

# 骨髓间充质干细胞移植对兔颈动脉球囊损伤后再狭窄的影响

刘志江, 石蓓, 许官学, 赵然尊, 沈长银, 王正龙  
(遵义医学院第一附属医院心内科, 贵州省遵义市 563003)

[关键词] 骨髓间充质干细胞; 再狭窄; 再内皮化

[摘要] **目的** 探讨兔颈动脉行球囊损伤后,骨髓间充质干细胞(BMSC)移植对损伤血管内皮修复和再狭窄的影响。**方法** 建立兔颈动脉粥样硬化狭窄模型 48 只,随机分成 BMSC 移植组 24 只和对照组 24 只。体外培养 BMSC,携带增强型绿色荧光蛋白(EGFP)的腺病毒转染标记后备用。颈总动脉球囊损伤后,以  $10^7$  个/kg 的细胞数经颈外动脉移植到损伤动脉局部,对照组注射等量的 PBS 液。移植后 1 周取材行免疫组织化学检测 BMSC 归巢。移植后 2 周免疫组织化学染色检测血管内膜血小板-内皮细胞黏附分子(CD31)、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白(SM  $\alpha$ -actin)及增殖细胞核抗原(PCNA)的表达;移植后 4 周行颈总动脉造影检测血管狭窄率,HE 染色检测损伤血管新生内膜面积、新生内膜面积/中膜面积的变化。**结果** BMSC 移植组在术后 1 周损伤血管的内膜有表达 EGFP 的 BMSC 归巢。术后 2 周 BMSC 移植组血管内膜有连续性 CD31 的表达,对照组为阴性;BMSC 移植组 PCNA 的表达较对照组明显降低( $23.43\% \pm 2.80\%$  比  $50.49\% \pm 3.60\%$ ,  $P < 0.05$ ),而 BMSC 移植组 SM  $\alpha$ -actin 的表达较对照组明显增加( $0.437 \pm 0.049$  比  $0.197 \pm 0.032$ ,  $P < 0.01$ )。术后 4 周 HE 结果显示:BMSC 移植组血管新生内膜面积( $0.103 \pm 0.022$  比  $0.214 \pm 0.024$ ,  $P < 0.01$ )、新生内膜/中膜面积( $0.771 \pm 0.096$  比  $1.646 \pm 0.223$ ,  $P < 0.01$ )均较对照组减轻;颈动脉造影结果显示:BMSC 移植组较对照组血管再狭窄率减轻( $39.64\% \pm 2.30\%$  比  $63.31\% \pm 2.82\%$ ,  $P < 0.05$ )。**结论** 移植 BMSC 可促进颈动脉球囊损伤后早期再内皮化和血管平滑肌细胞表型转化,抑制血管新生内膜的增生,减轻了血管再狭窄。

[中图分类号] R363 [文献标识码] A

## Effect of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Transplantation on Vascular Restenosis After Carotid Balloon Injury in Rabbits

LIU Zhi-Jiang, SHI Bei, XU Guan-Xue, ZHAO Ran-Zun, SHEN Chang-Ying, and WANG Zhen-Long  
(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China)

[KEY WORDS] Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells; Restenosis; Reendothelialization

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSC) transplantation on injured vessels endothelium repair and vascular restenosis after carotid balloon injury in rabbits. **Methods** 48 rabbits of carotid artery stenosis model were established and randomly divided into BMSC transplantation group ( $n = 24$ ) and control group ( $n = 24$ ). BMSC were cultured in vitro and transfected with recombinant adenovirus-mediated enhanced green fluorescent protein gene. Balloon injured carotid artery of rabbits, meanwhile, BMSC ( $10^7/\text{kg}$ ) were infused into rabbits injured artery by external carotid artery in BMSC transplantation group, and the same amount of PBS solution were infused into the control group. 1 week after transplantation, BMSC homing were detected by immunohistochemical techniques. 2 weeks after transplantation, the expression of platelet-endothelial cell adhesion molecule (CD31),  $\alpha$ -smooth muscle actin and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) were detected by immunohistochemical staining. 4 weeks after transplantation, the incidences of the vessels stenosis were detected by carotid artery arteriography, the neointimal area and the ratio of the intima/media area were examined by hematoxylin and eosin staining. **Results** BMSC with GFP homing were detected in injured vessels intima at 1 week after BMSC transplantation. CD31 continues to have expression in intima of BMSC transplantation group, while the control group did not express. The expression of PCNA in BMSC transplantation gro-

up were decreased significantly compared with control group ( $23.43\% \pm 2.80\%$  vs  $50.49\% \pm 3.60\%$ ,  $P < 0.05$ ). The expression of SM  $\alpha$ -actin in BMSC transplantation group were elevated significantly compared with control group ( $0.437 \pm 0.049$  vs  $0.197 \pm 0.032$ ,  $P < 0.01$ ). The neointimal area ( $0.103 \pm 0.022$  vs  $0.214 \pm 0.024$ ,  $P < 0.01$ ) and the ratio of the intima/media area ( $0.771 \pm 0.096$  vs  $1.646 \pm 0.223$ ,  $P < 0.01$ ) were significantly decreased in BMSC transplantation group than control group at 4 week. The incidences of the vessels stenosis were decreased compared with control group ( $39.64\% \pm 2.30\%$  vs  $63.31\% \pm 2.82\%$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** BMSC transplantation can promote repairing of endothelial and phenotypic transforming of vascular smooth muscle cells after carotid balloon injury in rabbits and inhibits neointima hyperplasia. BMSC transplantation can also reduce the restenosis of injured vessels.

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)能够有效改善冠心病患者心肌缺血的症状,但术后再狭窄的发生严重影响了远期的治疗效果。目前再狭窄的机制仍未明确,但血管平滑肌细胞的增殖、迁移及表型转化是再狭窄的重要病理基础。国内外研究发现骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSC)不仅具有向心肌细胞<sup>[1]</sup>、内皮细胞等<sup>[2-4]</sup>分化的潜能,还具有较强的旁分泌效应<sup>[5]</sup>,能分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等多种细胞因子,参与损伤组织的再生修复。本研究通过对兔颈动脉球囊损伤后移植 BMSC,探讨 BMSC 移植后对损伤血管内皮修复和再狭窄的影响。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要试剂

L-DMEM 培养基和胎牛血清(Gibco 公司);胰蛋白酶、二甲基亚枫(拜尔迪生物公司);Percoll 分离液(Pharmacia 公司);小鼠抗兔 CD34、CD44 及 CD45 抗体(US-Biological 公司)。FITC 标记的二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司)。小鼠抗兔 CD31 一抗(Abcam 公司),小鼠抗兔 PCNA 一抗和小鼠抗兔 SM  $\alpha$ -actin 一抗(武汉博士德公司);绿色荧光蛋白(GFP)一抗(Chemicon 公司);通用型免疫组化二抗试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司);携带绿色荧光蛋白的腺病毒(Ad-GFP)包装病毒液为 Dr. Tuetl(USA)惠赠;碘海醇(扬子江药业集团有限公司)

### 1.2 主要设备

PTCA 球囊导管( $2.5 \text{ mm} \times 15 \text{ mm}$ )、5F 造影导管(Cordis 公司);倒置荧光显微镜(Nikon 公司);病理图像分析系统(Leica Qwin Plus 公司);流式细胞仪(B-D 公司);DSA 数字减影血管造影机(Philips 公司)。

### 1.3 骨髓间充质干细胞的分离、培养及鉴定

无菌调节下抽取兔股骨新鲜骨髓液,使用 Per-

coll 分离液通过密度梯度离心法分离出的单个核细胞,接种于含 15% 胎牛血清、青霉素、链霉素各 100 ku/L 的 L-DMEM 完全培养液中培养。原代培养 3 天后首次换液,以后每 3 天换培养液,BMSC 增殖到 80%~90% 时传代。取第 3 代 BMSC 先后与 CD34、CD44、CD45 抗体及异硫氰酸荧光素(FITC)标记的二抗 37℃ 孵育 30 min,然后用 1% 的多聚甲醛固定后进行流式细胞仪检测。

### 1.4 携带 EGFP 的腺病毒转染标记骨髓间充质干细胞

第 3 代的 BMSC 按最佳感染复 300 加入 Ad-EGFP 病毒液(体外预实验得结果),CO<sub>2</sub> 孵箱培养 4 h,转染后 2 h 每隔 15 min 摇动培养板一次,4 h 吸出 DMEM 液,PBS 冲洗培养瓶 2 次,加入 15% 胎牛血清的 DMEM 继续培养,转染后 2 天消化 BMSC 细胞(体外预实验得结果)备用。

### 1.5 动物与分组

新西兰健康雄性大白兔 48 只,体重  $2.0 \pm 0.5 \text{ kg}$ 。其中 48 只按课题组已成功构建的方法和标准<sup>[6]</sup>建立颈动脉粥样硬化狭窄模型后,随机分为 BMSC 移植组和对照组,每组 24 只。细胞移植前两组均接受颈动脉球囊成形术,BMSC 移植组接受 BMSC 移植,对照组接受等量的 PBS 液注射。根据不同取材时间点分为三个亚组:1 周组( $n=4$ ):MSC 归巢的检测;2 周组( $n=10$ ):取材行免疫组织化学染色;4 周组( $n=10$ ):先行颈动脉造影,造影后取材行 HE 染色。

### 1.6 颈总动脉球囊损伤模型的建立及细胞移植

3% 戊巴比妥 1 mL/kg 耳源静脉麻醉,颈部皮肤用 5% 硫化钠脱毛,作颈正中切口分离右侧颈内、外动脉和颈总动脉。肝素 200 u/kg 抗凝,在距离颈总动脉分叉处约 0.5 cm 处结扎颈外动脉,在结扎线近心端进行穿刺,送入  $2.5 \text{ mm} \times 15.0 \text{ mm}$  球囊至颈总动脉,6 个大气压充盈球囊后缓慢拖动,持续 1 min,间歇 1 min 后重复,总共 3 次,使颈总动脉损伤长度大约 3 cm,然后将已标记的 BMSC 按  $10^7$  个/kg 的总量通过颈外动脉注入损伤血管局部,对照组注入同

等体积 PBS, 孵育 30 min 后恢复前向血流。术后青霉素 80 万 U/天连用 3 天预防感染。

1.7 移植骨髓间充质干细胞向血管内膜归巢的检测

术后 1 周取材血管组织, 通过 4% 的多聚甲醛固定, 石蜡包埋, 切片厚 5 μm, 56℃ 烤片 2 h 后, 采用 SABC 法对 EGFP 进行免疫组化染色, 血管内膜面有阳性的 EGFP 细胞为归巢的 BMSC。

1.8 颈总动脉造影

术后 4 周分离暴露右股动脉长约 3~5 cm, 置入 5F 动脉鞘于右股动脉内, 在造影导丝指引下, 送入 5F 造影导管至主动脉弓, 行双侧颈动脉造影, 并采用 Philip 心血管造影机自带软件系统计算血管腔再狭窄程度。

1.9 病理形态学检测

术后 4 周取材血管组织用 4% 的多聚甲醛固定、石蜡包埋等处理后横断面切片 5 μm, 进行常规 HE 染色。采集图像后通过计算机病理图像分析系统测定新生内膜面积、新生内膜面积/中膜面积。

1.10 免疫组织化学检测 CD31、PCNA 及 SM α-actin 的表达

移植后 2 周取血管组织采用 SABC 法进行免疫组织化学染色。首先滴加小鼠抗兔 CD31 一抗、小鼠抗兔 PCNA 一抗及小鼠抗兔 SM α-actin 一抗 (1:200 倍稀释), 4℃ 孵育过夜, 再滴加生物素标记的山羊抗小鼠二抗室温孵育 15 min, PBS 冲洗, DAB 显色, 常规复染, 脱水, 透明中性树胶封片。PCNA 表达通过每张切片上取 5 个高倍视野, 计数新生内膜、中膜的阳性细胞数和细胞总数, 分别取其平均数, 以阳性细胞数除以细胞总数为该部位 PCNA 的阳性率。SM α-actin 的表达通过图像分析软件计算平均积分光密度值来进行分析。

1.11 统计学处理

应用 SPSS 16.0 和 Microsoft excel 2003 统计软件进行数据统计和图形分析。计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用成组配对的 *t* 检验, 组内比较采用单因素方差分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 骨髓间充质干细胞的培养、转染及鉴定

培养的第 3 代的 BMSC 呈现网状、漩涡状、鱼群样贴壁排列生长。Ad-EGFP 病毒按最佳感染复 300 转染 BMSC, 未影响细胞的生长及增殖, 转染率为

75% (图 1)。流式细胞仪检测结果: BMSC CD44 的表达率为 96.96%, CD34 和 CD45 的表达率分别为 0.23% 和 0.24%。

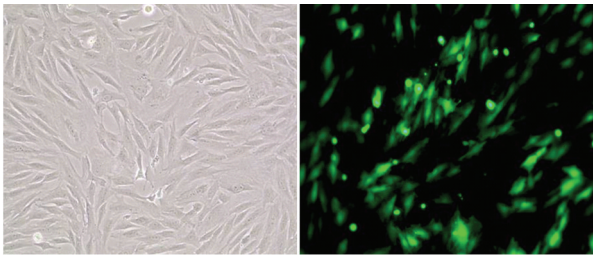


图 1. 骨髓间充质干细胞的培养和腺病毒转染 (×100) 左图为培养第 3 代的 BMSC, 右图为 Ad-EGFP 转染 BMSC。

Figure 1. BMSC culture and adenovirus transfection

2.2 Ad-EGFP-BMSC 向损伤血管内膜归巢

免疫组织化学结果显示在术后 1 周 BMSC 移植组血管内膜面有 EGFP 阳性细胞分布, 而在对照组未见 EGFP 阳性细胞, 说明 Ad-EGFP 转染的 BMSC 移植后归巢至损伤血管内膜 (图 2)。

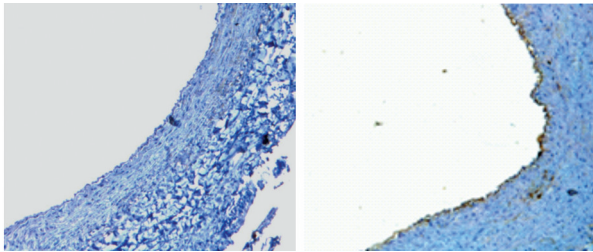


图 2. 骨髓间充质干细胞移植后 1 周血管内膜 EGFP 的表达 (×100) 左图为对照组, 右图为 BMSC 移植组。

Figure 2. The expression of EGFP in vascular intima in one week after BMSC transplantation

2.3 颈总动脉造影分析

术后 4 周行颈总动脉血管造影结果显示: BMSC 移植组血管狭窄程度较对照组明显减轻 ( $39.64\% \pm 2.30\%$  比  $63.31\% \pm 2.82\%$ ,  $P < 0.05$ ; 图 3)。

2.4 病理形态学分析

颈总动脉 HE 染色显示, 正常血管内膜单层内皮细胞完整, 未见新生内膜。BMSC 组和对照组可见损伤血管内弹力膜多处断裂, 均有不同程度的内膜增生 (图 4)。BMSC 移植组的新生内膜面积 ( $0.103 \pm 0.022$  比  $0.214 \pm 0.024$ ,  $P < 0.01$ )、内膜与中膜面积比值均较对照组减少 ( $0.771 \pm 0.096$  比  $1.646 \pm 0.223$ ,  $P < 0.01$ ; 表 1)。



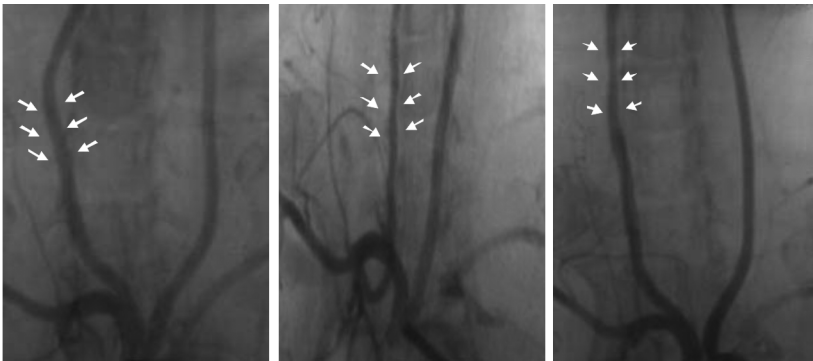


图 3. 骨髓间充质干细胞移植后 4 周颈总动脉血管造影结果 左图为正常颈总动脉,中图为对照组,右图为 BMSC 移植组。  
Figure 3. Angiography results of the common carotid artery in four weeks after BMSC transplantation

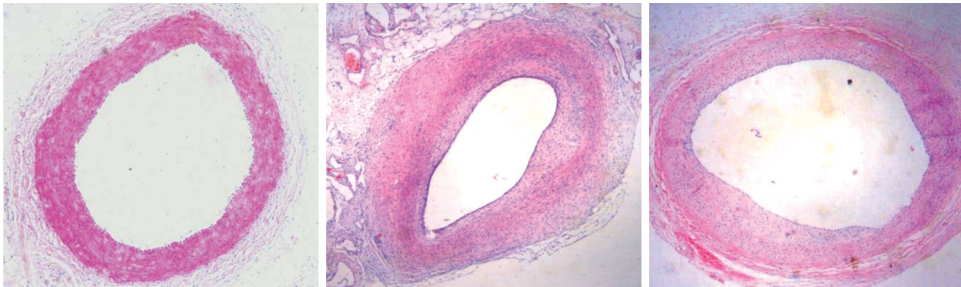


图 4. 骨髓间充质干细胞移植后 4 周血管 HE 染色分析 左图为正常血管,中图为对照组,右图为 BMSC 移植组。  
Figure 4. HE staining of vascular in four weeks after BMSC transplantation

表 1. 骨髓间充质干细胞移植后 4 周对血管新生内膜增生的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 1. Effects of BMSC on neointimal hyperplasia in four weeks after BMSC transplantation ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

分 组	内膜面积 (mm <sup>2</sup> )	中膜面积 (mm <sup>2</sup> )	内膜/中膜
对照组	0.214 ± 0.024	0.131 ± 0.012	1.646 ± 0.223
BMSC 组	0.103 ± 0.021 <sup>a</sup>	0.133 ± 0.013	0.771 ± 0.096 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

### 2.5 免疫组织化学检测 CD31、PCNA 及 SM $\alpha$ -actin 表达

细胞移植后 2 周, BMSC 移植组血管内膜有连续性 CD31 的表达, 而对照组表达为阴性。BMSC 移植组新生内膜和(或)中膜 PCNA 表达较对照组减少 ( $23.43\% \pm 2.80\%$  比  $50.49\% \pm 3.60\%$ ,  $P < 0.05$ ), 而 SM  $\alpha$ -actin 的表达较对照组明显增加 ( $0.437 \pm 0.049$  比  $0.197 \pm 0.032$ ,  $P < 0.01$ ; 图 5)。

### 3 讨 论

PCI 是目前冠心病血运重建的主要手段, 然而术后支架内再狭窄的发生是影响其远期疗效的主要

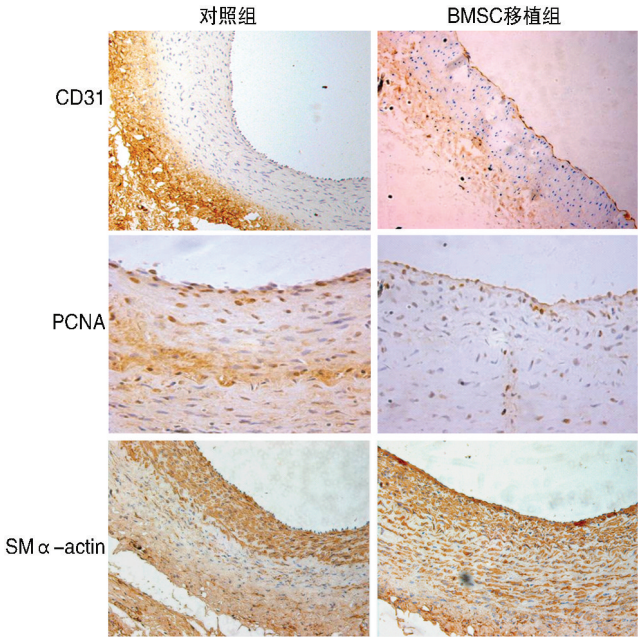


图 5. BMSC 移植后 4 周免疫组织化学染色检测 CD31、PCNA 及 SM  $\alpha$ -actin 表达  
Figure 5. The expression of CD31, PCNA and SM  $\alpha$ -actin with immunohistochemical staining in four weeks after BM-SC transplantation

的血管内皮化延迟及迟发型血栓形成严重影响患

者的预后。血管内皮屏障的丧失和功能障碍是 PCI 术后发生再狭窄和晚期血栓形成的关键<sup>[7]</sup>。研究发现血管内皮细胞的快速再生可以有效抑制内膜平滑肌细胞增殖<sup>[8-9]</sup>。

来源于中胚层的 BMSC 不仅具有多向分化的潜能,还具有低免疫原性,易于外源性基因转染和异体间移植等优点,是目前组织工程中最常用的成体干细胞。体外研究发现,BMSC 在 VEGF 等生长因子的诱导下可表达内皮细胞特异性标志物,从而向内皮细胞分化<sup>[2,4]</sup>。Wu 等<sup>[10]</sup>将 BMSC 与平滑肌细胞共培养发现,BMSC 有向内皮细胞分化的潜能,同时还有部分抑制平滑肌细胞增殖的能力。在心肌梗死的研究中发现移植的 BMSC 能分化为内皮细胞参与梗死区新生血管的形成,提高了梗死心脏射血分数<sup>[11-12]</sup>。Mirza 等<sup>[13]</sup>将 BMSC 种植在人工血管补片上发现 BMSC 可以分化为有功能的内皮细胞,抑制了人工血管血栓的形成。Wu 等<sup>[14]</sup>将 BMSC 种植在血管内的支架上促进了血管再内皮化,抑制了内膜增生。此外 Foteinos 等<sup>[15]</sup>在 ApoE 基因敲除的小鼠模型中发现在形成动脉粥样硬化的区域,干细胞移植可以逆转损害的血管内皮功能。由此推测,在体内移植 BMSC 对损伤的血管内皮修复和功能的恢复有潜在的能力。本研究在颈动脉球囊损伤后行 BMSC 移植,1 周后移植组损伤血管内膜有 EGFP 阳性的表达,在对照组无表达,说明移植 EGFP 标记的 BMSC 能向损伤的血管内膜归巢。细胞移植后 2 周免疫组织化学染色显示,BMSC 移植组损伤血管内膜面有内皮细胞的特异性表型蛋白(CD31)的连续性表达,而对照组为阴性,说明移植的 BMSC 分化为内皮细胞。细胞移植后 4 周血管形态学显示 BMSC 移植组的血管狭窄率、新生内膜面积、新生内膜面积/中膜面积均明显小于对照组。上述结果表明,BMSC 移植后损伤血管的早期再内皮化可以抑制损伤血管内膜的增生。

研究证实血管平滑肌细胞的增殖、迁移是血管再狭窄的发生病理基础,在血管平滑肌细胞增殖过程中其表现由收缩型向合成型转变发挥了关键作用<sup>[16-17]</sup>。正常动脉壁平滑肌细胞为收缩表型,增殖能力较弱。当血管受到损伤时,平滑肌细胞由收缩表型转换成合成表型,其增殖能力显著提高,并能分泌细胞外基质,参与血管损伤后的修复和增殖<sup>[18]</sup>。由此可见,有效抑制血管平滑肌细胞由收缩表型向合成型转化有助于抑制血管内膜增生。Zhang 等<sup>[19]</sup>在大鼠颈动脉损伤模型上发现人参皂甙通过对血管平滑肌细胞表型的调节,抑制了平滑

肌细胞的增殖和新生内膜增生。在本研究中细胞移植后 2 周免疫组织化学显示,BMSC 移植组血管中膜和新生内膜中的 SM $\alpha$ -actin 表达较对照组明显增加,PCNA 表达较对照组明显减少,同时伴有 BMSC 移植组新生内膜面积和血管狭窄率降低。在移植组收缩型血管平滑肌细胞的特异性表达蛋白 SM  $\alpha$ -actin 的表达增加说明 BMSC 移植后由收缩型向合成型转化的平滑肌细胞减少,更多的平滑肌细胞维持在收缩型的状态。另一方面反映细胞增殖活性的 PCNA 在 BMSC 移植组的下调进一步说明平滑肌细胞的增殖活性受到抑制,从而减轻新生内膜的增生。由此推测,BMSC 移植在促进损伤的血管内皮修复的同时,还促进了血管平滑肌细胞表型的转化,从而抑制血管平滑肌细胞的增殖,其具体的机制还需进一步深入研究。

综上所述,本研究在兔颈动脉球囊损伤模型上,移植 BMSC 能归巢至损伤血管内膜分化为内皮细胞,促进损伤血管再内皮化及血管平滑肌细胞的表型转化,抑制血管内膜平滑肌细胞增殖,减轻血管再狭窄。

#### [参考文献]

- [1] Orlic D, Kajstural J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium[J]. *Nature*, 2001, 410 (6 829): 701-705.
- [2] Oswald J, Boxberger S, Jorgensen B, et al. Mesenchymal stem cells can be differentiated into endothelial cells in vitro[J]. *Stem Cells*, 2004, 22(3): 377-384.
- [3] 田少华, 张荣庆, 魏丽萍, 等. 剪应力和血管内皮生长因子诱导骨髓间充质干细胞向内皮细胞分化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17 (5): 379-382.
- [4] Pankajakshan D, Kansal V, Agrawal DK. In vitro differentiation of bone marrow derived porcine mesenchymal stem cells to endothelial cells[J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2012, 10: 1 478-483.
- [5] DeSantiago J, Bare DJ, Semennov I, et al. Excitation-contraction coupling in ventricular myocytes is enhanced by paracrine signaling from mesenchymal stem cells[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52 (6): 1 249-256.
- [6] 沈长银, 石 蓓, 赵然尊, 等. 兔颈动脉粥样硬化狭窄动物模型的制备[J]. *四川大学学报·医学版*, 2009, 40 (5): 923-926.
- [7] Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2001, 12 (4): 383-389.
- [8] Kipshidze N, Dangas G, Tsapenko M, et al. Role of the endothelium in modulating neointimal formation: vascular

- protective approaches to attenuate restenosis after percutaneous coronary interventions [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44 (4): 733-739.
- [9] Chen L, Wu F, Xia WH, et al. CXCR4 gene transfer contributes to in vivo reendothelialization capacity of endothelial progenitor cells[J]. Cardiovasc Res, 2010, 88 (3): 462-470.
- [10] Wu X, Huang L, Zhou Q, et al. Mesenchymal stem cells participating in ex vivo endothelium repair and its effect on vascular smooth muscle cells growth[J]. Int J Cardiol, 2005, 105 (3): 274-282.
- [11] Silva GV, Litovsky S, Assad JA, et al. Mesenchymal stem cells differentiate into an endothelial phenotype, enhance vascular density, and improve heart function in a canine chronic ischemia model[J]. Circulation, 2005, 111 (2): 150-156.
- [12] 李贺, 周欣, 舒瑶, 等. 骨髓间充质干细胞移植对心肌缺血/再灌注大鼠心肌胶原与血管新生的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16 (4): 813-818.
- [13] Mirza A, Hyvelin JM, Rochefort GY, et al. Undifferentiated mesenchymal stem cells seeded on a vascular prosthesis contribute to the restoration of a physiologic vascular wall[J]. J Vasc Surg, 2008, 47 (6): 1 313-321.
- [14] Wu X, Wang G, Tang C, et al. Mesenchymal stem cell seeding promotes reendothelialization of the endovascular stent[J]. J Biomed Mater Res A, 2011, 98 (3): 442-449.
- [15] Foteinos G, Hu Y, Xiao Q, et al. Rapid endothelial turnover in atherosclerosis-prone areas coincides with stem cell repair in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Circulation, 2008, 117 (14): 1 856-863.
- [16] Rudijanto A. The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis [J]. Acta Med Indones, 2007, 39 (2): 86-93.
- [17] Gomez D, Owens GK. Smooth muscle cell phenotypic switching in atherosclerosis[J]. Cardiovasc Res, 2012, 95 (2): 156-164.
- [18] Owens GK. Molecular control of vascular smooth muscle cell differentiation and phenotypic plasticity[J]. Novartis Found Symp, 2007, 283: 174-191.
- [19] Zhang S, Deng J, Gao Y, et al. Ginsenoside Rb<sub>1</sub> inhibits the carotid neointimal hyperplasia induced by balloon injury in rats via suppressing the phenotype modulation of vascular smooth muscle cells[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 685 (1-3): 126-132.
- (此文编辑 李小玲)