

本文引用: 曹雪洁, 陶佳平, 曲爱娟, 等. 血管壁干细胞与血管重塑相关性疾病[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(11): 921-929. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.11.001.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-11-0921-09

· 专家论坛 ·

## 血管壁干细胞与血管重塑相关性疾病

曹雪洁, 陶佳平, 曲爱娟, 于宝琪

(首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系 重塑相关心血管疾病教育部重点实验室, 北京市 100069)

[专家简介] 于宝琪, 博士, 副教授, 硕士研究生导师。主要从事血管干细胞及血管重塑性相关疾病机制研究, 至今已发表相关论文 20 余篇, 以第一作者或并列第一作者发表心血管领域一区 SCI 论文 4 篇。主持国家自然科学基金面上项目 1 项, 北京市自然科学基金-市教委联合资助重点项目 1 项, 获得北京市海外高层次人才青年项目、北京市组织部优秀人才青年拔尖个人项目、北京市属高校高水平教师队伍支持计划青年拔尖人才培养计划。现任北京生理学会理事、中国生物物理学会代谢分会青年理事、北京医学会血栓与止血分会青年委员、《中国动脉硬化杂志》青年编委。



[关键词] 血管壁干细胞; 血管重塑; 血管重塑相关性疾病; 动脉粥样硬化; 内皮细胞; 血管平滑肌细胞

[摘要] 血管重塑是动脉粥样硬化等多种心血管疾病的病理生理学基础, 血管壁中多种细胞均在该过程中发挥重要作用。其中血管壁干细胞作为一类存在于血管壁中的成体干细胞, 既在机体生长发育及成年早期阶段参与血管新生, 也可在成年后受致病因素影响, 从休眠状态中激活, 向内皮细胞、平滑肌细胞等方向分化, 参与血管损伤后重塑, 从而影响相关疾病的进程。文章对血管壁干细胞在血管重塑相关性疾病的最新进展进行综述, 为进一步展示血管壁干细胞可能具有治疗潜力提供依据。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

### Vascular wall stem cells and vascular remodeling-related diseases

CAO Xuejie, TAO Jiaping, QU Aijuan, YU Baoqi

(Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medicine, Capital Medical University & Key Laboratory of Remodeling-related Cardiovascular Diseases, Ministry of Education, Beijing 100069, China)

[KEY WORDS] vascular wall stem cell; vascular remodeling; vascular remodeling-related disease; atherosclerosis; endothelial cell; vascular smooth muscle cell

[ABSTRACT] Vascular remodeling is the pathophysiological basis of many cardiovascular diseases such as atherosclerosis, and various cells in the blood vessel wall play an important role in this process. Among them, vascular wall stem cells, as a type of adult stem cells that exist in the vascular wall, not only participate in angiogenesis during the growth and development of the body and early adulthood, but also can be affected by pathogenic factors in adulthood, activate from dormant state, differentiate into endothelial cells and smooth muscle cells, participate in vascular remodeling after vascular injury, and affect the process of related diseases. This paper reviews the latest progress of vascular wall stem cells in vascular remodeling-related diseases, so as to provide a basis for further demonstrating the possible therapeutic potential of vascular wall stem cells.

[收稿日期] 2021-10-13

[修回日期] 2021-12-07

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81870186);北京市自然科学基金 B 类重点项目(KZ201910025027);北京市属高校高水平教师队伍支持计划青年拔尖人才项目(CIT&TCD201904090);北京市属高校高水平教师队伍支持计划长城学者培养计划(CIT&TCD20190332)

[作者简介] 曹雪洁, 研究方向为干细胞与腹主动脉瘤, E-mail: 122020010089@ccmu.edu.cn。通信作者于宝琪, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为干细胞与血管重塑性疾病, E-mail: baoqiyu@ccmu.edu.cn。

血管重塑是指多种因素导致血管损伤后血管系统的结构和功能发生适应性改变的过程,是血管张力和血管结构变化相互作用的结果<sup>[1-4]</sup>。血管重塑是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)等多种心血管疾病的共同病理生理学基础<sup>[3]</sup>,其过程包括内皮细胞(endothelial cell, EC)功能障碍、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖和迁移、炎症反应、细胞外基质合成降解失衡等。近年来,多项研究证实,在血管重塑过程中,原本处于静止状态的血管壁干细胞在多种病理条件刺激下被动员,通过增殖、迁移和分化为 EC、VSMC 或其他类型细胞等方式,参与内皮修复、中膜增厚、新生内膜形成等过程,从而参与血管重塑相关性疾病的进程<sup>[5]</sup>。

## 1 干细胞

干细胞是能够不断自我更新并具有分化潜能的一群细胞,既能促进器官和系统的发育,又能替代死亡细胞修复受损组织<sup>[6]</sup>。干细胞根据来源可以分为胚胎干细胞和成体干细胞<sup>[7]</sup>。人类胚胎干细胞来源于胚胎或胚胎的内细胞团,在体内外都具有分化为 3 个胚层所有类型细胞的能力<sup>[8]</sup>。成体干细胞几乎分布在成人的所有器官和组织中,同样具有自我更新和多向分化的特性,其主要作用是维持组织的稳态,即当细胞凋亡或组织受到损伤时,成体干细胞可以被激活,增殖并分化成所需的细胞类型<sup>[9]</sup>。由于成体干细胞可从人自身的组织中分离获取,不受胚胎干细胞相关的伦理问题的限制<sup>[9]</sup>,且更易于在体外增殖,因此在再生医学中的应用具有巨大的潜力与优势<sup>[10]</sup>。

成体干细胞根据其组织来源可分为骨髓干细胞、脂肪干细胞和血管壁干细胞等<sup>[10]</sup>。骨髓中的内皮祖细胞能够动员或外源性移植到缺血组织,显著促进内皮修复<sup>[11]</sup>。Flk1<sup>+</sup>CD31<sup>-</sup>CD34<sup>-</sup>脂肪干细胞在体内分化为 EC 和造血细胞[Flk1:胎肝激酶 1(fetal liver kinase 1)],在血管发生的过程中发挥作用<sup>[12]</sup>。血管壁 c-Kit<sup>+</sup>祖细胞在血管损伤后分化为 EC 或 VSMC,促进血管修复<sup>[13]</sup>。血管壁干细胞在生理条件下的血管形成以及病理条件下的血管重塑中都发挥着重要作用<sup>[5]</sup>。根据不同的分化特性以及增殖能力,血管壁干细胞可以分为 4 群:内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)、平滑肌祖细胞(smooth muscle progenitor cell, SMPC)、间充质干

细胞(mesenchymal stem cell, MSC)和周细胞<sup>[14]</sup>。成年人的血管壁干细胞在它们所处的微环境中几乎是静止的,但是在受损伤后能够被激活,向 EC 和 VSMC 分化并参与内皮修复,从而促进血管重塑<sup>[5]</sup>。

## 2 血管重塑中的干细胞

### 2.1 内皮祖细胞

内皮祖细胞顾名思义能分化为 EC,并形成新的血管<sup>[15]</sup>。EPC 来源于骨髓、脾脏、血管壁、脂肪、胎盘等组织<sup>[16]</sup>。CD31<sup>-</sup>/Flk1<sup>lo</sup> EPC 向成熟 EC 分化的过程受 Sox18/SoxF 转录因子的调控[Sox:性别决定区 Y 框(sex determining region Y-box)],转变为 CD31<sup>hi</sup>Flk1<sup>hi</sup> EC<sup>[5]</sup>。动物研究表明,在血管损伤后,EPC 有助于恢复血管内皮功能并减少新生内膜的形成。EPC 的充分归巢在血管重塑中起着核心作用,EPC 归巢的过程包括动员、募集和黏附,受关键血管生成因子如趋化因子 C-X-C 配体 1(chemokine C-X-C motif ligand 1, CXCL1)、CXCL7、CXCL12、趋化因子 C-C 基元配体 2(chemokine C-C motif ligand 2, CCL2)及趋化因子 C-X-C 受体 2(chemokine C-X-C motif receptor 2, CXCR2)、CXCR4、趋化因子 C-C-基元受体 2 的调控<sup>[17]</sup>。

体外分离培养发现,EPC 可分为 2 个细胞亚群:早期 EPC 和晚期 EPC。早期 EPC 来源于外周血单个核细胞,标志物为 CD45<sup>+</sup>、CD14<sup>+</sup>、CD31<sup>+</sup>和 CD146<sup>-</sup>、CD133<sup>-</sup>、Tie2<sup>-</sup>[Tie2:TEK 酪氨酸激酶(TEK tyrosine kinase)],不具备分化为 EC 的能力,但能分泌 CXCL8,与 CXCR2 结合诱导血管内皮生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)和细胞外调节蛋白激酶磷酸化促进血管新生;此外,早期 EPC 还能分泌 VEGF、肝细胞生长因子和粒细胞集落刺激因子等生长因子来修复受损的 EC<sup>[17]</sup>。晚期 EPC 即 EC 集落形成细胞,来源于血管壁、胎盘和白色脂肪组织<sup>[15]</sup>。晚期 EPC 特异性表达 CD146、CD45、CD133<sup>[16]</sup>,具有更强的克隆性和内皮形成能力<sup>[18]</sup>,能在胶原蛋白基质层上形成 EC 集落<sup>[16]</sup>。当内皮损伤时,晚期 EPC 促进血管修复和血管发生<sup>[15]</sup>,还能通过旁分泌释放血小板源生长因子 BB(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)调节 MSC 的再生<sup>[19]</sup>,从而促进血管的形成<sup>[15]</sup>。一些意见认为,为了避免混淆,术语 EPC 应严格定义为晚期 EPC<sup>[18]</sup>。

### 2.2 平滑肌祖细胞

平滑肌祖细胞的特征之一是其来源的异质性。

人们认为,血管损伤后新生的 VSMC 至少有 4 种不同的来源:血管已有的 VSMC,来自骨髓的循环造血干细胞的分化,血管壁干细胞和多能血管干细胞的分化<sup>[20]</sup>。

Psaltis 等<sup>[18]</sup>证实,载脂蛋白 E 基因敲除 (apolipoprotein E gene knocked-out, ApoE<sup>-/-</sup>) 小鼠主动脉外膜存在 Scap<sup>+</sup>、c-Kit<sup>+</sup>、CD34<sup>+</sup> 和 Flk1<sup>+</sup> 等血管壁干细胞。在小鼠静脉移植模拟的严重血管损伤的实验中,外膜 PDGFR $\alpha$ <sup>+</sup> Scap<sup>+</sup> 细胞分化为 VSMC,参与血管重塑<sup>[20]</sup>;体外实验证实,Scap<sup>+</sup> 细胞在 PDGF-BB 作用下分化为 VSMC<sup>[18]</sup>。转录因子 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 和 c-Myb 调控 Scap<sup>+</sup> 细胞的增殖和分化<sup>[18,21]</sup>。除了血管外膜,来自小鼠主动脉血管中膜的 Lin<sup>-</sup> Scap<sup>+</sup> c-Kit<sup>-/lo</sup> CD34<sup>-/lo</sup> 细胞群具有向 EC 和 VSMC 双重分化的潜能<sup>[18]</sup>。

血管壁的多能血管干细胞起源于背部主动脉,表达 Sox10、Sox17,在体外可分化为神经细胞和间充质细胞,体内研究发现血管损伤后多能血管干细胞被激活,增殖并分化为 VSMC<sup>[22]</sup>。多能血管干细胞在体外可先被诱导分化为间充质样细胞 (Sox17<sup>-</sup> Sox10<sup>+</sup> CNN1<sup>+</sup> SM-MHC<sup>-</sup>),并进一步分化为 VSMC<sup>[23]</sup>。

### 2.3 间充质干细胞

间充质干细胞是成体干细胞中最常见的一类细胞<sup>[24]</sup>。在正常情况下 MSC 处于静止状态,当组织受到生物信号等的刺激而损伤时,MSC 被激活,经历对称或不对称分裂,并被募集到损伤部位来修复组织<sup>[25]</sup>。MSC 起源于中胚层,可从骨髓、脐带、脂肪、牙齿、毛囊和扁桃体等多种组织中提取出来<sup>[26-31]</sup>。虽然来源于不同组织的 MSC 都具有分化为骨、软骨、脂肪的能力<sup>[25]</sup>,并且都表达 CD13、CD29、CD44、CD73、CD90 和 CD105<sup>[32]</sup>,但不同组织来源的 MSC 有不同的分化倾向,如骨髓来源的 MSC 表达 SH2、SH3、CD29、CD44、CD71、CD90、CD106、CD120a 和 CD124,易分化为成骨细胞;而脂肪来源的 MSC 表达 CD34、CD13、CD45、CD14、CD144 和 CD31,易分化为脂肪细胞<sup>[5,32]</sup>。与其他类型的 MSC 相比,脂肪来源的 MSC 易于分离且含量相对丰富,因此在干细胞研究中得到了广泛的应用<sup>[5]</sup>。

研究表明,MSC 可能是血管壁干细胞的一个亚群,它能够产生 EC、VSMC 和周细胞,有助于维持血管壁完整性,修复损伤,抑制炎症。多种化学和机械刺激能够调节 MSC 向 EC 的分化,如:VEGF 激活 VEGFR 和 PDGFR 向下游传递信号,从而促进 EC 基因表达;胰岛素样生长因子 (insulin-like growth

factor, IGF) 可以与 IGF 受体结合,从而激活和内皮相关的细胞信号通路;剪切应力可激活 VEGFR2 使 MSC 向内皮分化促进血管新生<sup>[33]</sup>。Wnt 通路在调节 MSC 分化、增殖和迁移中也起重要作用,Wnt4 促进 MSC 的增殖和迁移,在后肢缺血模型中,促进血管的形成,增加血流量<sup>[34]</sup>。MSC 除了能够直接分化为血管壁细胞外,它还可以分泌促血管生成因子或产生胞外小泡,以旁分泌的方式促进血管生成<sup>[34]</sup>。Gong 等<sup>[35]</sup>的研究表明,MSC 能释放外泌体,将 miRNA 从 MSC 向脐静脉 EC 转移,促进血管生成;MSC 表达血管生成因子 (如 VEGF),对于血管网的重塑至关重要<sup>[36]</sup>。MSC 还能够应用于血管支架中来预防血管成形术后再狭窄的发生,例如具有肝细胞生长因子和 VEGF (5 : 1) 的脐血间充质干细胞 (umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell, UCB-MSC) 涂层支架能诱导再内皮化,并减少支架内再狭窄的发生率,其中 VEGF 有效促进血管生成,肝细胞生长因子促进细胞有丝分裂,将这些基因通过转录激活样效应因子核酸酶基因组编辑系统整合到 UCB-MSC 的基因组中,使 UCB-MSC 分化为 EC 的能力增强<sup>[37]</sup>。

### 2.4 周细胞

周细胞分布在小血管周围<sup>[5]</sup>,参与血流调节、血管生成、维持脉管系统的结构稳定和调节血管通透性等过程,维持了血管流变学稳定,保护了内环境稳态<sup>[38]</sup>。周细胞的标志物包括 PDGFR $\beta$ 、CD146<sup>[38]</sup>。研究表明,来自人体各种组织的周细胞和 MSC 之间具有相似性,周细胞表达多个 MSC 标志物并能分化成脂肪细胞、成骨细胞和软骨细胞,因此有人提出 MSC 来自于周细胞<sup>[39]</sup>,但是,Guimarães-Camboia 等<sup>[40]</sup>使用诱导性 Tbx18-CreERT2 细胞系进行谱系示踪实验表明,周细胞在血管衰老等多种病理情况下仍然是周细胞,并没有分化为其他细胞,这个结果挑战了周细胞作为干细胞的观点。

表 1 归纳了血管壁干细胞的标志物及在血管重塑相关性疾病中的作用<sup>[41-52]</sup>。

## 3 血管壁干细胞与血管重塑相关性疾病

### 3.1 血管壁干细胞与 As

As 是由动脉慢性炎症和血管壁脂质沉积所导致的疾病,是脑卒中、缺血性心脏病等众多心血管疾病的病理生理基础。动脉分支等易损区域的血流具有较高的振荡指数和较低剪切应力,这种流体

机械力直接作用于 EC,使细胞形态、细胞骨架和细胞间连接蛋白发生改变,增加氧化应激<sup>[53]</sup>,并激活多种炎症反应<sup>[54]</sup>。低密度脂蛋白附着在动脉内膜引起胆固醇贮积,单核细胞由血液进入内膜,与 EC 黏附并转变为巨噬细胞,吞噬摄取胆固醇后形成

“泡沫细胞”,与 VSMC 构成 As 斑块的坏死核<sup>[55]</sup>。炎症细胞释放细胞因子,诱导 VSMC 从静止的“收缩型”转变为活跃的“合成型”<sup>[56]</sup>，“合成型”的 VSMC 能产生胶原纤维,形成纤维帽,从而稳定 As 斑块<sup>[57]</sup>。

表 1. 血管壁干细胞的标志物及在血管重塑相关性疾病中的作用

Table 1. Markers of vascular wall stem cells and their role in vascular remodeling-related diseases

干细胞	定位	常见标志物	作用	相关疾病	引用文献
EPC	内膜	CD31 <sup>-</sup> 、Flk1 <sup>b</sup>	具有自我更新能力;参与新生血管形成	As、高血压、主动脉瘤	[41-42]
		CD45 <sup>+</sup> 、CD14 <sup>+</sup> 、CD31 <sup>+</sup> 、CD146 <sup>-</sup> 、CD133 <sup>-</sup> 、Tie2 <sup>-</sup>	旁分泌 VEGF 等生长因子来修复受损的 EC,促进血管新生		
	中膜和外膜	CD146 <sup>+</sup> 、CD45 <sup>-</sup> 、CD133 <sup>-</sup>	具有克隆性和内皮形成能力,促进血管修复及血管发生	As、高血压、主动脉瘤	[43]
		PW1 <sup>+</sup>	促进血管新生	As、急性心肌梗死	[44]
		c-Kit <sup>+</sup> 、VEGFR2 <sup>+</sup> 、CD45 <sup>-</sup>	可向 EC、平滑肌细胞和部分心肌细胞分化	As、高血压	[45]
		CD34 <sup>+</sup> 、VEGFR2 <sup>+</sup>	分化为成熟的 EC、造血细胞和局部免疫细胞,如巨噬细胞;与原发性和继发性高血压及主动脉瘤的发生呈负相关;阻止血管中膜平滑肌的失控生长,从而抑制血管病变	外周动脉疾病、As、原发性高血压、主动脉瘤、肺动脉高压、闭塞性血管病变	[46-48]
SMPC	外膜	Sca1 <sup>+</sup> 、c-Kit <sup>+</sup> 、CD34 <sup>+</sup> 、Flk1 <sup>+</sup>	外膜 Sca1 <sup>+</sup> 细胞分化为 VSMC,参与血管的重塑和修复	As、高血压、肺动脉高压	[19-20]
	外膜和中膜	CNN1 <sup>+</sup> 、SM-MHC <sup>-</sup>	具有向 VSMC、成骨、成软骨和脂肪细胞分化潜能	As	[23]
		PW1 <sup>+</sup>	分化为 VSMC;促进肺动脉高压患者肺血管重塑	肺动脉高压	[49]
MSC	外膜	CD29 <sup>+</sup> 、CD44 <sup>+</sup> 、CD105 <sup>-</sup>	分化为成骨细胞、脂肪细胞和 VSMC;促进血管新生	血管成形术后再狭窄	[50]
周细胞	中膜和外膜	PDGFRβ <sup>+</sup>	分化为脂肪、成骨、软骨细胞,促进血管纤维化、钙化	血管成形术后再狭窄、As、主动脉瘤	[51]
		NG2 <sup>+</sup> 、Desmin <sup>+</sup>	促进血管发生和血管新生;调节血管的收缩	高血压、As	[52]
	中膜	CD34 <sup>+</sup> 、CD31 <sup>+</sup> 、CD45 <sup>+</sup> 、CD68 <sup>+</sup>	分化为髓系细胞、成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞	As、主动脉瘤、血管成形术后再狭窄	[50]

近年来的研究发现,血管壁干细胞能从中膜或外膜迁移到内膜,并分化为其他的细胞类型,在 As 的发生发展中可能起着重要作用<sup>[58]</sup>。通过谱系示踪系统观察到,严重的动脉损伤后外膜 Sca1<sup>+</sup> 细胞能够分化为 VSMC<sup>[20]</sup>。Chen 等<sup>[59]</sup>将 Sca1<sup>+</sup> 细胞种植到静脉的外侧,再将静脉移植到 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠体内,发现静脉移植物的新生内膜厚度增加,且大约 30% 的 VSMC 来源于 Sca1<sup>+</sup> 细胞,说明 Sca1<sup>+</sup> 细胞可以从外膜迁移到内膜,并通过分化为 VSMC 参与 As 的形成过程。Ni 等<sup>[60]</sup>通过同种异体动脉移植建立

As 模型,并对 c-Kit<sup>+</sup> 细胞进行谱系示踪,发现 c-Kit<sup>+</sup> 细胞能够分化为 VSMC,形成新生内膜。Karamariti 等<sup>[61]</sup>将绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein, GFP)-Sca1<sup>+</sup> 细胞种植到结扎手术后的小鼠颈动脉外膜,发现能显著减少斑块内出血,随后又证实 DKK3 可以通过激活 Wnt 信号通路,诱导 Sca1<sup>+</sup> 细胞向 VSMC 分化,增加斑块区域 VSMC 数量,从而促进斑块稳定性。Leszczynska 等<sup>[62]</sup>发现,用白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 处理 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠的血管壁干细胞可增加糖胺聚糖沉积,并使软骨相关的分子

(Sox9、纤调蛋白聚糖、II 型胶原等)和成软骨基因 [Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, Runx2)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)] 表达增加,说明 As 炎症环境中的血管壁干细胞能向软骨细胞分化,促进血管钙化。Kokkinopoulos 等<sup>[63]</sup>的研究表明,低密度脂蛋白通过上调 microRNA-29b,促进 Sca1<sup>+</sup>细胞的迁移,并抑制其向 VSMC 和 EC 的分化。然而,Wang 等<sup>[64]</sup>通过谱系示踪的方法发现在 As 病变中,很少有 Sca1<sup>+</sup>细胞分化为 VSMC。Chen 等<sup>[65]</sup>发现,暴露于层流剪切应力 30 min 后 MSC 的条件培养基可显著保护人脐静脉 EC 免受 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 损伤,其机制是层流剪切应力激活 MSC 的 Wnt 信号通路,促进  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 核转位,激活旁分泌作用,保护 EC。

### 3.2 血管壁干细胞与血管成形术后再狭窄

常见的血管成形术包括经皮腔内血管成形术、支架置入术、经皮冠状动脉介入治疗等<sup>[66]</sup>,可有效缓解缺血性心脏病患者的症状<sup>[67]</sup>,在过去的 30 年里取得了长足的进步,但再狭窄是其主要缺点<sup>[68]</sup>。血管成形术后再狭窄的病理生理机制尚未完全阐明,目前认为包括炎症反应和血管重塑。放置支架时造成的血管损伤,使血管内皮剥脱以及内膜下出血<sup>[69]</sup>,导致血栓形成和炎细胞浸润<sup>[70]</sup>,而炎症因子 IL-1、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和 IL-6 刺激 VSMC 增殖及迁移,形成新生内膜<sup>[71]</sup>。

血管壁干细胞在血管成形术后血管重塑的过程中可能起重要作用<sup>[72]</sup>。Yu 等<sup>[73]</sup>的研究发现,趋化因子 CCL2 和 CXCL1 通过激活小 G 蛋白家族成员 Rac1 和下游 p38 信号传导途径诱导 Sca1<sup>+</sup>细胞迁移;在小鼠股动脉导丝拉伤模型中,VSMC 产生的 CCL2 和 CXCL1 增多,使血管壁干细胞从血管外膜向内膜迁移,从而促进病变区域新生内膜的形成。Xie 等<sup>[74]</sup>的研究表明,Sca1<sup>+</sup>细胞上存在瘦素受体 (OBR),在瘦素的刺激下,Sca1<sup>+</sup>细胞的 OBR-STAT3-MAPK 途径和 Rho GTPase 被激活,从而诱导 Sca1<sup>+</sup>细胞迁移,增强新生内膜的形成。Jiang 等<sup>[75]</sup>发现,剔除非骨髓来源的 CD34<sup>+</sup>细胞能减少血管腔面积,并增加内膜厚度,非骨髓来源的 CD34<sup>+</sup>细胞在股动脉损伤后可以分化为 EC,维持血管的完整性并防止新生内膜的形成。

### 3.3 血管壁干细胞与冠状动脉搭桥术后再狭窄

冠状动脉搭桥术又称冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG),是恢复冠状

动脉疾病血运重建的“金标准”<sup>[76]</sup>,但移植物狭窄或闭塞严重限制了其应用。在 CABG 后 1 个月以内,血液与手术伤口及外来移植物的表面接触激活凝血酶,而凝血系统的激活又促进炎症反应,释放急性期蛋白,炎症反应还进一步诱导白细胞、血小板和凝血酶活化,促进凝血;手术引起的应激也能激活凝血和纤溶系统<sup>[77]</sup>。在 CABG 术 1 个月后,在炎症因子的作用下 VSMC 增殖并迁移,引起内膜新生,导致移植物管腔变窄<sup>[78]</sup>。

近年来的研究表明,血管壁干细胞参与了 CABG 后再狭窄的发生。Tang 等<sup>[20]</sup>采用双同源重组谱系示踪技术构建出 PDGFR $\alpha$ <sup>+</sup>Sca1<sup>+</sup>细胞特异性表达红色荧光蛋白 tdTomato 的小鼠,发现在血管损伤再吻合等严重的动脉损伤后,PDGFR $\alpha$ <sup>+</sup>Sca1<sup>+</sup>细胞能分化产生 VSMC,说明 Sca1<sup>+</sup>细胞有助于新生内膜中 VSMC 的形成。Roostalu 等<sup>[79]</sup>通过谱系示踪发现,在动脉吻合模型中新生的 VSMC 可能来自吻合部位的 Sca1<sup>+</sup>、CD44<sup>+</sup>和 CD34<sup>+</sup>细胞。

### 3.4 血管壁干细胞与高血压

高血压是最常见的心血管危险因素,但其确切原因尚不完全清楚。目前认为,高血压的发病机制包括内皮功能障碍、交感神经系统激活、炎症、氧化应激等<sup>[70]</sup>。EC 通过一氧化氮合酶合成并释放一氧化氮,引起平滑肌松弛和血管舒张,而内皮功能障碍可能使血管阻力增加,导致高血压的发生<sup>[80]</sup>。交感神经系统被激活后,血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 水平增加<sup>[81]</sup>,Ang II 与 Ang II 1 型受体结合,使血管收缩、醛固酮分泌,导致水钠潴留,升高动脉血压<sup>[82]</sup>。中性粒细胞和巨噬细胞能产生活性氧,导致内皮功能障碍,活性氧与一氧化氮反应,降低一氧化氮的生物利用度,其产物还能够抑制一氧化氮合酶活性,进一步降低一氧化氮水平,加重高血压<sup>[83]</sup>。

研究发现,干细胞参与了高血压的发病过程。Wu 等<sup>[84]</sup>发现,Ang II 诱导的高血压小鼠主动脉 Sca1<sup>+</sup>细胞数量增加,且用增强绿色荧光蛋白标记的 Sca1<sup>+</sup>细胞与外膜胶原 I、III、V 沉积区域共定位,表明 Sca1<sup>+</sup>细胞有可能导致高血压血管纤维化。Majesky 等<sup>[85]</sup>通过谱系示踪技术发现,在血管外膜存在 VSMC 来源的 Sca1<sup>+</sup>细胞,在血管损伤的情况下,VSMC 来源的 Sca1<sup>+</sup>细胞分化为成纤维细胞,导致血管重塑和血管硬化,而 Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4) 可能起到维持 VSMC 来源的 Sca1<sup>+</sup>细胞表型和抑制病理性血管重塑的作用。

### 3.5 血管壁干细胞与主动脉瘤及夹层

主动脉瘤是发生在主动脉不同节段的局灶性扩张和结构退化。主动脉瘤可以逐渐进展,导致主动脉内膜撕裂或主动脉壁内出血,进一步引起主动脉夹层形成,最终可危及生命<sup>[86-87]</sup>。胸主动脉瘤(thoracic aortic aneurysm, TAA)和腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)在发病机制方面具有相似性,如都包括基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)降解弹性蛋白和胶原蛋白、VSMC凋亡、活性氧的作用<sup>[88-89]</sup>。但二者也存在差别,如AAA主要病理特征是VSMC的凋亡和主动脉中膜退行性变<sup>[89]</sup>,而TAA或夹层的发病主要与遗传相关<sup>[90]</sup>,例如转化生长因子 $\beta 2$ (transforming growth factor  $\beta 2$ , TGF- $\beta 2$ )、转化生长因子 $\beta$ 受体1(transforming growth factor  $\beta$  receptor 1, TGF- $\beta$ R1)、TGF- $\beta$ R2、Smad3、III型胶原 $\alpha 1$ (collagen type III  $\alpha 1$  chain, COL3 $\alpha 1$ )、细胞外基质蛋白原纤维蛋白1

(fibrillin 1, FBN1)等基因突变会造成TAA的发生<sup>[91]</sup>。

血管壁干细胞能够参与主动脉瘤及夹层的发生发展。Chen等<sup>[92]</sup>发现,在AAA的发病过程中,VSMC的TGF- $\beta$ 信号通路被抑制,导致Smad2/3与转录因子KLF4的结合减少,使收缩型VSMC转分化为MSC样细胞,并分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞和巨噬细胞,导致主动脉扩张、主动脉壁钙化以及炎症的发生,从而促进动脉瘤的发展。Chen等<sup>[93]</sup>使用SP600125(JNK抑制剂)处理SMPC,以及通过腺病毒过表达SMPC中的赖氨酰氧化酶,发现能够明显降低MMP的表达水平,抑制AAA的发生发展。Zou等<sup>[94]</sup>的研究表明,血管壁硫酸软骨素蛋白多糖NG2<sup>+</sup>多能祖细胞在血管损伤后可以分化为VSMC,参与主动脉的修复和重塑。

图1总结了血管壁干细胞在血管重塑相关性疾病中的作用。

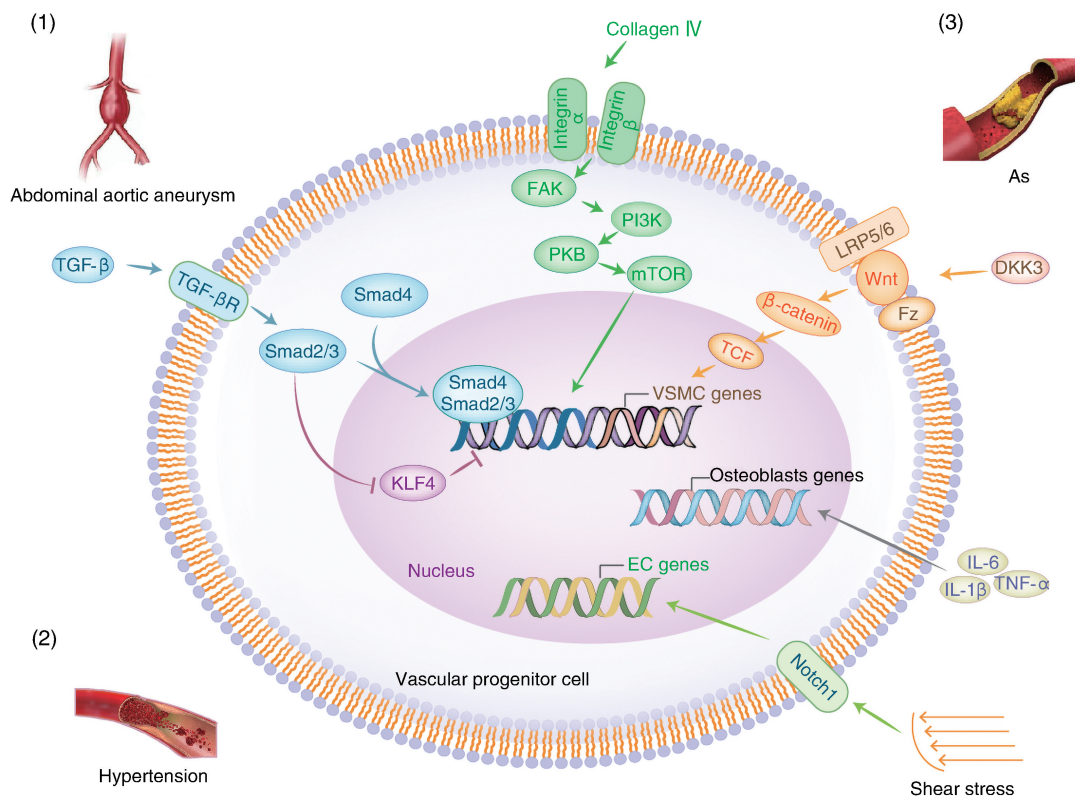


图1. 血管壁干细胞在血管重塑相关性疾病中的作用

(1) TGF- $\beta$  通过受体 TGF- $\beta$ R 激活 Smad2/3, 并结合 Smad4 形成复合物, 促进血管壁干细胞向 VSMC 分化, 及时补充凋亡的 VSMC, 阻止主动脉瘤形成; (2) 转录因子 KLF4 抑制血管壁干细胞向 VSMC 分化, 抑制高血压血管壁增厚; (3) 胶原蛋白 IV/整合素信号通路及 DKK3/Wnt 信号通路诱导血管壁干细胞向 VSMC 分化, 促进 As 斑块稳定性; IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  促进成软骨基因表达, 从而促进 As 中的血管钙化; 剪切应力通过 Notch 信号通路促进血管壁干细胞向 EC 分化, 促进血管损伤后内皮再生。Collagen IV: 胶原蛋白 IV; Integrin: 整合素; FAK: 局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase); PI3K: 磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol-3-kinase); PKB: 蛋白激酶 B(protein kinase B); mTOR: 雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin); LRP: 低密度脂蛋白受体相关蛋白(low density lipoprotein receptor-related protein); Fz: frizzled 受体。

Figure 1. Role of vascular wall stem cells in vascular remodeling-related diseases

#### 4 总结与展望

血管壁干细胞存在于血管壁中,在 As、血管成形术后再狭窄、高血压、主动脉瘤及夹层等血管重塑相关性疾病的发生发展中起重要作用。血管损伤后,血管壁干细胞迁移并分化为 EC 或 VSMC,从而导致血管重塑相关性疾病的发生或加重。

血管壁干细胞表达 Sca1、CD34 等干细胞标志物,但是仍缺乏较为特异的标志物,研究其在疾病中的作用时需与骨髓等其他来源的干细胞加以区分。目前对血管壁干细胞的研究仍较少,参与血管重塑相关性疾病病理过程各类新生细胞(如 EC、VSMC)的来源尚未完全研究清楚,因此血管壁干细胞参与各类血管重塑相关性疾病的机制还有待进一步研究。细胞谱系示踪等先进的技术手段能追溯血管重塑相关性疾病中各种细胞的来源,以及明确各种血管干/祖细胞在血管重塑和修复中的作用,可以为治疗血管疾病提供新的潜在的治疗靶点。

干细胞还可以为组织血管工程提供原材料。成体干细胞具有无限增殖并分化成所有类型体细胞的能力<sup>[95]</sup>,且没有胚胎干细胞的伦理问题,还具有植入后无明显的免疫反应、能够整合在受体组织中等优点<sup>[96]</sup>,可有效解决 As 性心血管疾病和主动脉瘤及夹层等疾病对血管的需求,因此具有广阔的临床应用前景。

#### [参考文献]

- [1] SU S A, XIE Y, FU Z, et al. Emerging role of exosome-mediated intercellular communication in vascular remodeling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 25700-25712.
- [2] MA Z, MAO C, JIA Y, et al. Extracellular matrix dynamics in vascular remodeling[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319(3): C481-C499.
- [3] HEENEMAN S, SLUIMER J C, DAEMEN M J A P. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling[J]. *Circ Res*, 2007, 101(5): 441-454.
- [4] CHAN S, YAN C. Pde1 isozymes, key regulators of pathological vascular remodeling[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11(6): 720-724.
- [5] ZHANG L, ISSA BHALOO S, CHEN T, et al. Role of resident stem cells in vessel formation and arteriosclerosis[J]. *Circ Res*, 2018, 122(11): 1608-1624.
- [6] BACAKOVA L, ZARUBOVA J, TRAVNICKOVA M, et al. Stem cells; their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells-a review[J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36(4): 1111-1126.
- [7] KOLIOS G, MOODLEY Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine[J]. *Respiration*, 2013, 85(1): 3-10.
- [8] VOLAREVIC V, MARKOVIC B S, GAZDIC M, et al. Ethical and safety issues of stem cell-based therapy[J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(1): 36-45.
- [9] KRAWIEC J T, VORP D A. Adult stem cell-based tissue engineered blood vessels: a review[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(12): 3388-3400.
- [10] ROGERS E H, HUNT J A, PEKOVIC-VAUGHAN V. Adult stem cell maintenance and tissue regeneration around the clock: do impaired stem cell clocks drive age-associated tissue degeneration? [J]. *Biogerontology*, 2018, 19(6): 497-517.
- [11] SUN R, HUANG J, SUN B. Mobilization of endothelial progenitor cells in sepsis[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(1): 1-9.
- [12] FANG B, LUO S, SONG Y, et al. Hemangioblastic characteristics of human adipose tissue-derived adult stem cells in vivo[J]. *Arch Med Res*, 2009, 40(4): 311-317.
- [13] CHEN Q, YANG M, WU H, et al. Genetic lineage tracing analysis of c-Kit stem/progenitor cells revealed a contribution to vascular injury-induced neointimal lesions[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 121(3): 277-286.
- [14] BOBRYSHV Y V, OREKHOV A N, CHISTIYAKOV D A. Vascular stem/progenitor cells: current status of the problem[J]. *Cell Tissue Res*, 2015, 362(1): 1-7.
- [15] MEDINA R, BARBER C, SABATIER F, et al. Endothelial progenitors: a consensus statement on nomenclature[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(5): 1316-1320.
- [16] BIANCONI V, SAHEBKAR A, KOVANEN P, et al. Endothelial and cardiac progenitor cells for cardiovascular repair: a controversial paradigm in cell therapy[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 181(1): 156-168.
- [17] YANG J X, PAN Y Y, WANG X X, et al. Endothelial progenitor cells in age-related vascular remodeling [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(5): 786-795.
- [18] PSALTIS P J, SIMARI R D. Vascular wall progenitor cells in health and disease[J]. *Circ Res*, 2015, 116(8): 1392-1412.
- [19] LIN R Z, MORENO-LUNA R, LI D, et al. Human endothelial colony-forming cells serve as trophic mediators for mesenchymal stem cell engraftment via paracrine signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(28): 10137-10142.
- [20] TANG J, WANG H, HUANG X, et al. Arterial sca1 vascular stem cells generate de novo smooth muscle for artery repair and regeneration[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(1): 81-96.
- [21] SHIKATANI E, CHANDY M, BESLA R, et al. C-Myb regulates proliferation and differentiation of adventitial Sca1<sup>+</sup> vascular smooth muscle cell progenitors by transactivation of myocardin[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(7): 1367-1376.
- [22] HUANG C W, HSUEH Y Y, HUANG W C, et al. Multipotent vascular stem cells contribute to neurovascular regeneration of peripheral nerve[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 234-242.
- [23] TANG Z, WANG A, YUAN F, et al. Differentiation of multipotent vascular stem cells contributes to vascular diseases[J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 875.
- [24] WNOWORSKI A, YANG H, WU J C. Progress, obstacles, and limitations in the use of stem cells in organ-on-a-chip models[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 140: 3-11.
- [25] LIN H, SOHN J, SHEN H, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells; aging and tissue engineering applications to enhance bone healing[J]. *Biomaterials*, 2019, 203(5): 96-110.
- [26] JI K, DING L, CHEN X, et al. Mesenchymal stem cells differentiation; mitochondria matter in osteogenesis or adipogenesis direction

- [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2020, 15(7): 602-606.
- [27] DING D C, CHANG Y H, SHYU W C, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells; a new era for stem cell therapy[J]. *Cell Transplant*, 2015, 24(3): 339-347.
- [28] PALENCAR D, DRAGUNOVA J, HULIN I, et al. Adipose derived mesenchymal stem cells harvesting[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2019, 120(9): 686-689.
- [29] SHARPE P T. Dental mesenchymal stem cells[J]. *Development*, 2016, 143(13): 2273-2280.
- [30] BAJPAI V K, MISTRIOTIS P, ANDREADIS S T. Clonal multipotency and effect of long-term in vitro expansion on differentiation potential of human hair follicle derived mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cell Res*, 2012, 8(1): 74-84.
- [31] RYU K H, CHO K A, PARK H S, et al. Tonsil-derived mesenchymal stromal cells; evaluation of biologic, immunologic and genetic factors for successful banking [J]. *Cytotherapy*, 2012, 14(10): 1193-1202.
- [32] AL-NBAHEEN M, VISHNUBALAJI R, ALI D, et al. Human stromal (mesenchymal) stem cells from bone marrow, adipose tissue and skin exhibit differences in molecular phenotype and differentiation potential [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2013, 9(1): 32-43.
- [33] MELCHIORRI A J, NGUYEN B N B, FISHER J P. Mesenchymal stem cells; roles and relationships in vascularization [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2014, 20(3): 218-228.
- [34] LU W, LI X. Vascular stem/progenitor cells; functions and signaling pathways[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(5): 859-869.
- [35] GONG M, YU B, WANG J, et al. Mesenchymal stem cells release exosomes that transfer mirnas to endothelial cells and promote angiogenesis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 45200-45212.
- [36] GU W, HONG X, POTTER C, et al. Mesenchymal stem cells and vascular regeneration [J]. *Microcirculation*, 2017, 24(1): e12324-e12338.
- [37] CHANG H K, KIM P H, KIM D W, et al. Coronary stents with inducible VEGF/HGF-secreting UCB-MSCs reduced restenosis and increased re-endothelialization in a swine model [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(9): 1-14.
- [38] FERLAND-MCCOLLOUGH D, SLATER S, RICHARD J, et al. Pericytes, an overlooked player in vascular pathobiology [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 171(5): 30-42.
- [39] LIN C S, LUE T F. Defining vascular stem cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(7): 1018-1026.
- [40] GUIMARÃES-CAMBOA N, CATTANEO P, SUN Y, et al. Pericytes of multiple organs do not behave as mesenchymal stem cells in vivo[J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 20(3): 345-359.
- [41] PATEL J, SEPPANEN E J, RODERO M P, et al. Functional definition of progenitors versus mature endothelial cells reveals key SoxF-dependent differentiation process [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 786-805.
- [42] LI X, CHEN C, WEI L, et al. Exosomes derived from endothelial progenitor cells attenuate vascular repair and accelerate reendothelialization by enhancing endothelial function [J]. *Cytotherapy*, 2016, 18(2): 253-262.
- [43] MUND J A, ESTES M L, YODER M C, et al. Flow cytometric identification and functional characterization of immature and mature circulating endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(4): 1045-1053.
- [44] MALINVERNO M, CORADA M, FERRARINI L, et al. Peg3/PW1 is a marker of a subset of vessel associated endothelial progenitors[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(5): 1328-1340.
- [45] BEARZI C, LERI A, LO MONACO F, et al. Identification of a coronary vascular progenitor cell in the human heart[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(37): 15885-15890.
- [46] ZENGIN E, CHALAJOUR F, GEHLING U M, et al. Vascular wall resident progenitor cells; a source for postnatal vasculogenesis [J]. *Development*, 2006, 133(8): 1543-1551.
- [47] SUNG S H, WU T C, CHEN J S, et al. Reduced number and impaired function of circulating endothelial progenitor cells in patients with abdominal aortic aneurysm [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2): 1070-1077.
- [48] TOSHNER M, VOSWINCKEL R, SOUTHWOOD M, et al. Evidence of dysfunction of endothelial progenitors in pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(8): 780-787.
- [49] DIERICK F, HERY T, HOAREAU-COUDERT B, et al. Resident PW1<sup>+</sup> progenitor cells participate in vascular remodeling during pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ Res*, 2016, 118(5): 822-833.
- [50] ZORZI P, APLIN A C, SMITH K D, et al. Technical advance: the rat aorta contains resident mononuclear phagocytes with proliferative capacity and proangiogenic properties [J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 88(5): 1051-1059.
- [51] GUIMARÃES-CAMBOA N, EVANS S M. Are perivascular adipocyte progenitors mural cells or adventitial fibroblasts? [J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 20(5): 587-589.
- [52] HUGHES S, GARDINER T, HU P, et al. Altered pericyte-endothelial relations in the rat retina during aging: implications for vessel stability[J]. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(12): 1838-1847.
- [53] GIMBRONE M A, GARCÍA-CARDEÑA G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 620-636.
- [54] BAEYENS N, BANDYOPADHYAY C, COON B G, et al. Endothelial fluid shear stress sensing in vascular health and disease[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(3): 821-828.
- [55] WOLF D, LEY K. Immunity and inflammation in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 315-327.
- [56] WANG D, UHRIN P, MOCAN A, et al. Vascular smooth muscle cell proliferation as a therapeutic target. Part 1: molecular targets and pathways[J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36(6): 1586-1607.
- [57] ALLAHVERDIAN S, CHAABANE C, BOUKAIS K, et al. Smooth muscle cell fate and plasticity in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 540-550.
- [58] YU B, CHEN Q, LE BRAS A, et al. Vascular stem/progenitor cell migration and differentiation in atherosclerosis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(2): 219-235.
- [59] CHEN Y, WONG M, CAMPAGNOLO P, et al. Adventitial stem cells in vein grafts display multilineage potential that contributes to neointimal formation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(8): 1844-1851.
- [60] NI Z, DENG J, POTTER C M F, et al. Recipient c-Kit lineage cells repopulate smooth muscle cells of transplant arteriosclerosis in mouse models[J]. *Circ Res*, 2019, 125(2): 223-241.
- [61] KARAMARITI E, ZHAI C, YU B, et al. DKK3 (dickkopf 3) al-



- ters atherosclerotic plaque phenotype involving vascular progenitor and fibroblast differentiation into smooth muscle cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(2): 425-437.
- [62] LESZCZYNSKA A, O'DOHERTY A, FARRELL E, et al. Differentiation of vascular stem cells contributes to ectopic calcification of atherosclerotic plaque[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(4): 913-923.
- [63] KOKKINOPOULOS I, WONG M M, POTTER C M F, et al. Adventitial Sca-1<sup>+</sup> progenitor cell gene sequencing reveals the mechanisms of cell migration in response to hyperlipidemia[J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 9(2): 681-696.
- [64] WANG H, ZHAO H, ZHU H, et al. Sca1 cells minimally contribute to smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2021, 128(1): 133-135.
- [65] CHEN W, HSU W, YEN M, et al. Alteration of mesenchymal stem cells polarity by laminar shear stimulation promoting  $\beta$ -catenin nuclear localization[J]. *Biomaterials*, 2019, 190(1): 1-10.
- [66] MEHTA S R, WOOD D A, STOREY R F, et al. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(15): 1411-1421.
- [67] GIANNINI F, CANDILIO L, MITOMO S, et al. A practical approach to the management of complications during percutaneous coronary intervention [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(18): 1797-1810.
- [68] JUKEMA J W, AHMED T A N, VERSCHUREN J J W, et al. Restenosis after PCI. Part 2: prevention and therapy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 9(2): 79-90.
- [69] JUKEMA J W, VERSCHUREN J J W, AHMED T A N, et al. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 9(1): 53-62.
- [70] AGEMA W R, JUKEMA J W, PIMSTONE S N, et al. Genetic aspects of restenosis after percutaneous coronary interventions: towards more tailored therapy[J]. *Eur Heart J*, 2001, 22(22): 2058-2074.
- [71] WELT F G P, ROGERS C. Inflammation and restenosis in the stent era[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(11): 1769-1776.
- [72] POTTER C M F, LAO K H, ZENG L, et al. Role of biomechanical forces in stem cell vascular lineage differentiation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(10): 2184-2190.
- [73] YU B, WONG M, POTTER C, et al. Vascular stem/progenitor cell migration induced by smooth muscle cell-derived chemokine (C-C motif) ligand 2 and chemokine (C-X-C motif) ligand 1 contributes to neointima formation[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(9): 2368-2380.
- [74] XIE Y, POTTER C, LE BRAS A, et al. Leptin induces Sca-1 progenitor cell migration enhancing neointimal lesions in vessel-injury mouse models[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(11): 2114-2127.
- [75] JIANG L, CHEN T, SUN S, et al. Nonbone marrow CD34 cells are crucial for endothelial repair of injured artery[J]. *Circ Res*, 2021, 129(8): e146-e165.
- [76] TAKAGI H, ANDO T, UMEMOTO T. Drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for left-main coronary artery disease [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 91(4): 697-709.
- [77] ARSALAN M, MACK M J. Coronary artery bypass grafting is currently underutilized[J]. *Circulation*, 2016, 133(10): 1036-1045.
- [78] FORTIER J H, FERRARI G, GLINEUR D, et al. Implications of coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention on disease progression and the resulting changes to the physiology and pathology of the native coronary arteries[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 54(5): 809-816.
- [79] ROOSTALU U, ALDEIRI B, ALBERTINI A, et al. Distinct cellular mechanisms underlie smooth muscle turnover in vascular development and repair[J]. *Circ Res*, 2018, 122(2): 267-281.
- [80] KONUKOGLU D, UZUN H. Endothelial dysfunction and hypertension[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 956: 511-540.
- [81] DRUMMOND G R, VINH A, GUZIK T J, et al. Immune mechanisms of hypertension[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 517-532.
- [82] ARENDESE L B, DANSER A H J, POGLITSCH M, et al. Novel therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure[J]. *Pharmacol Rev*, 2019, 71(4): 539-570.
- [83] DINH Q N, DRUMMOND G R, SOBEY C G, et al. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 406960-406971.
- [84] WU J, MONTANIEL K, SALEH M, et al. Origin of matrix-producing cells that contribute to aortic fibrosis in hypertension[J]. *Hypertension*, 2016, 67(2): 461-468.
- [85] MAJESKY M, HORITA H, OSTRICKER A, et al. Differentiated smooth muscle cells generate a subpopulation of resident vascular progenitor cells in the adventitia regulated by Klf4[J]. *Circ Res*, 2017, 120(2): 296-311.
- [86] JANA S, HU M, SHEN M, et al. Extracellular matrix, regional heterogeneity of the aorta, and aortic aneurysm[J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(12): 1-15.
- [87] NIENABER C A, CLOUGH R E, SAKALIHASAN N, et al. Aortic dissection[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16053.
- [88] LU H, DAUGHERTY A. Aortic aneurysms[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(6): e59-e65.
- [89] QUINTANA R A, TAYLOR W R. Cellular mechanisms of aortic aneurysm formation[J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): 607-618.
- [90] PINARD A, JONES G T, MILEWICZ D M. Genetics of thoracic and abdominal aortic diseases[J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): 588-606.
- [91] FLETCHER A J, SYED M B J, AITMAN T J, et al. Inherited thoracic aortic disease: new insights and translational targets[J]. *Circulation*, 2020, 141(19): 1570-1587.
- [92] CHEN P, QIN L, LI G, et al. Smooth muscle cell reprogramming in aortic aneurysms[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(4): 542-557.
- [93] CHEN F, ZHANG Z, ZHU X. Inhibition of development of experimental abdominal aortic aneurysm by c-Jun N-terminal protein kinase inhibitor combined with lysyl oxidase gene modified smooth muscle progenitor cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 766(22): 114-121.
- [94] ZOU S, REN P, ZHANG L, et al. Activation of bone marrow-derived cells and resident aortic cells during aortic injury[J]. *J Surg Res*, 2020, 245(1): 1-12.
- [95] PATSCH C, CHALLET-MEYLAN L, THOMA E C, et al. Generation of vascular endothelial and smooth muscle cells from human pluripotent stem cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(8): 994-1003.
- [96] SONG H H G, RUMMA R T, OZAKI C K, et al. Vascular tissue engineering: progress, challenges, and clinical promise[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(3): 340-354.