J Cell Biol*, 2001, **153** (5): 1 133-140
- [3] Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, et al. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms [J]. *Circulation*, 2004, **109** (12): 1 543-549
- [4] Urbich C, Heeschen C, Aicher A, Dernbach E, Zeiher AM, Dimmeler S. Relevance of monocytic features for neovascularization capacity of circulating endothelial progenitor cells [J]. *Circulation*, 2003, **108** (20): 2 511-516
- [5] Ingram DA, Mead LE, Tanaka H, Meade V, Fenoglio A, Mortell K, et al. Identification of a novel hierarchy of endothelial progenitor cells utilizing human peripheral and umbilical cord blood [J]. *Blood*, 2004, **104** (9): 2 752-760
- [6] Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration [J]. *Cell*, 2003, **114** (6): 763-776
- [7] Planat-Benard V, Silvestre JS, Cousin B, Andre M, Nibbelink M, Tamarat R, et al. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives [J]. *Circulation*, 2004, **109** (5): 656-663
- [8] Hur J, Yoon CH, Kim HS, Choi JH, Kang HJ, Hwang KK, et al. Characterization of two types of endothelial progenitor cells and their different contributions to neovascularogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24** (2): 288-293
- [9] 杨丽峰, 吕吉元, 贾永平. 经皮冠状动脉介入治疗对急性冠状动脉综合征患者内皮功能的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (4): 487-490
- [10] Kipshidze N, Dangas G, Tzapenko M, Moses J, Leon MB, Kutryk M, et al. Role of the endothelium in modulating neointimal formation: vasculoprotective approaches to attenuate restenosis after percutaneous coronary interventions [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, **44** (4): 733-739
- [11] Walter DH, Schachinger V, Elsner M, Mach S, Auer-Schwelk W, Zeiher AM. Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation [J]. *Am J Cardiol*, 2000, **85** (8): 962-968
- [12] Gulati R, Jevremovic D, Peterson TE, Chatterjee S, Shah V, Vile RG, et al. Diverse origin and function of cells with endothelial phenotype obtained from adult human blood [J]. *Circ Res*, 2003, **93** (11): 1 023-025
- [13] Werner N, Junk S, Laufs U, Link A, Walenta K, Bohm M, et al. Intravenous transfusion of endothelial progenitor cells reduces neointima formation after vascular injury [J]. *Circ Res*, 2003, **93** (2): e17-24
- [14] Walter DH, Cejna M, Diaz-Sandoval L, Willis S, Kirkwood L, Stratford PW, et al. Local gene transfer of phVEGF-2 plasmid by gene-eluting stents: an alternative strategy for inhibition of restenosis [J]. *Circulation*, 2004, **110** (1): 36-45
- [15] Kong D, Melo LG, Mangi AA, Zhang L, Lopez-Illasaca M, Perrella MA, et al. Enhanced inhibition of neointimal hyperplasia by genetically engineered endothelial progenitor cells [J]. *Circulation*, 2004, **109** (14): 1 769-775
- [16] George J, Herz I, Goldstein E, Abashidze S, Deutch V, Finkelstein A, et al. Number and adhesive properties of circulating endothelial progenitor cells in patients with in-stent restenosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (12): e57-e60
- [17] Urbich C, Aicher A, Heeschen C, Dernbach E, Hofmann WK, Zeiher AM, et al. Soluble factors released by endothelial progenitor cells promote migration of endothelial cells and cardiac resident progenitor cells [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, **39** (5): 733-742
- [18] Kaushal S, Amiel GE, Guleserian KJ, Shapira OM, Perry T, Sutherland FW, et al. Functional small-diameter neovessels created using endothelial progenitor cells expanded ex vivo [J]. *Nat Med*, 2001, **7** (9): 1 035-040
- [19] Hristov M, Erl W, Linder S, Weber PC. Apoptotic bodies from endothelial cells enhance the number and initiate the differentiation of human endothelial progenitor cells in vitro [J]. *Blood*, 2004, **104** (9): 2 761-766
- [20] Li W, Johnson SA, Shelley WC, Yoder MC. Hematopoietic stem cell repopulating ability can be maintained in vitro by some primary endothelial cells [J]. *Exp Hematol*, 2004, **32** (12): 1 226-237
- [21] Costs MA, Simon DI. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents [J]. *Circulation*, 2005, **111** (17): 2 257-273
- [22] 崔斌, 黄岚. 内皮祖细胞的生物学特性及在缺血性疾病中的应用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (4): 526-528
- [23] Powell TM, Paul JD, Hill JM, Thompson M, Benjamin M, Rodrigo M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes functional endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **5** (2): 296-301
- [24] Kalka C, Tehrani H, Laudenberg B, Vale PR, Isner JM, Asahara T, et al. VEGF gene transfer mobilizes endothelial progenitor cells in patients with inoperable coronary disease [J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, **70** (3): 829-834
- [25] Hiasa K, Ishibashi M, Ohtani K, Inoue S, Zhao Q, Kitamoto S, et al. Gene transfer of stromal cell-derived factor-1 alpha enhances ischemic vasculogenesis and angiogenesis via vascular endothelial growth factor/endothelial nitric oxide synthase-related pathway: next-generation chemokine therapy for therapeutic neovascularization [J]. *Circulation*, 2004, **109** (20): 2 454-461
- [26] Bahlmann FH, De Groot K, Spandau JM, Landry AL, Hertel B, Duckert T, et al. Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells [J]. *Blood*, 2004, **103** (3): 921-926
- [27] Strehlow K, Werner N, Beweiler J, Link A, Dimagl U, Priller J, et al. Estrogen increases bone marrow-derived endothelial progenitor cell production and diminishes neointima formation [J]. *Circulation*, 2003, **107** (24): 3 059-065
- [28] Assmus B, Urbich C, Aicher A, Hofmann WK, Haendeler J, Rossig L, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce senescence and increase proliferation of endothelial progenitor cells via regulation of cell cycle regulatory genes [J]. *Circ Res*, 2003, **92** (9): 1 049-055
- [29] Bunch TJ, Muhlestein JB, Anderson JL, Home BD, Bair TL, Jackson JD, et al. Effects of statins on six-month survival and clinical restenosis frequency after coronary stent deployment [J]. *Am J Cardiol*, 2002, **90** (3): 299-302
- [30] Bae JH, Bassenge E, Kim KY, Synn YC, Park KR, Schwenmer M. Effects of low-dose atorvastatin on vascular responses in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2004, **9** (3): 185-192
- [31] Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, Urbich C, Ihling C, Technau-Ihling K, et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells [J]. *Nat Med*, 2003, **9** (11): 1 370-376
- [32] Shirota T, Yasui H, Shimokawa H, Matsuda T. Fabrication of endothelial progenitor cell (EPC)-seeded intravascular stent devices and in vitro endothelialization on hybrid vascular tissue [J]. *Biomaterials*, 2003, **24** (13): 2 295-302
- [33] Aoki J, Serruys PW, van Beusekom H, Ong AT, McFadden EP, Sianos G, et al. Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy endothelial accelerated lining inhibits neointimal growth first in man) registry [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, **45** (10): 1 574-579
- [34] Fons P, Herauld JP, Delesque N, Tuyaret J, Bono F, Herbert JM. VEGF-R2 and neuropilin 1 are involved in VEGF-A-induced differentiation of human bone marrow progenitor cells [J]. *J Cell Physiol*, 2004, **200** (3): 351-359
- [35] Choi JH, Hur J, Yoon CH, Kim JH, Lee CS, Youn SW, et al. Augmentation of therapeutic angiogenesis using genetically modified human endothelial progenitor cells with altered glycogen synthase kinase-3beta activity [J]. *J Biol Chem*, 2004, **279** (47): 49 430-438
- [36] Murasawa S, Llevadot J, Silver M, Isner JM, Losordo DW, Asahara T. Constitutive human telomerase reverse transcriptase expression enhances regenerative properties of endothelial progenitor cells [J]. *Circulation*, 2002, **106** (9): 1 133-139
- [37] Griesse DP, Achatz S, Batzlsperger CA, Strauch UG, Grumbeck B, Weil J, et al. Vascular gene delivery of anticoagulants by transplantation of retrovirally-transduced endothelial progenitor cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2003, **58** (2): 469-477

(此文编辑 胡必利)