

心脏康复与内皮祖细胞的关系

郭媛, 彭然, 肖乾凤, 李达, 赵旺, 许丹焰

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 心脏康复; 获益机制; 内皮祖细胞

[摘要] 心脏康复是一个综合项目,其内容涵盖了病情评估、心血管疾病危险因素控制、药物治疗、心理干预、运动训练、疾病教育等。尽管心脏康复的获益已为大量研究所证实,但其具体机制迄今为止仍未完全阐明。目前,内皮祖细胞对心血管的保护作用已得到肯定,且已有研究证实了心脏康复可有效改善内皮祖细胞的功能及数量,这有望解释心脏康复的具体获益机制。因此,文章总结了心脏康复与内皮祖细胞的关系,旨在为探讨心脏康复的获益机制提供新的借鉴。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Relationship of Cardiac Rehabilitation and Endothelial Progenitor Cells

GUO Yuan, PENG Ran, XIAO Qian-Feng, LI Da, ZHAO Wang, and XU Dan-Yan

(Department of Cardiology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] Cardiac Rehabilitation; Benefit Mechanism; Endothelial Progenitor Cells

[ABSTRACT] Cardiac rehabilitation is a comprehensive program, which mainly focuses on disease evaluation, cardiovascular risk factors controlling, medication therapy, psychological intervention and patient education. Although the benefits of cardiac rehabilitation have been widely evidenced, its mechanism is still not completely clarified. Nowadays, the protective role of endothelial progenitor cells for cardiovascular disorders has been proved, and accumulating evidence showed that cardiac rehabilitation can significantly improve the level of endothelial progenitor cells, which is likely to illustrate the profiting mechanism of cardiac rehabilitation. Thus, this article summaries the relationship of cardiac rehabilitation and endothelial progenitor cells aiming to provide a novel point to demonstrate the beneficial mechanism of cardiac rehabilitation.

心脏康复在心血管疾病的二级预防中具有重要意义。据相关数据统计,心脏康复可将心血管疾病总死亡率降低 25% 左右^[1]。目前心脏康复已作为正式治疗方案之一被列入欧洲最新急性 ST 段抬高型心肌梗死及心血管疾病的临床预防等指南^[2,3]。心脏康复是一个相对安全的综合项目,其获益人群不仅包括稳定型心绞痛、急性心肌梗死患者,同时还包括心力衰竭、心肺外科术后及周围血管病变患者等^[4-6]。

心脏康复的裨益已为大量研究所证实,其获益内容包括稳定并逆转心血管疾病的病程进展、降低心血管疾病患者的死亡率、提高患者运动耐量及最大摄氧峰值、改善患者心理健康及生活质量等^[7,8]。

但其具体分子获益机制迄今仍未完全阐明。目前认为多数心血管系统疾病与血管内皮受损密切相关,而内皮祖细胞对受损血管内皮修复起重要作用。近年来,除大量临床及动物实验探讨了内皮祖细胞对心血管的保护作用外,也有研究报道了心脏康复可有效改善内皮祖细胞的数量及功能,因此,本文就心脏康复与内皮祖细胞的关系进行综述。

1 内皮祖细胞的概述

内皮祖细胞是一类具有多重分化潜能的原始细胞。内皮祖细胞起源并定居于骨髓组织,其初始增殖能力极度活跃,经连续分化后成为成熟血管内

[收稿日期] 2014-03-13

[基金项目] 国家自然科学基金(81170190,81372117)

[作者简介] 郭媛,硕士研究生,研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化,E-mail 为 guoyuan0815@163.com。通讯作者许丹焰,博士研究生导师,研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化,E-mail 为 xudanyan02@sina.com。

皮细胞。内皮祖细胞由 Asahara 等首次从人外周血中分离并鉴定,目前其鉴定的特征性标记包括 CD133、CD34 和 KDR (kinase insert domain-containing receptor) 等,其中 CD133 又用以区分内皮祖细胞与成熟血管内皮细胞^[9]。

近年来,已有动物实验及临床研究发现内皮祖细胞可促进血管发生及新生血管形成,对心肌缺血区血管再生有重要意义。正常情况下外周循环中的内皮祖细胞数量极少,但在某些情况下,如低氧、缺血等可促进内皮祖细胞向外周动员、迁移,且其增殖、分化及归巢等能力也显著增强^[10,11]。此外,也有研究报道心脏康复可有效改善内皮祖细胞功能,减少其凋亡,促进其向心肌缺血区动员、增殖^[12]。

2 内皮祖细胞与心血管疾病评估

内皮祖细胞是血管内皮的前体,在内皮修复及血管新生过程中起重要作用。因此,循环中内皮祖细胞的数量及功能可用于评估多种心血管疾病。已有研究报道外周血中内皮祖细胞数量减少是预测血管内皮功能紊乱及心血管疾病发生风险的一项重要指标。Giannotti 等^[13]研究了健康人群及高血压患者内皮祖细胞的功能,结果显示与对照组相比,高血压病患者的内皮祖细胞对损伤血管的修复能力明显下降,且内皮祖细胞的凋亡情况增加。而 Oliveras 等^[14]的一项关于顽固性高血压患者循环中内皮祖细胞的研究表明,顽固性高血压患者较对照组内皮祖细胞的数量减少约 56.3%。经过分离培养后,顽固性高血压患者的内皮祖细胞数量约减少 76.7%。由此推测内皮祖细胞数量及增殖能力显著降低是顽固性高血压的一项独立预测指标。

冠心病患者循环中内皮祖细胞的数量改变尚无定论。有研究认为冠心病患者循环中内皮祖细胞的数量相对增加,而当发生急性心肌梗死时内皮祖细胞的水平将进一步增加。据相关数据显示急性冠状动脉综合征患者较稳定型心绞痛患者循环中内皮祖细胞水平增加 2.6 倍,提示内皮祖细胞对急性冠状动脉综合征的预测具有重要意义^[15]。但 Vemparala 等^[16]通过检测内皮祖细胞的端粒长度及端粒酶活性等相关指标的下降情况,验证了冠心病患者的内皮祖细胞凋亡增加,进而证明冠心病患者的内皮祖细胞数量有所降低。

对心力衰竭患者而言,Michowitz 等^[17]通过检测 107 例心功能 II 到 IV 级患者外周血中内皮祖细胞

形成克隆单位的能力,总结了所有受试者的全因死亡率及再入院率情况与内皮祖细胞的关系,结果显示二者呈正相关。但 Gefl 等^[18]探讨了心力衰竭患者的晚期内皮祖细胞凋亡情况,结果显示晚期凋亡祖细胞的数量增加,且与心力衰竭严重程度呈负相关,这提示内皮祖细胞数量增加及其功能改变是心力衰竭的一项独立预测指标。除此之外,内皮祖细胞的数量及功能改变对其他多种心血管疾病均有预测价值,如周围血管疾病、肺动脉高压等^[19,20]。

3 运动与内皮祖细胞

运动训练是心脏康复的核心部分,其有效性已为大量研究所证实。目前普遍认为运动可显著改善循环中内皮祖细胞的功能,并可促进内皮祖细胞向缺血区迁移进而促进血管新生^[21]。而相关研究数据显示运动可使循环中内皮祖细胞的数量增加 4 倍^[22]。一项关于心脏康复对急性冠状动脉综合征获益机制的研究探讨了心肺康复运动对急性冠状动脉综合征患者的各项炎性指标及内皮祖细胞的影响,经 4 周心脏康复运动后,除高敏 C 反应蛋白等炎性指标得以改善外,患者循环中内皮祖细胞的数量显著增高^[12]。Brehm 等^[23]进一步报道了常规有氧运动不仅可增加心肌梗死患者外周血中内皮祖细胞的数量,其迁移能力也显著增加。此外,即便是对微血管病变所致心绞痛患者而言,运动也可增加内皮祖细胞的数量,尽管与其他对照组相比,其增加幅度有限^[24]。

心力衰竭患者同样可获益于运动训练,Craenenbroeck 等^[25]通过对比心力衰竭患者及正常受试者运动前及心肺运动达峰值 10 min 后循环中内皮祖细胞的功能,证实了心力衰竭患者内皮祖细胞的迁移能力高于正常对照组。此外,Fernandes 等^[26]通过动物实验证实了高血压同样可获益于运动训练,该研究报道了自发性高血压大鼠在经过 10 周运动训练后,循环中内皮祖细胞数量从 $54 \pm 14/10^5$ 增加到 $94 \pm 14/10^5$,这提示运动可显著增加高血压大鼠的内皮祖细胞数量。

在运动获益的分子研究方面,目前已有研究报道了运动可有效控制炎症反应,增加血管的舒张效应^[27]。这可能与内源性一氧化氮途径相关。Paul 等^[28]的一项有关该机制的研究结果显示,心脏康复不仅可以使冠心病患者的外周血中内皮祖细胞数量增加,还可使内源性一氧化氮水平增加,且二者呈正相关。而在另一项以健康受试者为研究对象

试验中同样证实运动训练后受试者的内皮祖细胞活性及血浆一氧化氮水平同时显著增加^[29]。此外,血管内皮生长因子可能是运动介导内皮祖细胞获益的另一重要机制。Wu 等^[30]通过小鼠实验证实心肌梗死后的小鼠进行运动训练可提高血管内皮生长因子的表达,而相关临床试验也证实运动同样可以诱导心肌梗死患者的血管内皮生长因子及其受体 Fit-1 (fms-like tyrosine kinase-1) 和 Flk (fetal liver kinase-1) 的表达,进而促进受损区域血管的再生。

4 药物与内皮祖细胞

优化药物治疗是心血管疾病二级预防的基本方案。他汀类药物是冠心病优化药物方案中的重要部分,目前普遍认为他汀类药物可有效改善内皮祖细胞的数量及功能。Wang 等^[31]通过动物实验证明他汀类药物治疗后内皮祖细胞是未经治疗组的 2 倍,且该研究同时证实了他汀治疗可使慢性缺血心肌组织的毛细血管密度增加 46%。Schmidt-Lucke 等^[32]进一步对比了心绞痛患者双倍他汀治疗与他汀联合依折麦布治疗对内皮祖细胞的影响,4 周后,双倍他汀治疗组循环中内皮祖细胞的数量增加约 90%,而联合治疗组为 70%,提示大剂量他汀对增加内皮祖细胞的数量及改善受损血管内皮有重要作用。一项以急性心肌梗死及介入治疗后患者为研究对象的临床试验探讨了不同剂量他汀对内皮祖细胞的影响,该试验同样证实了大剂量他汀较常规剂量可更有效的改善内皮祖细胞的数量及功能^[33]。

阿司匹林同样是冠心病二级预防常规用药,但阿司匹林对内皮祖细胞的影响目前尚有争论。Hu 等^[34]探讨了不同剂量阿司匹林对内皮祖细胞的影响,当阿司匹林浓度为 0.1 到 100 $\mu\text{mol/L}$ 时,内皮祖细胞的黏附及迁移能力显著增强,当其浓度在 50 到 100 $\mu\text{mol/L}$ 之间时,内皮祖细胞的凋亡受到抑制,但当阿司匹林浓度增加到 1 mmol/L 时,内皮祖细胞的迁移、增殖、黏附等能力均显著下降,且诱导凋亡情况显著增加。该研究提示小剂量阿司匹林对改善内皮祖细胞的功能及数量有重要意义,而大剂量阿司匹林作用相反。此外,血管紧张素 II 受体拮抗剂同样可增加内皮祖细胞的数量,在一项关于替米沙坦的研究中,冠心病患者服用替米沙坦 4 周后,外周血中 $\text{CD34}^+/\text{KDR}^+/\text{CD45}^-$ 细胞的绝对数从 0.010% \pm 0.003% 增加到 0.014% \pm 0.004%,

$\text{CD133}^+/\text{KDR}^+/\text{CD45}^-$ 细胞从 0.003% \pm 0.002% 增加到 0.006% \pm 0.002%,且治疗组的血管生成能力也显著高于对照组^[35]。在一项关于钙通道阻滞剂的研究中,Liu 等^[36]探讨了拉西地平与内皮祖细胞对受损内皮的修复及其作用机制的关系,高血压病患者服用拉西地平 4 周后,内皮祖细胞数量为 22.89% \pm 4.12%,而未经治疗者仅为 13.76% \pm 2.62%,提示钙通道阻滞剂同样可改善内皮祖细胞的数量。

5 心脏康复的其他项目与内皮祖细胞

心脏康复是一个综合项目,除运动训练外,其内容还包括改善生活方式,如合理饮食、戒烟、控制体重及心理干预等。目前也有研究证实这些项目对改善内皮祖细胞的数量及功能有重要意义,尤其是改变生活方式^[37]。Fernández 等^[38]探讨了低热量地中海饮食联合运动对内皮祖细胞的影响,经 12 周干预,单纯地中海饮食组及地中海饮食联合运动组内皮祖细胞数量均明显增高,但联合运动组增加更为显著。

吸烟可增加心血管疾病的发病风险,也可损伤血管内皮及内皮祖细胞。据一项以健康吸烟者为研究对象的研究结果显示,经体外培养后在显微镜下计数吸烟者的内皮祖细胞数为 51.6 \pm 1.9 个/视野,而非吸烟者为 120.3 \pm 10.0 个/视野。且吸烟者较非吸烟者内皮祖细胞的迁移能力下降 75%,增殖能力下降 19%,成血管能力下降 38%^[39]。反之,戒烟可有效改善血管内皮功能,如血流介导的血管舒张功能等^[40]。Puls 等^[41]进一步探讨了戒烟与内皮祖细胞数量及功能的关系,伴有或不伴心血管疾病危险因素的患者在成功戒烟 5 周后,内皮介导的过氧化及炎性状态均下降,且内皮祖细胞的功能得以改善。

此外,目前认为心血管疾病的发生发展与社会心理因素密切相关,因此,也有研究探讨了心理社会因素对内皮祖细胞的影响^[42]。Chen 等^[43]探讨了抑郁对稳定型心绞痛患者内皮祖细胞的影响,结果显示抑郁评分高的患者血流介导的血管舒张功能及内皮祖细胞数量均显著下降。而另一项以正常受试者为研究对象的研究同样显示内皮祖细胞的数量及血管生成能力与抑郁评分呈负相关^[44]。而康复运动可显著改善抑郁患者的内皮祖细胞数量,据一项研究数据显示运动可使 D 型性格心力衰竭患者的内皮祖细胞增加 60%^[45]。

综上所述,心脏康复是心血管疾病防治的一项

重要内容,其内容及获益涉及多方面。目前心脏康复的具体获益机制仍未完全阐明,近年来已有大量研究证实了内皮祖细胞对心血管疾病的保护作用及心脏康复可改善内皮祖细胞的数量与功能等,这为探讨心脏康复的获益机制提供了新的思路。

[参考文献]

- [1] Grace SL, Gravelly-Witte S, Brual J, et al. Contribution of patient and physician factors to cardiac rehabilitation enrollment; a prospective multi-level study[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008, 15(5): 548-556.
- [2] Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(20): 2 569-619.
- [3] Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(13): 1 635-701.
- [4] Gasiorowski A, Dutkiewicz J. Comprehensive rehabilitation in chronic heart failure[J]. *Ann Agric Environ Med*, 2013, 20(3): 606-612.
- [5] Ghashghaei FE, Sadeghi M, Marandi SM, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation improves hemodynamic responses after coronary artery bypass graft surgery[J]. *ARYA Atheroscler*, 2012, 7(4): 151-156.
- [6] Osinbowale OO, Milani RV. Benefits of exercise therapy in peripheral arterial disease[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2011, 53(6): 447-453.
- [7] Asbury EA, Webb CM, Probert H, et al. Cardiac rehabilitation to improve physical functioning in refractory angina: a pilot study[J]. *Cardiology*, 2012, 122(3): 170-177.
- [8] Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, et al. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction; a randomized, controlled, single-blind trial[J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(6): 659-667.
- [9] Jujo K, Li M, Losordo DW. Endothelial progenitor cells in neovascularization of infarcted myocardium[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 45(4): 530-544.
- [10] Wang JS, Lee MY, Lien HY, et al. Hypoxic exercise training improves cardiac/muscular hemodynamics and is associated with modulated circulating progenitor cells in sedentary men[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 170(3): 315-323.
- [11] Saltzman AJ, Choi SW, Dabreo A, et al. Endothelial progenitor cells delivered into the pericardial space incorporate into areas of ischemic myocardium[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2010, 11(4): 241-248.
- [12] Cesari F, Marcucci R, Gori AM, et al. Impact of a cardiac rehabilitation program and inflammatory state on endothelial progenitor cells in acute coronary syndrome patients[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(5): 1 854-859.
- [13] Giannotti G, Doerries C, Mocharla PS, et al. Impaired endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in prehypertension: relation to endothelial dysfunction[J]. *Hypertension*, 2010, 55(6): 1 389-397.
- [14] Oliveras A, Soler MJ, Martínez-Estrada OM, et al. Endothelial progenitor cells are reduced in refractory hypertension[J]. *J Hum Hypertens*, 2008, 22(3): 183-190.
- [15] Zhang LJ, Liu WX, Chen YD, et al. Proliferation, migration and apoptosis activities of endothelial progenitor cells in acute coronary syndrome[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(19): 2 655-661.
- [16] Vemparala K, Roy A, Bahl VK, et al. Early accelerated senescence of circulating endothelial progenitor cells in premature coronary artery disease patients in a developing country: a case control study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2013, 13: 104.
- [17] Michowitz Y, Goldstein E, Wexler D, et al. Circulating endothelial progenitor cells and clinical outcome in patients with congestive heart failure[J]. *Heart*, 2007, 93(9): 1 046-050.
- [18] Geft D, Schwartzberg S, Rogowsky O, et al. Circulating apoptotic progenitor cells in patients with congestive heart failure[J]. *PLoS One*, 2008, 3: e3 238.
- [19] Domanchuk K, Ferrucci L, Guralnik JM, et al. Progenitor cell release plus exercise to improve functional performance in peripheral artery disease: The PROPEL Study[J]. *Contemp Clin Trials*, 2013, 36(2): 502-509.
- [20] Diller GP, Thum T, Wilkins MR, et al. Endothelial progenitor cells in pulmonary arterial hypertension[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2010, 20(1): 22-29.
- [21] Luk TH, Dai YL, Siu CW, et al. Habitual physical activity is associated with endothelial function and endothelial progenitor cells in patients with stable coronary artery disease[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009, 16(4): 464-471.
- [22] Volaklis KA, Tokmakidis SP, Halle M. Acute and chronic effects of exercise on circulating endothelial progenitor cells in healthy and diseased patients[J]. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102(4): 249-257.
- [23] Brehm M, Picard F, Ebner P, et al. Effects of exercise training on mobilization and functional activity of blood derived progenitor cells in patients with acute myocardial infarction[J]. *Eur J Med Res*, 2009, 14(9): 393-405.
- [24] Scalone G, De Caterina A, Leone AM, et al. Effect of exercise on circulating endothelial progenitor cells in mi-

- crovascular angina [J]. *Circ J*, 2013, 77 (7): 1 777-782.
- [25] Van Craenenbroeck EM, Beckers PJ, Possemiers NM, et al. Exercise acutely reverses dysfunction of circulating angiogenic cells in chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(15): 1 924-934.
- [26] Fernandes T, Nakamuta JS, Magalhães FC, et al. Exercise training restores the endothelial progenitor cells number and function in hypertension; implications for angiogenesis[J]. *J Hypertens*, 2012, 30(11): 2 133-143.
- [27] Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA, et al. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 141(3): 214-221.
- [28] Paul JD, Powell TM, Thompson M, et al. Endothelial progenitor cell mobilization and increased intravascular nitric oxide in patients undergoing cardiac rehabilitation [J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2007, 27(2): 65-73.
- [29] Yang Z, Wang JM, Chen L, et al. Acute exercise-induced nitric oxide production contributes to upregulation of circulating endothelial progenitor cells in healthy subjects[J]. *J Hum Hypertens*, 2007, 21(6): 452-460.
- [30] Wu G, Rana JS, Wykrzykowska J, et al. Exercise-induced expression of VEGF and salvation of myocardium in the early stage of myocardial infarction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296(2): H389-H395.
- [31] Wang W, Lang JK, Suzuki G, et al. Statins enhance clonal growth of late outgrowth endothelial progenitors and increase myocardial capillary density in the chronically ischemic heart[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24 868.
- [32] Schmidt-Lucke C, Fichtlscherer S, Rössig L, et al. Improvement of endothelial damage and regeneration indexes in patients with coronary artery disease after 4 weeks of statin therapy [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211 (1): 249-254.
- [33] Leone AM, Rutella S, Giannico MB, et al. Effect of intensive vs standard statin therapy on endothelial progenitor cells and left ventricular function in patients with acute myocardial infarction; Statins for regeneration after acute myocardial infarction and PCI (STRAP) trial[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 130(3): 457-462.
- [34] Hu Z, Zhang F, Yang Z, et al. Low-dose aspirin promotes endothelial progenitor cell migration and adhesion and prevents senescence [J]. *Cell Biol Int*, 2008, 32 (7): 761-768.
- [35] Pelliccia F, Pasceri V, Cianfrocca C, et al. Angiotensin II receptor antagonism with telmisartan increases number of endothelial progenitor cells in normotensive patients with coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(2): 510-515.
- [36] Liu X, Zhang GX, Zhang XY, et al. Lacidipine improves endothelial repair capacity of endothelial progenitor cells from patients with essential hypertension[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4): 3 317-326.
- [37] Van Craenenbroeck EM, Conraads VM. Endothelial progenitor cells in vascular health: focus on lifestyle [J]. *Microvasc Res*, 2010, 79(3): 184-192.
- [38] Fernández JM, Rosado-Álvarez D, Da Silva Grigoletto ME, et al. Moderate-to-high-intensity training and a hypocaloric Mediterranean diet enhance endothelial progenitor cells and fitness in subjects with the metabolic syndrome[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 123(6): 361-373.
- [39] Michaud SE, Dussault S, Haddad P, et al. Circulating endothelial progenitor cells from healthy smokers exhibit impaired functional activities[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 187(2): 423-432.
- [40] Johnson HM, Gossett LK, Piper ME, et al. Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: 1-year outcomes from a randomized clinical trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(18): 1 988-995.
- [41] Puls M, Schroeter MR, Steier J, et al. Effect of smoking cessation on the number and adhesive properties of early outgrowth endothelial progenitor cells [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 152(1): 61-69.
- [42] Bivanco-Lima D, Souza Santos Id, Vannucchi AM, et al. Cardiovascular risk in individuals with depression [J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2013, 59(3): 298-304.
- [43] Chen H, Zhang L, Zhang M, et al. Relationship of depression, stress and endothelial function in stable angina patients[J]. *Physiol Behav*, 2013, 118: 152-158.
- [44] Chen H, Yiu KH, Tse HF. Relationships between vascular dysfunction, circulating endothelial progenitor cells, and psychological status in healthy subjects[J]. *Depress Anxiety*, 2011, 28(8): 719-727.
- [45] Van Craenenbroeck EM, Denollet J, Paelinck BP, et al. Circulating CD34⁺/KDR⁺ endothelial progenitor cells are reduced in chronic heart failure patients as a function of Type D personality [J]. *Clin Sci*, 2009, 117 (4): 165-172.

(此文编辑 许雪梅)