

循环内皮祖细胞与冠心病关系的 Meta 分析

李咏雪, 陆晓, 励建安

(南京医科大学附属第一医院康复医学科, 江苏省南京市 210029)

[关键词] 内皮祖细胞; 冠心病; 急性心肌梗死; Meta 分析

[摘要] **目的** 采用 Meta 分析综合评价循环内皮祖细胞(EPC)的数量与冠心病的关系。**方法** 利用计算机检索国内发表的有关 EPC 与冠心病关系的文献,经质量评价后按一定标准纳入文献,应用 RevMan 6.0 软件进行分析。用漏斗图分析发表偏倚。**结果** 共纳入 14 项研究,包括 890 例研究对象。Meta 分析结果显示,稳定型冠心病患者循环 EPC 明显低于对照组,计数集落数的合并后标准化均数差(SMD) = -2.81,95% CI (-4.03, -1.59), $Z = 4.50 (P < 0.01)$;流式细胞分析结果的合并后 SMD = -1.85,95% CI (-2.95, -0.76), $Z = 3.33 (P < 0.01)$ 。急性心肌梗死患者 EPC 的集落数却高于对照组,合并后 SMD = 3.89,95% CI (1.44, 6.34), $Z = 3.11 (P < 0.01)$ 。三个 Meta 分析存在异质性,均采用随机效应模型分析。漏斗图提示无明显发表偏倚。**结论** 循环 EPC 数量的降低与稳定型冠心病密切相关,而急性心肌梗死患者 EPC 数量增加。

[中图分类号] R18

[文献标识码] A

Association Between Circulating Endothelial Progenitor Cells and the Prevalence of Coronary Heart Disease: A Meta Analysis

LI Yong-Xue, LU Xiao, and LI Jian-An

(Department of Rehabilitation Medicine, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

[KEY WORDS] Endothelial Progenitor Cells; Coronary Heart Disease; Acute Myocardial Infarction; Meta Analysis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association between circulating endothelial progenitor cells(EPC) and coronary heart disease(CHD) using a Meta analysis. **Methods** Major online database including Wanfang, CNKI, VIP, and PubMed were searched to collect case-control studies on the association between EPC and CHD published in China. The results were analyzed using RevMan 6.0 software. Funnel plot was made to confirm publication bias. **Results** Totally 14 studies containing 890 subjects were enrolled. The number of EPC colony forming units was counted under phase contrast microscope. Meta analysis showed that the number of EPC was significantly higher in patients with stable CHD than in control group (SMD = -2.81,95% CI (-4.03, -1.59), $P < 0.01$). When the EPC specific surface mark were assessed by fluorescence activated cell sorter analysis, the result was similar(SMD = -1.85,95% CI (-2.95, -0.76), $P < 0.01$). But the number of EPC was lower in patients with acute myocardial infarction than in control group. **Conclusions** High EPC level is closely related with CHD.

内皮祖细胞(EPC)是一类来源于骨髓、可增殖分化为血管内皮细胞的前体细胞^[1],在维持内皮完整、再生及血管新生方面具有重要作用^[2]。成人 EPC 主要存在于骨髓,生理状态下外周血 EPC 的数量很少。在组织缺血状态下,EPC 可从骨髓释放进入外周血循环,通过归巢机制至靶器官,产生促进

血管新生的作用^[3]。冠心病是一种因冠状动脉狭窄、供血不足引起的心脏病,可导致内皮损伤和内皮功能障碍^[4]。急性心肌梗死(AMI)作为冠心病的一种特殊类型,在急性期由于强烈的缺血信号及梗死周围组织所释放的化学趋动因子的动员作用,使其外周血 EPC 的变化有特殊性^[5,6]。目前已有多

[收稿日期] 2011-10-21

[作者简介] 李咏雪,硕士,主要从事心血管疾病康复的研究,E-mail 为 yen870107@163.com。陆晓,博士,副主任医师,主要从事冠心病康复的研究。通讯作者励建安,教授,博士研究生导师,主要从事心血管疾病和神经系统疾病康复的研究。

项心肌缺血与 EPC 相关性的研究^[7-9],但是单个研究样本量较少,且纳入标准及研究方法不一,使各研究间存在差异。因此,有必要对 EPC 与冠心病的关系进行系统、全面和可靠的评价。本研究对有关循环 EPC 的数量与冠心病关系的文献进行 Meta 分析,为冠心病的进一步防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

以“内皮祖细胞”、“冠心病”、“急性心肌梗死”为主题词,联合检索中国期刊网全文数据库、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库;以“endothelial progenitor cells”、“coronary heart/artery disease”、“acute myocardial infarction”为关键词检索 PubMed 数据库。文献发表时间为 1990 年至 2011 年。

1.2 文献纳入标准

(1)必须是在公开发行的杂志上以论文形式发表的文章;(2)研究内容包含病例组(冠心病组或 AMI 组)与对照组循环 EPC 数量的对照研究;(3)冠心病患者经冠状动脉造影或 1979 年 WHO 制定的冠心病诊断标准确诊,对照组为年龄、性别相当的非冠心病者;(4)排除感染、肿瘤、免疫、血液、消化系统疾病及其它心脏病患者;(5)采用以下两种方法检测 EPC 的数量:采集外周血进行细胞培养后计数细胞集落形成单位(即集落数),或者采集外周血进行流式细胞分析计算 EPC 所占的百分率;(6)要求可提取样本含量、均数及标准差等数据,排除重复发表、设计方法有误、综述及数据描述不清无法利用的文献。

1.3 数据提取

由两位研究者独立阅读所获文献题目和摘要,排除明显不符合纳入标准的文献后,对可能符合标准的文献阅读全文,以确定真正符合纳入标准的文献。提取各研究的信息,纳入研究对象的基线资料、检测方法及检测数据。

1.4 统计学分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 6.0 统计软件进行分析。EPC 的数量采用标准化均数差(SMD)表示,各效应量均以 95% 可信区间(CI)表示。计算纳入研究的各 SMD 值,采用 Q 检验对各纳入研究结果进行异质性检验,如不存在异质性($P > 0.05, I^2 < 50%$),采用固定效应模型分析;如存在异

质性($P \leq 0.05, I^2 \geq 50%$),采用随机效应模型分析。用漏斗图分析发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献的基本情况

初检出相关文献 244 篇,阅读题目和摘要,排除非对照研究、重复发表的文献。剩余 38 篇查找原文,排除未达到纳入标准的文献。最终纳入 14 篇文献^[10-23],均为病例对照研究(表 1)。其中有 10 篇比较了稳定型冠心病组与对照组循环 EPC 的数量^[10-19],1 篇比较了 AMI 组与对照组 EPC 的数量^[20],还有 3 篇两种比较均进行^[21-23]。累计 890 个研究对象,冠心病 535 例(其中 AMI 92 例)。4 项研究采用正常健康人群设置对照组^[14,16,20,22],其余均为冠状动脉造影阴性者设置对照;6 项研究没有各组间完整的性别、年龄指标的具体数值^[10,13,15,19-21],但均经统计分析认为基线资料匹配。10 项研究采集研究对象的外周血进行细胞培养后计数细胞集落形成单位(即集落数)^[10-15,20-23],4 项研究采集外周血进行流式细胞分析计算 EPC 所占的百分率^[16-19]。

2.2 EPC 与稳定型冠心病的相关性

共有 13 篇文献报道了稳定型冠心病患者和对照组 EPC 的数量。其中 9 项研究采用细胞集落数计数 EPC,各研究间有统计学异质性($\chi^2 = 202.03, df = 8, P < 0.00001, I^2 = 96%$),故采用随机效应模型进行合并分析。结果发现两组外周血 EPC 的集落数差异有统计学意义,合并后 SMD = -2.81, 95% CI(-4.03, -1.59), Z = 4.50 ($P < 0.00001$;图 1)。漏斗图显示图形中散点分布基本对称,提示无明显的发表偏倚(图 2)。另外 4 项研究进行流式细胞分析 EPC,各研究间有统计学异质性($\chi^2 = 23.94, df = 3, P < 0.0001, I^2 = 87%$),故采用随机效应模型进行合并分析。结果发现两组外周血 EPC 的数量差异有统计学意义,合并后 SMD = -1.85, 95% CI(-2.95, -0.76), Z = 3.33 ($P = 0.0009$;图 3),提示冠心病与循环 EPC 有关,冠心病患者外周血 EPC 的数量比对照组明显减少。

2.3 EPC 与 AMI 的相关性

共有 4 篇文献计数了 AMI 患者与对照组 EPC 的集落数,各研究间异质性检验结果($P < 0.00001, I^2 = 96%$)提示存在异质性,故采用随机效应模型分析。结果显示两组外周血 EPC 的集落数差异有统计学意义,合并后 SMD = 3.89, 95% CI(1.44, 6.34), Z = 3.11 ($P = 0.002$;图 4),提示 AMI 与循环

EPC 有关,但是不同于稳定型冠心病患者,AMI 患者外周血 EPC 的数量比对照组增加。

表 1. 循环 EPC 的数量与冠心病关系病例对照研究的基本资料

Table 1. The clinic information of case control studies

作者/年	研究对象		EPC 计数方法	病例组/ 对照组 (例)	男/女 (例)		平均年龄 (岁)	
	病例组	对照组			病例组	对照组	病例组	对照组
崔斌/2005 ^[10]	冠心病	冠状动脉造影(-)	细胞集落数	42/36	—	—	—	—
方叶青/2008 ^[11]	冠心病	冠状动脉造影(-)	细胞集落数	57/30	41/16	19/11	64.3 ± 8.2	62.1 ± 7.6
张金盈/2008 ^[12]	冠心病	冠状动脉造影(-)	细胞集落数	20/10	11/9	6/4	62.0 ± 10.6	63.0 ± 8.8
王进/2008 ^[13]	冠心病	冠状动脉造影(-)	细胞集落数	30/25	—	—	—	—
陈旭娇/2008 ^[14]	冠心病	正常健康人	细胞集落数	60/60	44/16	40/20	69.7 ± 8.2	69.4 ± 8.6
郭长磊/2010 ^[15]	冠心病	冠状动脉造影(-)	细胞集落数	60/40	41/19	—	62.10 ± 11.46	—
孔敬博/2006 ^[16]	冠心病	正常健康人	流式 CD34+	20/20	12/8	11/9	64 ± 3	66 ± 4
余华/2007 ^[17]	冠心病	冠状动脉造影(-)	流式 CD34/KDR+	55/32	40/15	18/14	65.43 ± 7.83	61.50 ± 12.70
罗英饰/2010 ^[18]	冠心病	冠状动脉造影(-)	流式 CD133/KDR+	16/9	11/5	4/5	62.6 ± 11.9	63.6 ± 11.7
董芳/2010 ^[19]	冠心病	冠状动脉造影(-)	流式 CD34/CD133/KDR+	15/15	—	—	—	—
陈图刚/2007 ^[20]	AMI	正常健康人	细胞集落数	25/32	—	—	—	—
祈学文/2007 ^[21]	冠心病	冠状动脉造影(-)	细胞集落数	12/7	—	4/3	—	60 ± 9
	AMI	—	—	11/7	—	4/3	—	60 ± 9
张菲斐/2008 ^[22]	冠心病	正常健康人	细胞集落数	22/19	18/4	10/9	58.4 ± 13.6	39.9 ± 12.1
	AMI	—	—	28/19	23/5	10/9	59.2 ± 11.9	39.9 ± 12.1
任国庆/2010 ^[23]	冠心病	冠状动脉造影(-)	细胞集落数	26/20	18/8	14/6	60.5 ± 8.7	58.0 ± 7.8
	AMI	—	—	28/20	20/8	14/6	62.4 ± 8.9	58.0 ± 7.8

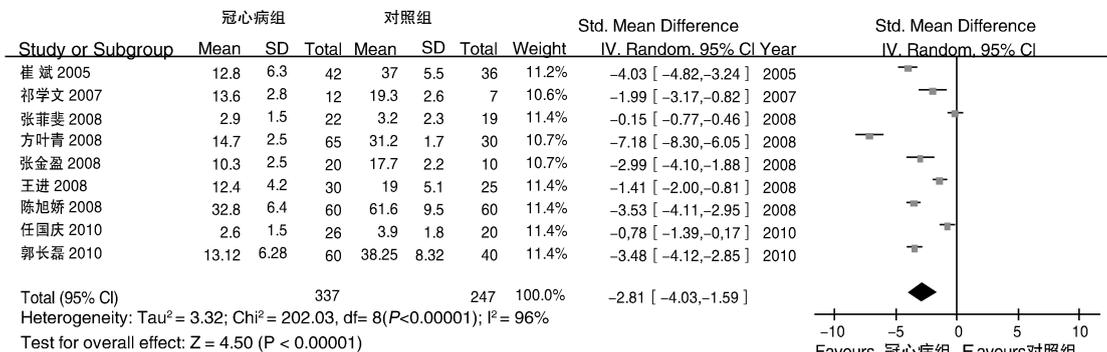


图 1. 循环 EPC 与稳定型冠心病关系的 Meta 分析——细胞集落数计数

Figure 1. Meta analysis of the association between EPC and stable CHD: colony forming unit

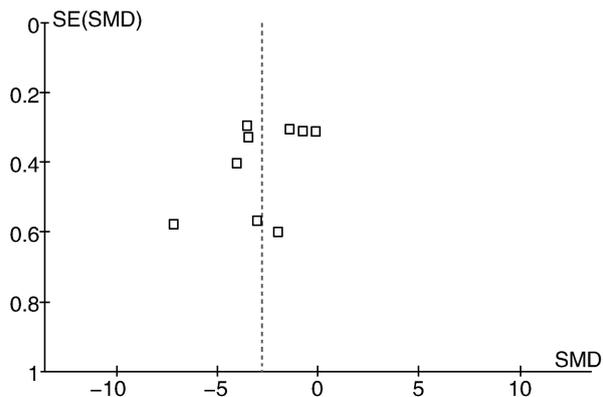


图 2. 9 项关于循环 EPC 与稳定型冠心病关系研究的漏斗图

Figure 2. The funnel plot of nine studies about association between EPC and stable coronary heart disease

3 讨论

3.1 稳定型冠心病患者循环 EPC 的数量降低

冠心病是一种多危险因素疾病,各种心血管危险因素引起内皮细胞损伤和功能障碍在冠状动脉粥样硬化发生发展过程中扮演重要角色。研究表明内皮功能不良是所有心血管疾病的基础^[24]。血管内皮是介于循环血液和周围组织之间的动力结构,单层的内皮细胞可分泌重要的调节因子,如前列腺素和一氧化氮,同时可以为血小板和粒细胞提供光滑的管壁结构^[25]。1997 年 Asahara 等^[1]首次证明循环外周血中存在能分化为血管内皮细胞的前体细胞,将其命名为 EPC。EPC 来源于骨髓^[26],

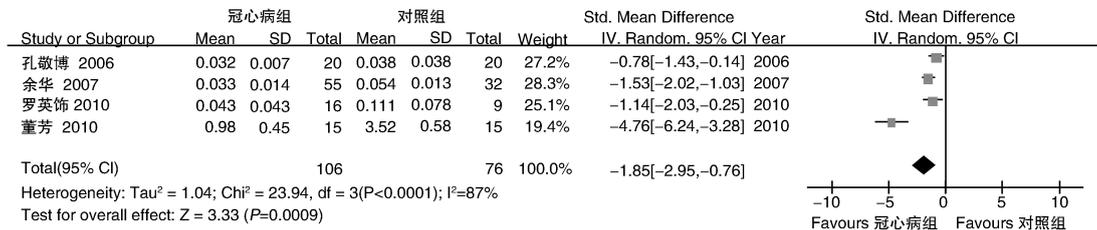


图3. 循环EPC与冠心病关系的Meta分析——流式细胞仪计数

Figure 3. Meta analysis of the association between EPC and stable CHD: flow cytometry

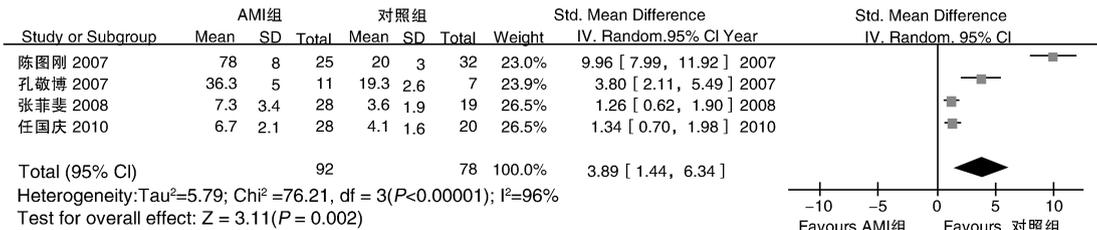


图4. 循环EPC与AMI关系的Meta分析

Figure 4. Meta analysis of the association between EPC and AMI

不仅参与人胚胎血管生成,也参与出生后的血管新生和内皮损伤后的修复过程^[27]。

研究表明冠心病患者内皮功能障碍的本质是内皮损伤和损伤修复之间动态平衡的破坏^[2]。内皮损伤后的修复过程除了原先存在的邻近成熟内皮细胞的出芽或迁移外,最近研究表明也可以通过EPC分化为成熟内皮细胞参与修复损伤的内皮^[28]。动物实验和临床研究均证实,新生血管中25%的内皮细胞是由EPC分化而来的^[29,30]。血管损伤时,可动员骨髓EPC释放至外周血,通过分化、增殖、迁移并整合至内皮缺损部位,参与内皮修复过程^[31,32],因此有学者^[33]提出循环EPC是修复损伤血管的“细胞库”。正常情况下内皮损伤和EPC修复之间存在动态平衡,维持内膜完整性。通过Meta分析表明稳定型冠心病患者循环EPC的集落数和流式分析的数量分别比对照组低1.59~4.03和0.76~2.95倍标准差,提示冠心病的发生可能与循环EPC数量减少有关。EPC数量的减少及功能损伤可能影响内皮修复,导致内膜完整性受损,可能导致冠状动脉自身修复能力降低和缺血心肌新生血管减少,从而促使动脉粥样硬化发生发展^[34,35]。

3.2 AMI患者循环EPC的数量增加

虽然已有许多临床研究发现,经造影证实的冠心病患者外周血循环EPC数目明显减少^[36]。但此后Massa等^[6]却发现AMI患者循环EPC的数目却是增加的。本研究Meta分析结果表明AMI患者

EPC集落数比对照组高1.44~6.34倍标准差,表明循环EPC的动员增加,其可能与急性缺血缺氧有关^[5,37]。

冠状动脉急性缺血缺氧后可释放出强烈的刺激信号,可能促使体内产生血管生长因子、基质细胞衍生因子1(SDF-1)、单核细胞趋化蛋白^[38]等内源性趋动因子,动员骨髓中的EPC向外周血释放^[39]。虽然AMI患者血管内皮细胞生长因子的来源尚不明确,但缺血心肌组织可能分泌血管内皮细胞生长因子,因为缺氧是血管内皮细胞生长因子基因的始动因子^[40]。有研究证实正常人血清中仅存在极低水平的血管内皮细胞生长因子,而在心肌缺血缺氧时血管内皮细胞生长因子及其受体表达成倍增加^[41]。而循环EPC的增加有助于血管新生和内皮的修复,是机体对内皮受损和组织缺血的一种代偿反应。另外,Adams等^[42]研究证实,运动后诱发心绞痛可增加循环EPC,进一步提示冠状动脉急性缺血和内皮损伤是EPC动员的一个明确刺激因素,机体可通过增加循环EPC改善血管内皮功能和(或)促进血管新生及侧支循环,以维持缺血器官足够的血液灌注。

3.3 本研究的局限性

Meta分析是对研究目的相同的多个独立研究结果进行系统的统计学综合分析与评价的一种研究方法,是对文献资料的再分析;这种系统评价方法将研究质量真实、可靠的单个小样本试验联合起

来进行分析处理,增加了样本含量,减少了各种偏倚和随机误差,增强了检验效能^[43]。但本研究纳入的文献均为病例对照研究,对因果关系的证明缺乏说服力,需要前瞻性随机干预试验、队列研究等进一步证明或排除两者之间的关系。并且各项研究对照组设置方法差异,部分研究以冠状动脉造影阴性作为正常对照,而进行冠状动脉造影的患者本身即为冠心病的疑诊病例,不能有效代表正常人群,可能引起选择偏倚。

综上所述,循环 EPC 数量的降低与稳定型冠心病有关,而 AMI 患者 EPC 数量增加,但是确定两者的关系还有待进一步前瞻性研究证明。

[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] Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function and cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(7): 593-600.
- [3] Möbius-Winkler S, Höllriegel R, Schuler G, et al. Endothelial progenitor cells: implications for cardiovascular disease[J]. *Cytometry A*, 2009, 75(1): 25-37.
- [4] Briguori C, Testa U, Riccioni R, et al. Correlations between progression of coronary artery disease and circulating endothelial progenitor cells[J]. *FASEB J*, 2010, 24(6): 1981-988.
- [5] Shintani S, Murohara T, Ikeda H, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2001, 103(23): 2776-779.
- [6] Massa M, Rosti V, Ferrario M, et al. Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction[J]. *Blood*, 2005, 105(1): 199-206.
- [7] Pelliccia F, Pasceri V, Meoni G, et al. Numbers of endothelial progenitor cells in peripheral blood are similar in younger and older patients with coronary artery disease[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 133(2): 277-279.
- [8] Güven H, Shepherd RM, Bach RG, et al. The number of endothelial progenitor cell colonies in the blood is increased in patients with angiographically significant coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(8): 1579-587.
- [9] Kocaman SA, Yalcin MR, Yagci M, et al. Endothelial progenitor cells (CD34 + KDR +) and monocytes may provide the development of good coronary collaterals despite the vascular risk factors and extensive atherosclerosis[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2011, 11(4): 290-299.
- [10] 崔斌, 黄岚, 宋耀明, 等. 冠心病患者循环内皮祖细胞与相关危险因素及冠状动脉病变的关系[J]. 2005, 33(9): 785-788.
- [11] 方叶青, 谢秀梅, 何晋, 等. 冠心病患者外周血内皮祖细胞的数量和活性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 15(5): 381-384.
- [12] 张金盈, 张力, 厉菁, 等. 冠心病患者外周血内皮祖细胞数量与心血管危险因素的关系[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2008, 43(1): 73-76.
- [13] 王进, 郑奇军, 彭阳红, 等. 冠心病患者循环中 EPCs 与 VEGF 的关系及临床意义[J]. *第四军医大学学报*, 2008, 29(6): 559-561.
- [14] 陈旭娇, 王志军, 何浪. 冠心病患者内皮祖细胞与动脉弹性相关性及其干预研究[J]. *心脑血管病防治*, 2008, 8(3): 151-153.
- [15] 郭长磊, 李红军. 内皮祖细胞与冠状动脉病变严重程度的分析[J]. *中国现代药物应用*, 2010, 4(20): 53-54.
- [16] 孔敬博, 王孟赞, 孔祥泉, 等. 老年稳定型心绞痛患者外周血中内皮祖细胞变化及其影响因素[J]. *山东医药*, 2006, 46(28): 4-6.
- [17] 余华, 张怀勤, 杜晓红, 等. 冠心病患者循环内皮祖细胞与血浆非对称二甲甲基精氨酸的相关分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2008, 10(9): 668-670.
- [18] 罗英饰, 钱菊英, 张磊, 等. 冠心病患者介入治疗前后循环内皮祖细胞数量的变化[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(2): 126-130.
- [19] 董芳, 李富军, 哈小琴, 等. 肝细胞生长因子对冠心病患者内皮祖细胞功能的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2010, 12(12): 1089-092.
- [20] 陈图刚, 谭维玲, 马战清. 急性冠脉综合征患者循环内皮祖细胞与炎症相关因子的研究[J]. *实用临床医学*, 2007, 8(9): 20-24.
- [21] 祁学文, 刘海峰, 薛玉增, 等. 血管内皮祖细胞与内皮细胞生长因子在冠状动脉粥样硬化性心脏病状态时的变化[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(42): 8439-443.
- [22] 张菲斐, 杨海波, 韩战营, 等. 急性心肌梗死患者循环内皮祖细胞不同集落成分数目及功能的变化[J]. *中国心血管病研究*, 2008, 6(5): 324-327.
- [23] 任国庆, 汪奕斌, 张浩, 等. 急性心肌梗死患者外周血内皮祖细胞早晚期集落数目和功能的变化[J]. *中国循环杂志*, 2010, 25(6): 428-431.
- [24] Drexler H, Hornig B. Endothelial dysfunction in human disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, 31(1): 51-60.
- [25] Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2004, 109(23 Suppl 1): III27-32.
- [26] Zhang Q, Kandic I, Kutryk MJ. Dysregulation of angio-

- genesis-related microRNAs in endothelial progenitor cells from patients with coronary artery disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 405(1): 42-46.
- [27] Kong D, Melo LG, Gnechi M, et al. Cytokine-induced mobilization of circulating endothelial progenitor cells enhances repair of injured arteries [J]. *Circulation*, 2004, 110(14): 2 039-046.
- [28] 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.
- [29] Murayama T, Tepper OM, Silver M, et al. Determination of bone marrow-derived endothelial progenitor cell significance in angiogenic growth factor-induced neovascularization in vivo [J]. *Exp Hematol*, 2002, 30(8): 967-972.
- [30] Suzuki T, Nishida M, Futami S, et al. Neointimalization after peripheral blood stem cell transplantation in humans: a case report of a Tokaimura nuclear accident victim [J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 58(2): 487-492.
- [31] Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, et al. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells [J]. *Circulation*, 2002, 105(25): 3 017-024.
- [32] Assmus B, Urbich C, Aicher A, 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.
- [33] Murohara T, Ikeda H, Duan J, et al. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(11): 1 527-536.
- [34] Dimmeler S, Zeiher AM. Vascular repair by circulating endothelial progenitor cells: the missing link in atherosclerosis [J]. *J Mol Med*, 2004, 82(10): 671-677.
- [35] George J, Herz I, Goldstein E, 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): e57-60.
- [36] Eizawa T, Ikeda U, Murakami Y, et al. Decrease in circulating endothelial progenitor cells in patients with stable coronary artery disease [J]. *Heart*, 2004, 90(6): 685-686.
- [37] George J, Goldstein E, Abashidze S, et al. Circulating endothelial progenitor cells in patients with unstable angina: association with systemic inflammation [J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(12): 1 003-008.
- [38] Capoccia BJ, Gregory AD, Link DC, et al. Recruitment of the inflammatory subset of monocytes to sites of ischemia induces angiogenesis in a monocyte chemoattractant protein-1-dependent fashion [J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 84(3): 760-768.
- [39] Asahara T, Masuda H, Takahashi T, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization [J]. *Circ Res*, 1999, 85(3): 221-228.
- [40] Lee SH, Wolf PL, Escudero R, et al. Early expression of angiogenesis factors in acute myocardial ischemia and infarction [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(9): 626-633.
- [41] Keyt BA, Berleau LT, Nguyen HV, et al. The carboxyl-terminal domain (111-165) of vascular endothelial growth factor is critical for its mitogenic potency [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(13): 7 788-795.
- [42] Adams V, Lenk K, Linke A, et al. Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(4): 684-690.
- [43] 陈长生, 徐勇勇. 如何进行 meta 分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2003, 37(2): 139-140.

(此文编辑 许雪梅)