

# 培哌普利改善糖尿病大鼠急性心肌梗死后内皮祖细胞动员

孙佳音, 康丽娜, 徐标

(南京大学医学院附属鼓楼医院心脏科, 江苏省南京市 210008)

[关键词] 培哌普利; 内皮祖细胞; 血管新生; 糖尿病; 急性心肌梗死; 心功能

[摘要] **目的** 观察培哌普利对糖尿病大鼠急性心肌梗死后骨髓内皮祖细胞动员和血管新生障碍的影响, 并探讨其可能的分子机制。**方法** 高脂饮食联合小剂量链脲霉素诱导雄性 SD 大鼠糖尿病模型, 成模 4 周后结扎冠状动脉左前降支造成急性心肌梗死模型。术后将大鼠随机分至培哌普利治疗组和模型组 (各组  $n = 15$ )。流式细胞术检测术前及术后不同时间点 (1、3、5、7、14 和 28 天) 外周血  $CD45^{-/low} + CD133^{+} KDR^{+}$  内皮祖细胞数量, ELISA 法检测不同时间点血浆血管内皮生长因子水平。CD31 免疫荧光染色法评估心肌梗死 1 个月后心肌梗死周围区血管新生情况。超声心动图评估心功能改变。免疫印迹法测定骨髓细胞中内皮祖细胞动员相关通路蛋白的表达。**结果** 培哌普利治疗可显著改善糖尿病时缺血诱导的内皮祖细胞动员障碍, 使循环内皮祖细胞峰值明显升高 ( $103 \pm 37$  个/ $10^6$  单核细胞比  $58 \pm 19$  个/ $10^6$  单核细胞,  $P < 0.05$ ), 同时伴有血浆血管内皮生长因子水平升高, 骨髓内皮祖细胞动员通路的信号分子蛋白激酶 B 与内皮型一氧化氮合酶磷酸化增加以及基质金属蛋白酶 9 的表达升高 ( $P < 0.05$ )。与模型组相比, 培哌普利治疗后糖尿病大鼠心肌梗死周围区新生毛细血管密度显著增加, 射血分数及左心室短轴缩短率明显改善 (所有  $P < 0.05$ )。**结论** 培哌普利能改善糖尿病大鼠缺血诱导的骨髓内皮祖细胞动员障碍, 增加缺血区血管新生, 最终改善心功能。这种作用可能通过活化骨髓内皮祖细胞动员相关通路介导。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Perindopril Improves Endothelial Progenitor Cell Mobilization in Diabetic Rats After Acute Myocardial Infarction

SUN Jia-Yin, KANG Li-Na, and XU Biao

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

[KEY WORDS] Perindopril; Endothelial Progenitor Cell; Neovascularization; Diabetes; Acute Myocardial Infarction; Cardiac Function

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the beneficial effects of perindopril on bone marrow-endothelial progenitor cell (EPC) mobilization, neovascularization and cardiac function in diabetic rats after acute myocardial infarction (AMI), and explore the potential underlying mechanism for these effects. **Methods** High fat diet combined with a low dose of Streptozocin (STZ) was used to induce diabetic models, then left anterior descending coronary artery ligation was performed to induce AMI. Diabetic rats were randomly assigned into perindopril group or control group after surgery ( $n = 15$  in each group). The percentage of  $CD45^{-/low} + CD133^{+} KDR^{+}$  EPC in peripheral blood mononuclear cells was measured by flow cytometry pre-operation and at day 1, 3, 5, 7, 14, 28 post-operation, and the plasma level of vascular endothelial growth factor (VEGF) at the same time points was measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kit. Capillary density in the peripheral area of infarction was determined by CD31 staining. Echocardiography was performed to evaluate cardiac function. The expression and phosphorylation of protein associated with EPC mobilization in bone marrow were determined by Western blot analysis. **Results** Perindopril treatment could notably improve the impaired ischemia-induced EPC mobilization in diabetic condition, and elevate the tiptop of circulating EPC ( $103 \pm 37/10^6$  vs  $58 \pm 19/10^6$ ,  $P < 0.05$ ).

At the same time, the level of plasma VEGF was raised, the expression of Akt and endothelial nitric oxide synthase (eNOS)

[收稿日期] 2013-01-04

[基金项目] 国家自然科学基金(81070195, 81000055)和江苏省自然科学基金(BK 2010107)

[作者简介] 孙佳音, 博士, 研究方向为糖尿病心肌梗死后内皮祖细胞的动员及血管新生, E-mail 为 sjy616@163.com。康丽娜, 博士, 主治医师, 研究方向为心血管疾病的诊治, E-mail 为 army0001@163.com。通讯作者徐标, 博士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为心脏疾病的介入治疗, E-mail 为 xubiao@medmail.com.cn。

phosphorylation, as well as matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression in bone marrow were increased (all  $P < 0.05$ ). Compared with control ones, diabetic rats with perindopril treatment had higher capillary density around area of infarction. Moreover, left ventricular ejection fraction and left ventricular fractional shorting were apparently improved in perindopril group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Perindopril treatment improves the ischemia induced EPC mobilization and neovascularization in diabetic rats, and ameliorates the cardiac function after AMI in diabetic condition, which might be associated with the activation of protein in EPC mobilization pathway.

糖尿病患者心肌梗死后预后较差<sup>[1]</sup>,与糖尿病状态下血管新生及侧枝循环生成障碍相关<sup>[2]</sup>。现已证实,血管新生异常与糖尿病时循环中内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)数量减少且功能下降有关<sup>[3,4]</sup>。本实验组亦发现糖尿病伴心肌梗死时EPC动员通路,即血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, eNOS)通路异常<sup>[5]</sup>。血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)可以通过激活Akt/eNOS途径促进一氧化氮(nitric oxide, NO)的释放<sup>[6]</sup>,后者在EPC的动员及心肌梗死后血管新生中有重要作用<sup>[7-9]</sup>。因此在本实验中,我们对糖尿病伴心肌梗死大鼠予培哌普利治疗,通过观察缺血区血管新生程度,以及骨髓中EPC动员相关蛋白表达情况,来初步探讨ACEI改善糖尿病伴心肌梗死预后的可能机制。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验材料

雄性SD大鼠购自南京大学模式动物研究所;高脂饲料(40%脂肪)购自上海斯莱克实验动物有限公司;链脲霉素(Streptozotocin, STZ)购自Sigma公司;培哌普利购自天津施维雅制药有限公司;大鼠淋巴细胞分离液购自天津市灏洋生物制品科技有限公司;FITC标记的小鼠抗大鼠CD45单克隆抗体和PE-Cy5.5标记的抗兔荧光二抗购自Invitrogen公司;兔抗大鼠CD133单克隆抗体及兔抗大鼠基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)抗体购自Abcam公司;小鼠生物素标记的抗大鼠血管内皮生长因子受体2(VEGF receptor-2, VEGFR-2)(KDR)单克隆抗体购自Novus Biologicals公司;APC标记的抗生物素荧光二抗购自eBioscience公司;红细胞裂解液购自Biolegend公司;大鼠VEGF ELISA试剂盒购自Abcam公司;小鼠抗大鼠eNOS、Akt及其相应磷酸化产物(p-eNOS, p-Akt)以及CD31等多克隆抗体购自BD公司;兔抗大鼠 $\beta$ -actin多克隆抗

体购自Santa Cruz公司。

### 1.2 糖尿病模型的建立

180~200 g SPF大鼠予高脂饮食4周后,腹腔注射STZ 30 mg/kg,3天后测血糖、血脂及血浆胰岛素水平,并计算胰岛素敏感指数(insulin sensitivity index, ISI)。空腹血糖 $> 10$  mmol/L或餐后血糖 $> 16.7$  mmol/L即为造模成功。选取喂食普通饮食4周且空腹血糖 $< 7$  mmol/L或餐后血糖 $< 10$  mmol/L的大鼠作为非糖尿病组,检测其血糖、血脂及胰岛素水平以作对照。此后继续高脂喂养4周。

### 1.3 心肌梗死模型制备和分组

高脂饮食喂养4周后,糖尿病大鼠被麻醉,气管插管,呼吸机辅助通气。左胸开口,结扎冠状动脉前降支,超声心动图及肉眼观察证实心肌梗死模型制备成功。随机将大鼠分成模型组(予0.5%羧甲基纤维素钠1 mL/d灌胃治疗,  $n = 15$ )和治疗组[予培哌普利2 mg/(kg·d)灌胃治疗,  $n = 15$ ],疗程4周。

### 1.4 外周血内皮祖细胞的检测

于术前及术后不同时间点(1、3、5、7、14、28天)采血,用大鼠淋巴细胞分离液密度梯度离心分离外周血单个核细胞。加入CD45、CD133和KDR三种标记大鼠早期EPC的单克隆抗体各0.5  $\mu$ L,避光孵育20 min,清洗后加入相应荧光二抗,避光孵育15 min。红细胞裂解液避光孵育10 min后,用BD公司的FACS Calibur流式细胞仪检测外周血CD45<sup>low</sup>+CD133<sup>+</sup>KDR<sup>+</sup>早期EPC水平。

### 1.5 血浆中血管内皮生长因子的检测

于术前及术后不同时间点(1、3、5、7、14、28天)采血,ELISA法检测血浆VEGF水平,操作按照检测试剂盒说明书进行。

### 1.6 心功能的检测

给药4周后将大鼠麻醉,用二维超声心动图检测大鼠心功能。将探头放置在胸骨左缘3~4肋间,指向左上方显示左心室长轴断面,测量左心室舒张期末内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVDD)和左心室收缩期末内径(left ventricular end-systolic diameter, LVSD)、舒张期末及收缩期末室间隔厚度(inter-ventricular septal thickness in diastolic

and systolic, IVSd and IVSs)、舒张期末及收缩期末左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness in diastolic and systolic, LVPWd and LVPWs)、左心室缩短分数(left ventricular fractional shortening, LVFS)和左心室射血分数(left ventricular systolic ejection fraction, LVEF)等参数。

### 1.7 心肌梗死周围区血管新生的检测

心脏超声检查后将大鼠处死,取出心脏制成 5  $\mu\text{m}$  冰冻切片。用 4% 多聚甲醛固定 15 min 后,按 1:200 稀释 CD31 一抗进行标记,4 $^{\circ}\text{C}$  过夜。之后用 1:200 稀释的荧光二抗常温孵育 2 h,DAPI 染色后荧光显微镜观察心肌梗死周围区血管密度。

### 1.8 骨髓内皮祖细胞动员相关通路测定

治疗 7 天后,以外科手术暴露大鼠股骨及胫腓骨,500  $\mu\text{L}$  PBS 定量冲洗骨髓,留取骨髓上清。之后用大量 PBS 反复冲洗骨髓,200 目纱网过滤后离心,获得骨髓细胞。蛋白裂解液提取总蛋白,凝胶电泳,转膜。5% 脱脂奶粉封闭 2 h 后,分别用 Akt(1:2000 稀释)、p-Akt(1:2000 稀释)、eNOS(1:1000 稀释)、p-eNOS(1:500 稀释)、MMP-9(1:5000 稀释)和  $\beta$ -actin(1:2000 稀释)等多克隆抗体 4 $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜,洗膜后加入相应辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗,常温孵育 2 h,洗膜后加入发光液暗室显影。用 Quantity One 图象分析软件分析,将待测蛋白条带与同一泳道  $\beta$ -actin 条带光密度比值作为结果。

### 1.9 统计学分析

应用 SPASS 17.0 软件进行统计学分析,计量数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间均数比较采用独立样本  $t$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 大鼠基本生理情况

与正常饮食大鼠(非糖尿病组)相比,高脂喂养 4 周后大鼠体重增长显著( $P < 0.01$ ),但给予小剂量 STZ 作用后体重增长逐渐缓慢,至手术前体重已与非糖尿病组差异无显著性。高脂饮食大鼠 STZ 腹腔注射 1 周后,空腹及餐后血糖、血浆总胆固醇、甘油三酯和空腹胰岛素水平均显著高于非糖尿病大鼠( $P < 0.01$ ),提示糖尿病模型复制成功(表 1)。

### 2.2 培哌普利增加糖尿病心肌梗死大鼠循环内皮祖细胞数量

模型组大鼠急性心肌梗死后外周血 EPC 出现两个高峰,一是在术后 1 天( $49 \pm 18$  个/ $10^6$  单核细胞),另

一个出现在术后 5 天( $58 \pm 19$  个/ $10^6$  单核细胞)并延续至术后 7 天( $54 \pm 22$  个/ $10^6$  单核细胞),随后逐渐下降。给予培哌普利治疗后,循环 EPC 从术后 1 天起逐渐升高,3 天时显著高于同时间点模型组( $65 \pm 21$  个/ $10^6$  单核细胞比  $23 \pm 12$  个/ $10^6$  单核细胞, $P < 0.05$ ),并于治疗后 7 天达到高峰( $103 \pm 37$  个/ $10^6$  单核细胞),且显著高于模型组 EPC 高峰值( $P < 0.05$ ;图 1)。

表 1. 糖尿病与非糖尿病大鼠基本情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1. Characteristic changes of diabetic rat model compared with normal rat( $\bar{x} \pm s$ )

| 基本资料             | 非糖尿病组<br>( $n = 20$ ) | 糖尿病组<br>( $n = 30$ )          |
|------------------|-----------------------|-------------------------------|
| 4 周时体重(g)        | 342.4 $\pm$ 22.4      | 421.5 $\pm$ 24.9 <sup>a</sup> |
| 4 周时空腹血糖(mmol/L) | 4.32 $\pm$ 0.43       | 16.51 $\pm$ 2.89 <sup>a</sup> |
| 8 周时体重(g)        | 441.9 $\pm$ 23.1      | 458.4 $\pm$ 36.1              |
| 8 周时空腹血糖(mmol/L) | 4.14 $\pm$ 0.57       | 25.46 $\pm$ 3.53 <sup>a</sup> |
| 总胆固醇(mmol/L)     | 0.74 $\pm$ 0.18       | 2.27 $\pm$ 1.38 <sup>a</sup>  |
| 甘油三酯(mmol/L)     | 1.62 $\pm$ 0.28       | 2.43 $\pm$ 0.64 <sup>a</sup>  |
| 空腹胰岛素(mIU/L)     | 36.11 $\pm$ 4.52      | 74.32 $\pm$ 9.84 <sup>a</sup> |
| 胰岛素敏感指数          | -4.74 $\pm$ 0.76      | -7.53 $\pm$ 0.95 <sup>a</sup> |

a 为  $P < 0.01$ ,与非糖尿病组相比。

### 2.3 培哌普利增加糖尿病大鼠心肌梗死后血浆 VEGF 水平

糖尿病大鼠血浆 VEGF 水平在心肌梗死后 5 天达到高峰( $3.63 \pm 1.02$  ng/L),随后逐渐下降。加用培哌普利治疗后,血浆 VEGF 的变化趋势与循环 EPC 相似,从术后 1 天开始升高,术后 3 天、5 天的水平虽比模型组高,但差异无统计学意义。至治疗 7 天升至最高( $5.46 \pm 1.42$  ng/L),约是模型组同时时间点的 2.5 倍,最高值的 1.5 倍(所有  $P < 0.05$ ;图 1)。

### 2.4 培哌普利改善糖尿病大鼠心肌梗死后心功能

与模型组相比,糖尿病大鼠心肌梗死后经培哌普利治疗可以改善左心室心肌收缩功能,表现为 LVSD 降低,LVEF 和 LVFS 升高。另外,治疗组 IVSs 亦增高明显。而其他指标如 LVDD、IVSd、LVPWd、LVPWs 在两组间差异无显著性(表 2)。

### 2.5 培哌普利改善糖尿病大鼠心肌梗死周围区血管新生

CD31 染色观察心肌梗死周围区微血管密度,结果显示,与模型组相比,治疗组血管密度显著增加(图 2)。

### 2.6 培哌普利改善糖尿病大鼠骨髓内皮祖细胞动员相关信号通路的活化

培哌普利治疗 1 周后,可显著改善糖尿病大鼠骨

髓中 Akt, eNOS 的活性( $p\text{-Akt}/\text{Akt}$ : $0.64 \pm 0.36$  比  $0.41 \pm 0.05$ ,  $P < 0.05$ ;  $p\text{-eNOS}/\text{eNOS}$ : $0.58 \pm 0.17$  比  $0.23 \pm 0.09$ ,  $P < 0.05$ ), 并且增加 MMP-9 的表达( $\text{MMP-9}/\beta\text{-actin}$ : $1.32 \pm 0.24$  比  $0.82 \pm 0.18$ ,  $P < 0.05$ ; 图 3)。

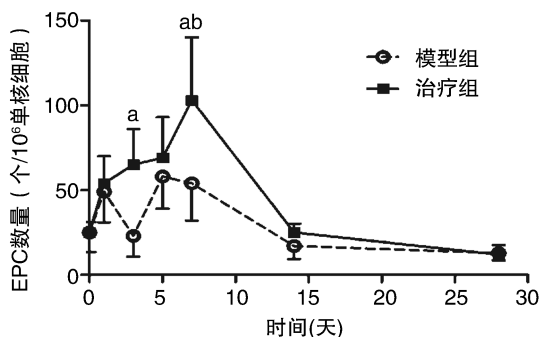


图 1. 糖尿病大鼠术前及术后不同时间点外周血 EPC 数量及 VEGF 水平变化 a 为  $P < 0.05$ , 与模型组同时间点相比; b 为  $P < 0.05$ , 与模型组高峰点相比。

Figure 1. Circulating EPC count and levels of VEGF before AMI and on different time points after that

表 2. 糖尿病大鼠心肌梗死后 4 周心脏结构及功能超声指标  
Table 2. Effects of perindopril on cardiac structure and function 4 weeks after myocardial infarction in diabetic rats

| 指标        | 模型组                | 治疗组                  |
|-----------|--------------------|----------------------|
| LVDD(mm)  | $7.62 \pm 0.63$    | $7.02 \pm 0.80$      |
| LVSD(mm)  | $5.66 \pm 0.55$    | $5.00 \pm 0.32^a$    |
| IVSd(mm)  | $1.04 \pm 0.22$    | $1.30 \pm 0.14$      |
| IVSs(mm)  | $1.30 \pm 0.34$    | $1.90 \pm 0.25^b$    |
| LVPWd(mm) | $1.90 \pm 0.32$    | $2.18 \pm 0.25$      |
| LVPWs(mm) | $2.74 \pm 0.75$    | $3.08 \pm 0.43$      |
| LVEF      | $50.3\% \pm 3.6\%$ | $69.2\% \pm 2.9\%^b$ |
| LVFS      | $22.2\% \pm 2.0\%$ | $34.4\% \pm 2.2\%^b$ |

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与模型组相比。

### 3 讨论

本研究用高脂饮食联合小剂量 STZ 建立实验性大鼠糖尿病模型。高脂饮食后, 大鼠体重明显增加, 而小剂量 STZ 损伤胰岛功能后, 大鼠体重增长

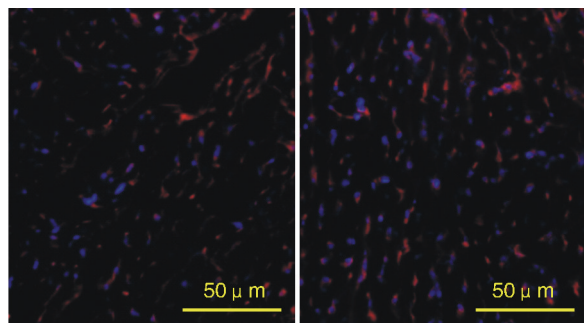


图 2. 糖尿病大鼠心肌梗死 1 个月后梗死周围区血管新生情况 (CD31 荧光染色) 左为模型组, 右为治疗组。

Figure 2. Ischemia-induced blood vessel formation in diabetic rats without treatment or treatment with perindopril for one month

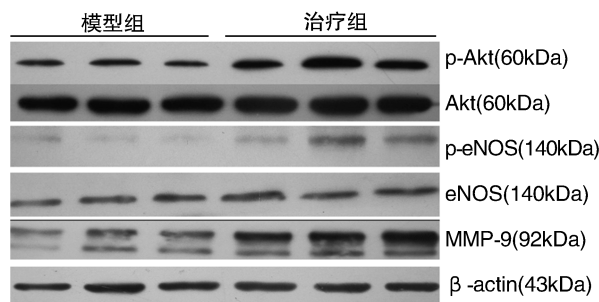


图 3. 培哚普利治疗 1 周后骨髓中 Akt, eNOS 以及 MMP-9 的蛋白表达与活化

Figure 3. The expression and activity of Akt, eNOS and MMP-9 in bone marrow

缓慢, 同时空腹、餐后血糖以及空腹胰岛素增高, ISI 下降, 能较好的模拟临床上伴有胰岛素抵抗的糖尿病状态。另外, 高脂饮食后大鼠血浆总胆固醇及甘油三酯水平升高, 用结扎冠状动脉左前降支造成急性心肌梗死模型, 能够模拟临床上急性心肌缺血情况。在此研究中, 我们证实了培哚普利可以改善糖尿病状态下受损的 EPC 动员, 还发现此作用与活化 EPC 动员相关信号通路 VEGF/Akt/eNOS/MMP-9 有关。此外培哚普利在增加循环 EPC 的同时, 还促进了心肌梗死周围区血管新生, 最终改善了糖尿病大鼠心肌梗死后心功能。

研究证实, 糖尿病伴心肌梗死时循环中 EPC 数量减少<sup>[5]</sup>, 而外周血中 EPC 主要来源于骨髓。组织缺血时, 许多细胞因子如缺血诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 $\alpha$ )、VEGF、基质细胞衍生因子 1 $\alpha$  (stromal cell derived factor-1 $\alpha$ , SDF-1 $\alpha$ ) 等均参与了骨髓 EPC 的动员及归巢<sup>[10,11]</sup>。其中 VEGF 可活化骨髓中磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K) /Akt/eNOS 途径, 增加 NO 的释放,

促进骨髓中 MMP-9 表达增加、活性增强,最终解除基质细胞对 EPC 的束缚作用,促进骨髓 EPC 的动员<sup>[12,13]</sup>。动员至外周血的 EPC 可特异性地归巢到缺血组织,参与新生血管的形成,继而改善缺血心肌的血供。但上述通路在糖尿病状态下被抑制,致使糖尿病缺血时 EPC 动员受阻<sup>[14]</sup>。ACEI 类药物早已被证实可以促进缺血时骨髓 EPC 的动员<sup>[15]</sup>,我们前期试验亦发现糖尿病伴心肌梗死患者服用培哌普利后,循环 EPC 数量增多且血浆 VEGF 表达升高<sup>[16]</sup>。本实验中,我们观察到应用培哌普利治疗 7 天后,糖尿病心肌梗死大鼠循环 EPC 显著升高,同时血浆中 VEGF 的水平以及骨髓中 p-Akt、p-eNOS、MMP-9 的表达亦升高明显,这均说明培哌普利可通过改善 VEGF/Akt/eNOS/MMP-9 通路的活化,促进骨髓中 EPC 释放至外周血。

在心肌缺血情况下,侧枝血管的生成很大程度上决定了缺血的严重程度和缺血后心功能,因此促进缺血区小血管生长和侧支循环的形成,实现心肌缺血区的“自我搭桥”成为一种重要的治疗策略。而循环中 EPC 在缺血后血管新生中有重要的作用<sup>[17,18]</sup>。本研究选取 LVFS 和 LVEF 作为反映左心室收缩功能的指标,发现糖尿病大鼠服用培哌普利 1 个月后,心肌梗死周围区血管密度显著增加,同时 LVEF 和 LVFS 较模型组亦有明显改善,说明培哌普利可以通过增加心肌缺血区血管新生,而保护糖尿病大鼠心肌梗死后左心室收缩功能<sup>[19]</sup>。此外,超声心动图也显示治疗组大鼠心肌梗死后 LVSD 明显降低,IVSs 显著增厚,表明培哌普利也可以减轻心肌梗死后失代偿性的心室扩张,改善心肌重构。

#### [参考文献]

[1] Lambdin N, Fertin M, de Groote P, et al. Cardiac remodeling and heart failure after a first anterior myocardial infarction in patients with diabetes mellitus [J]. *J Cardiovasc Med*, 2012, 13 (6): 353-359.

[2] Kolluru GK, Bir SC, Kevil CG. Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing [J]. *Int J Vasc Med*, 2012, 2012: 918-267.

[3] Fadini GP, Miorin M, Facco M, et al. Circulating endothelial progenitor cells are reduced in peripheral vascular complications of type 2 diabetes mellitus [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45 (9): 1449-457.

[4] Capla JM, Grogan RH, Callaghan MJ, et al. Diabetes impairs endothelial progenitor cell-mediated blood vessel formation in response to hypoxia [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2007, 119(1): 59-70.

[5] Ling L, Shen Y, Wang K, et al. Worse clinical outcomes in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: rele-

vance to impaired endothelial progenitor cells mobilization [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50739.

- [6] Donnini S, Solito R, Giachetti A, et al. Fibroblast growth factor-2 mediates angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angiogenesis in coronary endothelium [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 319 (2): 515-522.
- [7] Goldstein LJ, Gallagher KA, Bauer SM, et al. Endothelial progenitor cell release into circulation is triggered by hyperoxia-induced increases in bone marrow nitric oxide [J]. *Stem Cells*, 2006, 24 (10): 2309-318.
- [8] Liesmaa I, Leskinen HK, Kokkonen JO, et al. Hypoxia-induced expression of bradykinin type-2 receptors in endothelial cells triggers NO production, cell migration, and angiogenesis [J]. *J Cell Physiol*, 2009, 221(2): 359-366.
- [9] Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells [J]. *Nat Med*, 2003, 9: 1370-376.
- [10] 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.
- [11] Gallagher KA, Liu ZJ, Xiao M, et al. Diabetic impairments in NO-mediated endothelial progenitor cell mobilization and homing are reversed by hyperoxia and SDF-1 alpha [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(5): 1249-259.
- [12] Liu ZJ, Velazquez OC. Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10: 1869-882.
- [13] 谢晓云, 莫朝晖, 陈科, 等. 胰高血糖素样肽 1 对内皮祖细胞增殖分化能力的影响及其机制 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2010, 35 (12): 1254-260.
- [14] Dong L, Kang LN, Ding L, et al. Insulin modulates ischemia-induced endothelial progenitor cell mobilization and neovascularization in diabetic mice [J]. *Microvasc Res*, 2011, 82 (3): 227-236.
- [15] Wang CH, Verma S, Hsieh IC, et al. Enalapril increases ischemia-induced endothelial progenitor cell mobilization through manipulation of the CD26 system [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 41(1): 34-43.
- [16] 孙佳音, 翟琳, 叶家欣, 等. 培哌普利对急性心肌梗死伴 2 型糖尿病患者内皮祖细胞动员及预后的影响 [J]. *上海医药*, 2012, 35(3): 189-193.
- [17] Jeon O, Song SJ, Bhang SH, et al. Additive effect of endothelial progenitor cell mobilization and bone marrow mononuclear cell transplantation on angiogenesis in mouse ischemic limbs [J]. *J Biomed Sci*, 2007, 14(3): 323-330.
- [18] 方立, 陈美芳, 余国龙, 等. 内皮祖细胞对血管平滑肌细胞增殖的影响 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2010, 1(8): 52-60.
- [19] Thal MA, Krishnamurthy P, Mackie AR, et al. Enhanced angiogenic and cardiomyocyte differentiation capacity of epigenetically reprogrammed mouse and human endothelial progenitor cells augments their efficacy for ischemic myocardial repair [J]. *Circ Res*, 2012, 111(2): 180-190.

(此文编辑 许雪梅)