

[文章编号] 1007-3949(2008)16-10-0829-05

· 临床研究 ·

## 急性心肌梗死伴 2型糖尿病患者内皮祖细胞动员障碍

王 昆, 康丽娜, 王 涟, 宋 杰, 张静梅, 徐 标

(南京大学医学院附属鼓楼医院心内科, 江苏省南京市 210008)

[关键词] 内科学; 急性心肌梗死; 2型糖尿病; 内皮祖细胞; 动员

[摘要] 目的 观察急性心肌梗死伴 2型糖尿病患者血浆缺血相关因子血管内皮生长因子和基质细胞衍生因子水平, 骨髓内皮祖细胞动员是否存在障碍, 以及基质细胞衍生因子、血管内皮生长因子-内皮祖细胞动员通路是否存在异常。方法 采用密度梯度离心法分离外周血单个核细胞, 用流式细胞仪检测急性心肌梗死后不同时间点(1、3、5、7、14和 28天)外周血 CD45<sup>-</sup>/CD34<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup>早期内皮祖细胞数量。酶联免疫吸附法检测血浆中血管内皮生长因子、基质细胞衍生因子以及高敏 C 反应蛋白的浓度。结果 急性心肌梗死伴 2型糖尿病患者外周血内皮祖细胞动员高峰(第 7天)较急性心肌梗死非糖尿病患者(第 5天)延迟且显著减少 [(140±48)/10<sup>6</sup>比(246±100)/10<sup>6</sup>,  $P < 0.05$ ]。糖尿病组血浆血管内皮生长因子(第 5天: 277±95 ng/L 比 168±35 ng/L,  $P < 0.05$ )、基质细胞衍生因子(第 5天: 3 835±402 ng/L 比 3 287±384 ng/L,  $P < 0.05$ )以及高敏 C 反应蛋白(第 3天: 55.55±14.88 mg/L 比 36.92±14.83 mg/L,  $P < 0.05$ )在高峰点的水平显著高于非糖尿病组。结论 糖尿病患者心肌梗死后组织缺血程度较重, 但组织缺血后基质细胞衍生因子、血管内皮生长因子-内皮祖细胞动员通路存在障碍, 这可能是糖尿病患者缺血后血管新生功能障碍, 发生急性心肌梗死后预后较差的原因之一。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Impaired Mobilization of Bone-Derived Endothelial Progenitor Cells in Patients of Acute Myocardial Infarction with Type 2 Diabetics

WANG Kun, KANG LiNa, WANG Lian, SONG Jie, ZHANG JingMei, and XU Biao

(Department of Cardiology, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China)

[KEY WORDS] Acute Myocardial Infarction; Type 2 Diabetes Mellitus; Endothelial Progenitor Cells; Mobilization

[ABSTRACT] **Aim** To observe the level of plasma vascular endothelial growth factor (VEGF), stromal cell-derived factor-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ), whether mobilization of endothelial progenitor cells (EPC) is impaired in patients of acute myocardial infarction (AMI) with type 2 diabetics and the pathway of SDF-1 $\alpha$ , VEGF-EPC is abnormal. **Methods** Circulating CD45<sup>-</sup>/CD34<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> early EPC count in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were quantified by flow cytometric analysis on day 1, 3, 5, 7, 14, 28 after AMI. Plasma VEGF, SDF-1 $\alpha$  and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level were measured at the above time points as those at EPC number counts with a standardized ELISA kit. **Results** In non-diabetic patients, circulating EPC count increased after AMI with the highest peak at day 5 following which EPC count gradually returned to baseline. In patients with type 2 diabetes, the highest peak was delayed (day 7 vs day 5), and the magnitude of EPC mobilization was decreased as compared with non-diabetic subjects [highest EPC count (140±48)/10<sup>6</sup> vs (246±100)/10<sup>6</sup>,  $P < 0.05$ ]. Plasma VEGF [day 5: 277±95 ng/L vs 168±35 ng/L,  $P < 0.05$ ], SDF-1 $\alpha$  [day 5: 3 835±402 ng/L vs 3 287±384 ng/L,  $P < 0.05$ ] and hs-CRP [day 3: 55.55±14.88 mg/L vs 36.92±14.83 mg/L,  $P < 0.05$ ] were significantly higher in AMI patients with diabetics than those without diabetics.

**Conclusion** Tissue ischemia is more serious and ischemia-induced bone marrow-derived EPC mobilization is impaired in AMI patients with type 2 diabetics and such impairment is likely due to impaired SDF-1 $\alpha$ , VEGF-EPC mobilization pathway. This abnormal SDF-1 $\alpha$ , VEGF-EPC mobilization pathway possibly contributes to the poor collateralization observed in diabetic patients in response to vascular occlusive disease.

自从 1997年 Asahara 等人发现内皮祖细胞 (en-

dothelial progenitor cells, EPC) 具有新生血管的能力后<sup>[1]</sup>, 越来越多的证据显示从骨髓动员至外周循环的 EPC 能够特异性地归巢到缺血组织, 参与缺血组织新生血管的形成, 继而改善缺血组织的血供, 恢复或者部分恢复缺血组织的功能。现已明确, 在组织缺血缺氧状态下, 缺氧诱导因子 (hypoxic inducible factor, HIF) 表达增加<sup>[2]</sup>, 引起一系列缺氧反应蛋白

[收稿日期] 2008-09-01 [修回日期] 2008-10-09

[基金项目] 国家自然科学基金 (30170370) 和江苏省自然科学基金 (BK2004083)

[作者简介] 王昆, 硕士, 研究方向为糖尿病血管并发症机制, E-mail 为 Kingwang726@163.com。康丽娜, 博士, 研究方向为糖尿病血管并发症机制, E-mail 为 amy0001@163.com。通讯作者徐标, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为糖尿病血管并发症机制, E-mail 为 xubiao@medmail.com.cn。

水平增高,其中基质细胞衍生因子 1 $\alpha$  (stromal cell-derived factor-1 $\alpha$ , SDF-1 $\alpha$ )和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)是最重要的缺氧反应蛋白。虽然急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI)后 EPC动员情况目前已有文献报道<sup>[3,4]</sup>,且糖尿病时 EPC数量减少<sup>[5,6]</sup>,但糖尿病发生心肌梗死时血管新生障碍是否和 AMI时 EPC动员减少有关以及动员障碍机制目前无相关文献报道。本研究通过测定 AMI患者外周血不同时间点 EPC的数量来观察 EPC动员情况在 AMI伴有糖尿病和非糖尿病患者中是否有区别以及这种区别可能的机制,进而进一步阐明糖尿病缺血情况下血管新生障碍的机制。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

选取 2006年~2007年在本院心内科诊断为 AMI的患者 22例,按是否有 2型糖尿病将其分为 AMI伴 2型糖尿病组(简称糖尿病组)和 AMI非糖尿病组(简称非糖尿病组),均未接受急诊经皮冠状动脉介入治疗。AMI入选标准包括:持续性胸痛  $\geq 30$  min; ④心电图 ST段至少相邻两个肢体导联抬高  $\geq 0.1$  mV 或者相邻两个胸导联抬高  $\geq 0.2$  mV; ④心肌酶谱的动态演变。排除标准包括:严重肝肾功能不全; ④高尿酸血症; ④肿瘤以及其他消耗性疾病; 造血系统疾病; 感染未控制; 其他部位梗死,如脑梗死和肺梗死等。

### 1.2 外周血单核细胞的提取及外周血内皮祖细胞的检测

采取 AMI患者入院后不同时间点(1、3、5、7、14和 28天)外周静脉血各 1 mL(EDTA 抗凝); 1 500 r/min离心 5 min,分离血浆,收集血浆放置 -70℃冰箱,待用于 ELISA 法检测 VEGF(R & D)、SDF-1 $\alpha$  (R & D)以及高敏 C反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) (Dade Behring Inc); 用人淋巴细胞分离液 (LTS1077 Signa-Aldrich)、密度梯度离心法 (3 000 r/min  $\times$  15 min)分离单个核细胞。提取单个核细胞,用 500  $\mu$ L 生理盐水洗涤单核细胞两次。500  $\mu$ L 生理盐水重悬,吸取 100  $\mu$ L。加入 EPC 特异性抗体 FITC-CD34 (BD biosciences)、PE-CD133 (Miltenyi Biotec)及 Pe-Cy5.5-CD45 (Burlingame)各 5  $\mu$ L 和 APC-KDR (R & D) 10  $\mu$ L,孵育 40 min。加入红细胞裂解液 (Biolend) 1 mL。洗涤细胞,500  $\mu$ L 重悬,调整细胞浓度为  $1 \times 10^{10}$  /L。流式细胞仪

(BD FACSCantoIM)检测 CD45<sup>low+</sup> /CD34<sup>+</sup> /CD133<sup>+</sup> /KDR<sup>+</sup> 细胞数,以  $10^6$  计数。

### 1.3 血浆血管内皮生长因子、基质细胞衍生因子 1 $\alpha$ 和高敏 C 反应蛋白检测

血浆 VEGF 和 SDF-1 $\alpha$  采用 ELISA 法检测,主要步骤如下:将样品、标准品、试剂准备好后,加入 100  $\mu$ L 稀释剂 RD1W (VEGF)或 RD1-55 (SDF-1 $\alpha$ ),再加入 100  $\mu$ L 标准品、样品孵育 2 h 后,用洗液洗板 5 次,每次 2 min,加 200  $\mu$ L 结合物,孵育 2 h,洗板 (同前),加 200  $\mu$ L 酶解物,避光孵育 25 min (SDF-1 $\alpha$  检测为 30 min),加入 50  $\mu$ L 终止液,酶标仪上读数 (矫正波长 570 nm,天津天美国际贸易有限公司)。绘制标准曲线,根据标准曲线计算血浆 VEGF 或 SDF-1 $\alpha$  浓度。血浆 hs-CRP 检测在标本收齐后采用 ELISA 法由本院生物化学室协助完成。

### 1.4 统计学分析

所有数值以  $\bar{x} \pm s$  表示。组内比较采用单因素方差分析,组间比较用独立样本的  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用 SPSS13.0 统计软件分析。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基本情况

两组患者在心血管危险因素(两组无一例心血管疾病家庭史)、药物治疗(两组入院前均未使用而入院后均使用了他汀类和血管紧张素转化酶抑制剂)、入院后检测的血脂以及心肌梗死后(平均 10 天)心脏彩超左心房直径 (left atrium diameter, LAD)、左心室舒张期末内径 (left ventricle diastole diameter, LVDd)和射血分数 (ejection fraction, EF)等方面差异均无显著性,糖尿病组空腹血糖水平以及糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)较非糖尿病组显著升高(表 1)。

### 2.2 急性心肌梗死后不同时间点外周血内皮祖细胞数量变化

两组 EPC 数量在 AMI 后 24 h 差异就存在显著性,糖尿病组显著低于非糖尿病组 [(95  $\pm$  46)  $10^6$  比 (130  $\pm$  69)  $10^6$ ,  $P < 0.05$ ],提示可能基础状态下糖尿病组 EPC 数量就少于非糖尿病组;并且糖尿病组 EPC 动员高峰 [第 7 天: (140  $\pm$  48)  $10^6$ ]较非糖尿病组 [第 5 天: (246  $\pm$  100)  $10^6$ ]延迟且显著较少 ( $P < 0.05$ ),提示 AMI 后糖尿病患者 EPC 动员障碍 (图 1 和图 2)。

表 1 两组基线资料对比

基线资料	非糖尿病组 (n=11)	糖尿病组 (n=11)	P
男女(例)	8/3	5/6	0.50
年龄(岁)	68 ± 12	67 ± 9	0.55
高血压(例)	8(73%)	9(82%)	0.34
吸烟(例)	5(46%)	1(9%)	0.07
高脂血症(例)	2(18%)	3(27%)	0.17
HbA1c	5.7% ± 0.3%	8.0% ± 2.0%	0.003
空腹血糖 (mmol/L)	5.29 ± 0.28	8.51 ± 3.64	0.03
胆固醇 (mmol/L)	4.31 ± 0.82	4.71 ± 0.76	0.63
低密度脂蛋白 (mmol/L)	2.36 ± 0.51	2.40 ± 0.71	0.88
LAD (cm)	4.08 ± 0.36	4.01 ± 0.52	0.96
LVDd (cm)	5.58 ± 0.75	5.25 ± 0.53	0.71
EF	51% ± 12%	51% ± 8%	0.56

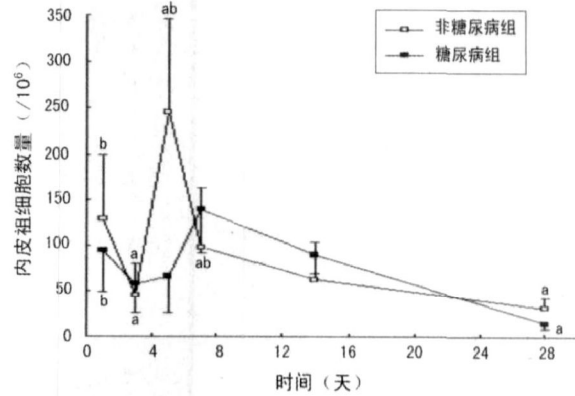


图 1 不同时间点外周血 CD45<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> / CD34<sup>+</sup> / CD133<sup>+</sup> / KDR<sup>+</sup> 内皮祖细胞数量变化 (n=11) a为 P<0.05 与本组第 1 天比; b为 P<0.05 与非糖尿病组第 1 天比; c为 P<0.05 与非糖尿病组第 5 天比。

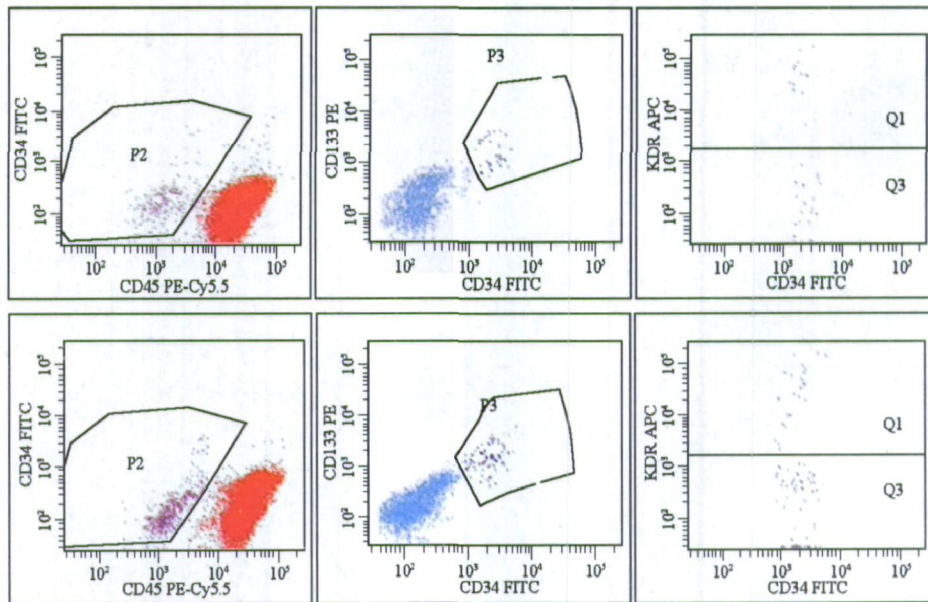


图 2 糖尿病组(上图)与非糖尿病组(下图)内皮祖细胞动员高峰点流式细胞仪检测图

### 2.3 急性心肌梗死后血浆血管内皮生长因子浓度变化

AMI后,两组血浆 VEGF 浓度在第 3 天伴随着 EPC 向缺血组织归巢出现一低谷,随后又迅速增加,两组均在 AMI 后第 5 天达高峰,但是糖尿病组 EPC 动员高峰(第 7 天)却在 VEGF 达高峰之后,提示糖尿病 EPC 动员障碍;糖尿病组 VEGF 浓度在第 5 天 (277 ± 95 ng/L 比 168 ± 35 ng/L, P < 0.05) 和第 7 天 (182 ± 51 ng/L 比 108 ± 56 ng/L, P < 0.05) 均显著高于非糖尿病组,提示可能 VEGF-EPC 动员的后续通路出现了异常(图 3)。

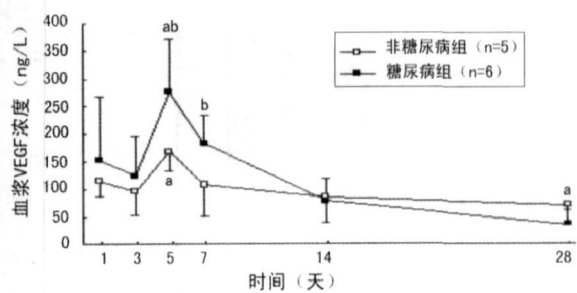


图 3 血浆血管内皮生长因子浓度变化 a为 P<0.05 与本组第 1 天比; b为 P<0.05 与非糖尿病组同时间点比。

## 2.4 急性心肌梗死后基质细胞衍生因子 1 $\alpha$ 浓度变化

AMI后, SDF-1 $\alpha$ 在两组中均迅速增高, 都在心肌梗死后第 5 天达高峰, 此后渐降低并持续至少 28 天; 糖尿病组 SDF-1 $\alpha$  在第 5 天显著高于非糖尿病组 ( $3835 \pm 402$  ng/L 比  $3287 \pm 384$  ng/L,  $P < 0.05$ , 图 4)。

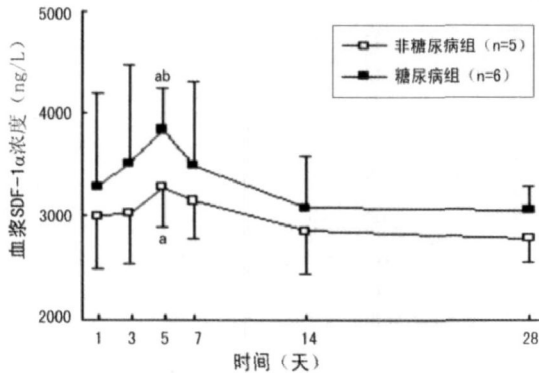


图 4 基质细胞衍生因子 1 $\alpha$  浓度变化 a为  $P < 0.05$  与本组第 1 天比; b为  $P < 0.05$  与非糖尿病组同时时间点比。

## 2.5 急性心肌梗死后血浆高敏 C 反应蛋白浓度的变化

AMI后炎症因子 hs-CRP在两组中也迅速增高, 都在第 3 天达高峰, 之后渐降至正常。糖尿病组第 1 天 hs-CRP 浓度显著高于非糖尿病组 ( $31.43 \pm 17.92$  mg/L 比  $18.65 \pm 8.59$  mg/L,  $P < 0.05$ ), 提示糖尿病时炎症反应较重; 糖尿病组 hs-CRP 浓度在高峰点显著高于非糖尿病组 ( $55.55 \pm 14.88$  mg/L 比  $36.92 \pm 14.83$  mg/L,  $P < 0.05$ , 图 5)。

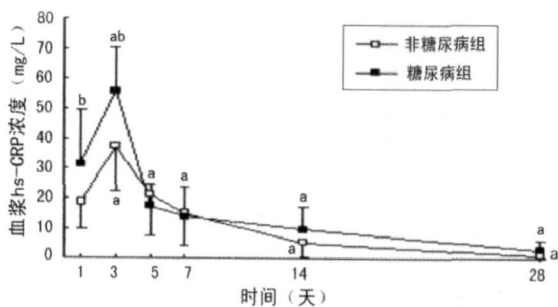


图 5 血浆高敏 C 反应蛋白浓度变化 ( $n = 11$ ) a为  $P < 0.05$  与本组第 1 天比; b为  $P < 0.05$  与非糖尿病组同时时间点比。

## 3 讨论

本研究我们发现 AMI后血浆 VEGF 和 SDF-1 $\alpha$  浓度明显升高, 同时外周血 EPC 数量明显增加, 提示缺血诱导的 EPC 动员及 SDF-1 $\alpha$  和 VEGF-EPC 通

路激活。

本研究我们观察到 AMI伴 2 型糖尿病患者的外周血 EPC 动员高峰较 AMI非糖尿病患者延迟且明显降低, 这可以解释糖尿病患者为何在发生组织缺血后新生血管和侧枝循环形成减少, 但这种动员障碍的机制究竟是缺氧反应蛋白如 VEGF 的释放减少还是 VEGF-EPC 通路激活障碍目前仍不清楚。本研究中我们还观察到, AMI伴 2 型糖尿病患者在发病后外周血 EPC 动员高峰较 AMI非糖尿病患者延迟且明显减少, 但糖尿病组 VEGF 浓度反而显著高于非糖尿病组, 提示可能糖尿病患者 VEGF 后 EPC 动员的后续通路出现了异常。但这种异常的机制至今仍不完全清楚。Sasso 等<sup>[7]</sup> 在慢性冠状动脉疾病伴糖尿病患者中的一项研究发现, VEGF 表达增加但 VEGF 受体表达水平以及随后的信号转导是下调的。最近一项关于饮食诱导的 2 型糖尿病小鼠研究中也证实 VEGF 受体/配体反应的改变能够解释 2 型糖尿病小鼠的血管新生障碍<sup>[8]</sup>。另一种可能的解释是糖尿病患者骨髓 EPC 的释放或动员障碍或糖尿病患者骨髓对 VEGF 反应的下调, 当 VEGF 浓度增高后, 骨髓 KDR/蛋白激酶 B (proteinase B, Akt) /一氧化氮 (nitric oxide, NO) 通路激活, NO 释放增多, NO 可以活化基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9), 进而水解模型 K $\alpha$ 1L 为可溶性 K $\alpha$ 1L, 使 c-K $\alpha$ 1L 成血管干细胞得以向外周血迁移<sup>[9]</sup>。结合目前的研究, 我们认为 AMI伴 2 型糖尿病患者的外周血 EPC 动员高峰较 AMI非糖尿病患者是延迟且明显降低的, 其可能的机制是糖尿病患者骨髓 KDR/Akt/NO 通路障碍。

SDF-1 $\alpha$  作为 EPC 归巢到缺血组织的重要调节因子, 也是通过 HIF 通路上调的<sup>[10]</sup>。过度表达的 SDF-1 $\alpha$  也参与 EPC 的动员<sup>[11]</sup>。已经显示在糖尿病小鼠中, EPC 动员障碍和 SDF-1 $\alpha$  的释放减少有关<sup>[12]</sup>。最近一项研究显示 SDF-1 $\alpha$  能够介导小鼠内皮祖细胞修复损伤血管内膜<sup>[13]</sup>。在本研究中, 我们发现 AMI伴 2 型糖尿病患者的 SDF-1 $\alpha$  显著高于 AMI非糖尿病组。目前的研究尚不能解释这一结果, 但有如下几种可能性: SDF-1 $\alpha$  通过和其受体 CXCR-4 结合参与 EPC 的粘附、迁移和归巢; 对于糖尿病患者, 由于长期的高血糖或通过其它一些机制, 导致 CXCR-4 的脱敏化和表达下调, 进而导致 SDF-1 $\alpha$  代偿性增加; 研究发现 SDF-1 $\alpha$  在缺血组织的表达水平和减少的氧张力有直接的比例关系, 因此, 在糖尿病患者, 长时间的缺氧应激导致 SDF-1 $\alpha$  进一步释放。

本研究我们发现 AMI 伴 2 型糖尿病患者的血浆 hs-CRP 表达水平增加。CRP 作为一种炎症标志物,对心血管事件具有很强的预测价值<sup>[14]</sup>。最近的一项研究显示在冠心病患者中,CRP 和循环 EPC 数量之间具有正相关性,提示炎症能够刺激 EPC 动员<sup>[15]</sup>。在本研究中,AMI 后 EPC 数量的增加伴随着血浆 CRP 水平增加,提示 CRP 在 EPC 动员中的一种潜在作用。另外,人重组 CRP 能够抑制 EPC 分化、存活和功能<sup>[16]</sup>。本研究我们发现 AMI 伴 2 型糖尿病患者的 CRP 水平显著高于非糖尿病组,但是前者 EPC 数量却显著少于后者,提示糖尿病患者高浓度 hs-CRP 可能有损伤 EPC 的作用。

#### [参考文献]

- [ 1 ] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis [ J ]. *Science*, 1997, **275** ( 5302 ): 964-967.
- [ 2 ] 姜萌, 王长谦, 王彬尧, 等. 低氧诱导因子在低氧中对人外周血内皮祖细胞分化的影响 [ J ]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, **14** ( 5 ): 382-385.
- [ 3 ] Kathrin Schmig, Gabriele Busch, Bigit Steppich, et al Interleukin-8 is associated with circulating CD133<sup>+</sup> progenitor cells in acute myocardial infarction [ J ]. *EurHeart J*, 2006, **27** ( 9 ): 1 032-037.
- [ 4 ] Shintani S, Murohara T, Ikeda H, et al Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction [ J ]. *Circulation*, 2001, **103** ( 23 ): 2 776-779.
- [ 5 ] Fadini GP, Miorin M, Facco M, et al Circulating endothelial progenitor cells are reduced in peripheral vascular complication of type 2 diabetes mellitus [ J ]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, **45** ( 9 ): 1 449-457.
- [ 6 ] Tepper OM, Galiano RD, Capla M, et al Human endothelial progenitor cells from type 2 diabetes exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures [ J ]. *Circulation*, 2002, **106** ( 22 ): 2 781-786.
- [ 7 ] Sasso FC, Daniele Torella, Omella Carbonara, et al Increased vascular endothelial growth factor expression but impaired vascular endothelial growth factor receptor signaling in the myocardium of type 2 diabetic patients with chronic coronary heart disease [ J ]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, **46** ( 5 ): 827-834.
- [ 8 ] Hazarka S, Dokun AO, Li Y, et al Impaired angiogenesis following hindlimb ischemia in type 2 diabetes mellitus: differential regulation of vascular endothelial growth factor receptor 1 and soluble VEGFR-1 [ J ]. *Circ Res*, 2007, **101** ( 9 ): 948-956.
- [ 9 ] Aicher A, Heeschen C, Mikhler R, 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.
- [ 10 ] Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, et al Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1 [ J ]. *Nat Med*, 2004, **10** ( 8 ): 858-864.
- [ 11 ] Hattori K, Heissig B, Tashiro K, et al Plasma elevation of stromal cell-derived factor-1 induces mobilization of mature and immature hematopoietic progenitor and stem cells [ J ]. *Blood*, 2001, **97** ( 11 ): 3 354-360.
- [ 12 ] Fadini GP, Sartore S, Schiavon M, et al Diabetes impairs progenitor cell mobilization after hindlimb ischemia-reperfusion injury in rats [ J ]. *Diabetologia*, 2006, **49** ( 12 ): 3 075-084.
- [ 13 ] 尹扬光, 黄岚, 赵晓辉, 等. 基质细胞衍生因子 1 $\alpha$  介导小鼠内皮祖细胞修复损伤血管内膜 [ J ]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, **15** ( 1 ): 6-10.
- [ 14 ] Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention [ J ]. *Circulation*, 2003, **107** ( 3 ): 363-369.
- [ 15 ] George J, Goldstein E, Abashidze S, et al Circulating endothelial progenitor cells in patients with unstable angina: association with systemic inflammation [ J ]. *EurHeart J*, 2004, **25** ( 12 ): 1 003-008.
- [ 16 ] Vema S, Kuliszewski MA, Li SH, et al C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease [ J ]. *Circulation*, 2004, **109** ( 17 ): 2 058-067.

(此文编辑 许雪梅)