

内皮祖细胞与动脉粥样硬化关系的研究进展

王红综述, 黄岚审校

(第三军医大学新桥医院全军心血管病研究所, 重庆市 400037)

[关键词] 病理学与病理生理学; 内皮祖细胞; 动脉粥样硬化

[摘要] 内皮祖细胞能够增殖、分化, 是具有再生能力的前体细胞。内皮祖细胞作用于动脉粥样硬化病理过程。本文从内皮祖细胞水平的变化与动脉粥样斑块形成之间的关系及与临床综合征的联系作一综述, 从另一个侧面揭示动脉粥样硬化的发生发展机制, 并探讨内皮祖细胞作为动脉粥样硬化性疾病新的临床预测指标的潜力。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

动脉粥样硬化是炎症等多种因素综合作用的结果, 近年来发现, 外周循环中存在并代表内源性内皮再生能力的内皮祖细胞(Endothelial progenitor cells, EPC)也参与了动脉内皮损伤修复, 明显影响动脉粥样硬化的进程。

1 概述

动脉内皮损害是动脉粥样斑块形成的重要始动因素, 而血管内皮具有自我修复的能力, 且在年轻、健康个体局部再内皮化完全, 在衰老、合并高胆固醇、高血压或高血糖等个体, 则内皮修复缺陷, 可促使巨噬细胞聚集, 炎症反应发生, 导致局部斑块形成。研究证实, 血管内皮修复除了损伤周围局部内皮细胞的参与外, 来自循环血液的 EPC 也在其中起到重要作用。经绿色荧光蛋白反应阳性骨髓的嵌合体动物进行的研究显示, EPC 对内皮修复起关键性作用, 而 EPC 耗竭致使再内皮化障碍^[1]。再内皮化过程包括受刺激因子的作用, EPC 从骨髓动员、迁移至外周循环形成细胞团, 定向归巢至内皮损伤部位, 主动修复内皮, 但最终有多少 EPC 到达受损内皮尚无理想的评价方法。除此之外, EPC 还可整合到血管内皮中, 形成新生血管。血流急剧减少是新生血管发生的重要因素, 新生血管的形成与否对局部缺血范围有明显影响。组织缺血获得再灌注这一过程中, EPC 在机体自身调节、维持血管内环境稳定方面起到重要作用。EPC 水平反应血管健康状况, 同时 EPC 具备正常功能也是内皮自身稳定所必须的。

2 内皮祖细胞与动脉粥样硬化进程及临床事件的关系

目前, 评价心血管疾病危险性的临床指标包括 C 反应蛋

白、颈动脉内膜中膜厚度等, 其中颈动脉增厚程度与其血管重塑有关, 故可作为探查无临床症状者是否存在早期动脉粥样硬化的一个实用有效的方法。动脉粥样硬化为全身性的病理反应, 对所有主要血管床影响程度相似, 因此, 由小血管供应的组织缺血症状发生要早。研究显示, 与传统危险因素相比, EPC 明显减少与早发动脉粥样硬化关系密切^[2], 可能与 EPC 数量的降低直接影响内皮组织修复能力有关。EPC 水平越低, 动脉粥样硬化斑块越严重、越弥漫, 循环 EPC 减少是判断冠状动脉疾病患者病情严重性的独立危险因素^[3]。在无症状的个体, EPC 减少程度与大动脉粥样硬化严重程度相关^[4]。2 型糖尿病者 EPC 水平越低, 其颈动脉斑块负荷越重, 下肢闭塞性动脉硬化临床表现越明显^[5]。同时, 也有研究发现, 动脉粥样硬化的发生与 EPC 数目减少关系并不明显, 而主要是其功能异常有关^[6]。提示循环 EPC 与动脉粥样硬化之间存在密切关联。

稳定型心绞痛及下肢跛行的病理过程多表现为斑块粥样进行性生长, 血管腔逐渐变窄, 致使靶器官血流减少, 如存在侧枝循环则能降低组织缺血程度。研究证实 EPC 水平与冠状动脉侧枝循环指数相关^[7], 故在需要侧枝循环供应的情况下, EPC 呈现出其重要功能, 即 EPC 少, 侧枝循环形成不充分, 对缺血组织的代偿性血液供应不足, 即使经过再血管化治疗, 但在 EPC 水平低下的个体主要心血管事件发生率仍偏高。因此, 循环 EPC 减少可导致内皮功能降低以及侧枝循环形成不良, 加剧早期动脉粥样硬化的发生, 影响晚期临床症状及心脏事件。斑块出血、破裂、血栓形成、血管阻塞是动脉粥样硬化病理过程中严重并发症。动物实验证实组织缺血可上调多种生长因子及细胞因子水平, 如血管内皮生长因子、基质细胞衍生因子 1 等, 并通过一氧化氮合酶及基质金属蛋白酶 9 等^[8]刺激骨髓中 EPC 释放。EPC 特征性的归巢是损伤局部产生的细胞因子和 EPC 表面特异性受体相互作用的结果^[9]。EPC 迁移能力增强可限制损伤程度及范围^[10]。心肌梗死、不稳定型心绞痛或血管受到直接损害后, 循环 EPC 水平会突然升高, 1~2 周回落至基础水平^[11, 12]。这种机体的自身调节能力可减轻组织损伤、促进早期内皮再生。急性心肌梗死后 EPC 动员程度是 1 年后心功能状况的

[收稿日期] 2008-03-11 [修回日期] 2008-05-20

[作者简介] 王红, 博士研究生, 副主任医师, 研究方向为冠心病防治, E-mail 为 wangh43@126.com。黄岚, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病介入治疗、血管内皮损伤及修复, E-mail 为 huanglan260@yahoo.com。

独立预测因素^[13]。但是否所有具有多个危险因素、早发动脉粥样硬化患者在急性事件后都能立即动员 EPC 尚不明确^[14]。EPC 调节能力反映内源性内皮再生能力,同时也从侧面体现动脉血管的健康状况。后肢缺损后的糖尿病鼠表现出完全丧失上调 EPC 的能力,但在血糖正常后该能力即得以恢复^[15]。这提示严格控制血糖在急性冠状动脉综合征中的重要意义。

3 以内皮祖细胞为干预途径的治疗效果评价

鉴于 EPC 与动脉粥样硬化之间存在的联系,有研究尝试用增加 EPC 的方法来预防急性事件的发生,其中包括一些针对各危险因素的治疗,除此以外,其他包括利用生长因子动员骨髓中的 EPC 迁移到外周循环的原理来治疗外周动脉性疾病,改进肢体循环^[16];心肌梗死患者也可从中获益,但效果有限^[17]。用刺激细胞集落因子动员 EPC,使外周血中的数量增加,这一方法应用在糖尿病并发闭塞性动脉粥样硬化性疾病患者中获得较理想结果^[18]。目前争论的焦点在于药物动员的 EPC 功能是否完整^[19]。已有一些关于细胞治疗的临床试验显示了自体 EPC 移植或其他富含血管祖细胞的细胞团用于治疗心脏及外周动脉粥样硬化性疾病的可行性。早期的 TOPCARE-AMI 试验是对急性心肌梗死患者进行自体骨髓细胞或 EPC 移植,发现 1 年后左心室射血分数增加、收缩末容积减小^[20]。另一项试验也有相似结果,接受骨髓细胞治疗的患者左心室射血分数明显高于对照组,尤其左心室射血分数较差的患者获益最大^[21]。同样,慢性缺血性心脏病进行骨髓细胞移植者较对照组相比左心室射血分数改善更明显^[22]。有明显肢体缺血症状的严重外周动脉粥样硬化性疾病细胞治疗效果更突出。TACI 研究在植入单核骨髓细胞后有多项指标得到改善,包括踝臂指数、经皮氧压,以及疼痛、溃疡面积、截肢手术等硬终点。除此之外,EPC 还可促进同种异体移植体内皮再生,减少新生内膜增生^[23]。EPC 治疗即使还存在一些争议,如 EPC 最佳来源及如何判断哪些患者具备良好适应证等,但大量研究结果仍支持自体 EPC 治疗对改变动脉粥样硬化进程有益。

4 内皮祖细胞在动脉粥样硬化疾病中的预测价值

研究显示,EPC 降低与冠心病危险因素相关并存,EPC 水平与心血管事件危险累积指数呈负相关,多重危险因素对降低 EPC 有协同作用^[24]。《新英格兰杂志》及《Circulation》在 2005 年先后发表了两项重要的研究结果,显示 EPC 对心血管事件的独立预测价值。其中,Werner 等^[25]在校正其他影响因素后证实,经冠状动脉造影明确冠状动脉疾病的患者,1 年内心血管事件发生率的增加与 EPC 降低程度一致。新近研究亦表明 EPC 是动脉粥样硬化性疾病的独立危险因素^[26]。多变量分析提示,独立于传统的冠心病危险因素,只有 EPC 数量是内皮损伤的预测因子,内皮功能与 EPC 数量明显相关^[27]。EPC 还被证实与遗传因素有关,对存在冠心病遗传危险因素的个体有预测血管损伤的作用^[28]。EPC 促

进内皮完整性及稳定性,反映内皮及血管再生能力及动脉粥样硬化斑块负荷,其变化与心血管疾病发生关系密切,不失为一个较好的预测心血管危险性新的生物标记物。

5 结语

尽管 EPC 与动脉粥样硬化之间存在良好相关性,但目前针对 EPC 研究的方法比较复杂且尚缺乏统一标准^[29],在临床实际应用中仍存在问题亟待解决。循环 EPC 定量一般采用流式细胞计量仪完成,确定 EPC 表型依靠幼稚型 CD34、CD36 抗原,以及内皮谱系标志物血管内皮生长因子受体 2(KDR)进行判定,并认为 CD34+ KDR+ 可靠性最高。EPC 的分离方法也各不相同,但所有分离的 EPC 均应满足一些关键标准,如自我更新能力、一氧化氮合酶表达、合成新生血管的能力^[30]。EPC 功能可通过体外实验方法来检测,即通过标准测定法进行增殖、集落形成、迁移,粘附到成熟内皮层,并嵌合到血管网中。EPC 数量及功能的改变均对动脉粥样硬化产生影响,并且两者通过相同的分子通路调节,关于 EPC 复杂的调节机制有待于深入研究及阐明。

[参考文献]

- [1] Fontaine V, Filipe C, Werner N, et al. Essential role of bone marrow fibroblast growth factor-2 in the effect of estradiol on reendothelialization and endothelial progenitor cell mobilization [J]. *Am J Pathol*, 2006, **169** (5): 1 855-862.
- [2] Foresta C, Caretta N, Lana A, et al. Circulating endothelial progenitor cells in subjects with erectile dysfunction [J]. *Int J Impot Res*, 2005, **17** (3): 288-290.
- [3] Kunz GA, Liang G, Cuculi F, et al. Circulating endothelial progenitor cells predict coronary artery disease severity [J]. *Am Heart J*, 2006, **152** (1): 190-195.
- [4] Chironi G, Walch L, Pernollet MG, et al. Decreased number of circulating CD34(+) KDR(+) cells in asymptomatic subjects with preclinical atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2007, **191** (1): 115-120.
- [5] Fadini GP, Sartore S, Albiero M, et al. Number and function of endothelial progenitor cells as a marker of severity for diabetic vasculopathy [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26** (9): 2 140-146.
- [6] Heeschen C, Lehmann R, Honold J, et al. Profoundly reduced neovascularization capacity of bone marrow mononuclear cells derived from patients with chronic ischemic heart disease [J]. *Circulation*, 2004, **109** (13): 1 615-622.
- [7] Lambiase PD, Edwards RJ, Anthopoulos P, et al. Circulating humoral factors and endothelial progenitor cells in patients with differing coronary collateral support [J]. *Circulation*, 2004, **109** (24): 2 986-992.
- [8] Iwakura A, Shastri S, Luedemann C, et al. Estradiol enhances recovery after myocardial infarction by augmenting incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells into sites of ischemia-induced neovascularization via endothelial nitric oxide synthase-mediated activation of matrix metalloproteinase-9 [J]. *Circulation*, 2006, **113** (12): 1 605-614.
- [9] Schober A, Karshovska E, Zernecke A, et al. SDF-1 α mediated tissue repair by stem cells: a promising tool in cardiovascular medicine [J]? *Trends Cardiovasc Med*, 2006, **16** (4): 103-108.
- [10] Jin DK, Shido K, Kopp HG, et al. Cytokine-mediated deployment of SDF-1 induces revascularization through recruitment of CXCR4+ hemangiocytes [J]. *Nat Med*, 2006, **12** (5): 557-567.
- [11] Leone AM, Rutella S, Bonanno G, et al. Endogenous G-CSF and CD34+ cell mobilization after acute myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2006, **111** (2): 202-208.
- [12] Banerjee S, Brilakis E, Zhang S, et al. Endothelial progenitor cell mobilization after percutaneous coronary intervention [J]. *Atherosclerosis*, 2006, **189** (1): 70-75.
- [13] Leone AM, Rutella S, Bonanno G, et al. Mobilization of bone marrow derived

- stem cells after myocardial infarction and left ventricular function [J]. *Eur Heart J*, 2005, **26** (12): 1 196-204.
- [14] Werner N, Nickenig G. Influence of cardiovascular risk factors on endothelial progenitor cells: limitations for therapy [J]? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26** (2): 257-266.
- [15] Fadini GP, Sartore S, Schiavon M, et al. Diabetes impairs progenitor cell mobilisation after hindlimb ischaemia reperfusion injury in rats [J]. *Diabetologia*, 2006, **49** (12): 3 075-084.
- [16] Arai M, Misao Y, Nagai H, et al. Granulocyte colony-stimulating factor: a noninvasive regeneration therapy for treating atherosclerotic peripheral artery disease [J]. *Circ J*, 2006, **70** (9): 1 093-098.
- [17] Engelmann MG, Theiss HD, Hennig-Theiss C, et al. Autologous bone marrow stem cell mobilization induced by granulocyte colony stimulating factor after sub-acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing late revascularization: final results from the G-CSF-STEMI (granulocyte colony-stimulating factor ST-segment elevation myocardial infarction) trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **48** (8): 1 712-721.
- [18] Huang P, Li S, Han M, et al. Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2005, **28** (9): 2 155-160.
- [19] Honold J, Lehmann R, Heeschen C, et al. Effects of granulocyte colony stimulating factor on functional activities of endothelial progenitor cells in patients with chronic ischemic heart disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26** (10): 2 238-243.
- [20] Schachinger V, Assmus B, Britten MB, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction final one-year results of the TOPCARE-AMI trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, **44** (8): 1 690-699.
- [21] Rosenzweig A. Cardiac cell therapy-mixed results from mixed cells [J]. *N Engl J Med*, 2006, **355** (12): 1 127-274.
- [22] Assmus B, Honold J, Schachinger V, et al. Transcatheter transplantation of progenitor cells after myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2006, **355** (12): 1 222-232.
- [23] Feng Y, Jacobs F, Varr-Craeyveld E, et al. Human apoA-I transfer attenuates transplant arteriosclerosis via enhanced incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, **28** (2): 278-283.
- [24] Imanishi T, Hano T, Nishio I. Angiotensin II accelerates endothelial progenitor cell senescence through induction of oxidative stress [J]. *J Hypertens*, 2005, **23** (1): 97-104.
- [25] Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes [J]. *N Engl J Med*, 2005, **353** (10): 999-1 007.
- [26] Hughes AD, Coady E, Raynor S, et al. Reduced endothelial progenitor cells in European and South Asian men with atherosclerosis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2007, **37** (1): 35-41.
- [27] Werner N, Wassmann S, Ahlers P, et al. Endothelial progenitor cells correlate with endothelial function in patients with coronary artery disease [J]. *Basic Res Cardiol*, 2007, **102** (6): 565-571.
- [28] Whittaker A, Moore JS, Vasar-Nicotera M, et al. Evidence for genetic regulation of endothelial progenitor cells and their role as biological markers of atherosclerotic susceptibility [J]. *Eur Heart J*, 2008, **29** (3): 332-338.
- [29] Leor J, Marber M. Endothelial progenitors. A new tower of Babel [J]? *J Am Coll Cardiol*, 2006, **48** (8): 1 588-590.
- [30] Schattman GC, Dunnwald M, Jiao C. Biology of bone marrow-derived endothelial cell precursors [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, **292** (1): H1-8.

(此文编辑 陈临溪, 文玉珊)