

将内皮祖细胞纳入心血管疾病 治疗方案的争论与探讨*

徐倩¹ 曹荟哲² 哈小琴³

[摘要] 内皮祖细胞(EPCs)对受损血管的修复和新血管的形成至关重要。机体缺血或血管损伤时,EPCs可直接分化为成熟的内皮细胞(ECs)或分泌多种细胞因子促进血管的修复和新生。心血管疾病(CVD)的发生与体内 EPCs 的数量和功能密切相关,有建议认为可将其作为 CVD 的临床生物标志物。然而,目前关于 EPCs 的定义及其鉴定方法尚未标准化,因此关于将其作为 CVD 标志物值得探讨。

[关键词] 内皮祖细胞;内皮细胞;心血管疾病;血管损伤

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.10.020

[中图分类号] R3 **[文献标志码]** A

The debate and discussion on taking the endothelial progenitor cells as cardiovascular disease treatment

XU Qian¹ CAO Hui zhe² HA Xiaoqin³

(¹The Second Hospital, Lanzhou University, Lanzhou, 730030, China; ²Lanzhou University of Technology; ³Department of Clinical Laboratory, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Area Command)

Corresponding author: HA Xiaoqin, E-mail: haxiaoqin2013@163.com

Summary Endothelial progenitor cells (EPCs) play a key role in vascular impairment and neovascularization. EPCs differentiate into mature endothelial cells (ECs) or secreting cytokines to promote vascular self-repair and angiogenesis. There are increasing researches demonstrate that the quantities and function of EPCs have a close relationship with cardiovascular diseases (CVD) and suggest EPCs as the CVDs potential clinical biomarker. However, people still have controversies about it for lacking Standardized definition and identification of EPCs.

Key words endothelial progenitor cells; endothelial cells; cardiovascular diseases; vascular injury

心血管疾病(cardiovascular diseases, CVDs)是现代社会严重威胁人类生命健康的一类疾病。据估计,到2030年,CVDs将成为65岁以上人口死亡的主要原因(约占40%)^[1]。近几年,针对该疾病的紧急干预如健康生活方式、冠状动脉(冠脉)搭桥术等措施虽已取得了初步进展,但直到现在CVD并得到真正有效的治疗。干细胞再生生物领域的研究为控制心血管疾病提供了可能性。研究表明,内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)作为内皮细胞的前体细胞,在血管的损伤与修复过程中发挥重要作用。一方面,EPCs可分化为成熟的内皮细胞,直接参与血管的修复过程;另一方面,EPCs分泌的细胞因子可间接促进新血管的形成^[2]。本文将主要从EPCs的研究进展、生物学特性、在血管损伤中的临床意义、其作为心血管疾病临床治疗方案利弊及标准化EPC的必要性等方面

做一阐述。

1 CVD的研究进展

目前,关于CVD的研究主要目的是提高患者生活质量,减少和(或)延缓CVD的发作和发展,但由于各种原因而难以实现。首先,CVD的病理生理学基础极其复杂且其发病机制尚未完全清楚;其次,通常认为CVD的发展是单向不可逆的,这给CVD的治疗带来了难度^[3]。值得一提的是,心血管具有强效的自我修复能力使一些人即使暴露在风险因素中也不出现心血管病变,有研究认为这可能与遗传背景和环境因素有关^[3]。已有研究证实心血管的自我修复过程主要有3步:①替代(组织移植);②修复(宿主干/祖细胞激活);细胞凋亡、炎症、血管生成;代谢调节);③再生(干/祖细胞移植分化形成心血管细胞)^[4]。

在再生过程中,造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)和造血祖细胞(hematopoietic progenitor cells, HPCs)可能发挥着至关重要的作用,并参与心脏和血管系统潜在的修复机制。目前这两种细胞在治疗血管疾病中的作用并不明确,CVD的风险因素诱导这两种细胞的循环水平和功

* 基金项目:甘肃省自然科学基金项目(No:1107RJ2A114)

¹ 兰州大学第二附属医院(兰州,730030)

² 兰州理工大学

³ 兰州军区兰州总医院检验科

通信作者:哈小琴,E-mail:haxiaoqin2013@163.com

能均发生变化,但经体育锻炼和他汀类药物调节后可得到明显改善^[5]。在 HSCs 和 HPCs 中,EPCs 是目前研究最广泛的成人祖细胞亚群。

2 EPC 生物学特性

2.1 EPC 起源和来源

1997 年 Asahara 等^[6]首先发现了 EPCs,并将在体外分化成内皮细胞表型的 H-前体细胞定义为 EPC 细胞。之后的大量证据证实了 EPC 的存在及其在新血管形成中的重要作用。2004 年,Urbich 等^[7]使用了 3 个生物参数来定义 EPC:①非内皮细胞,具有分化成 ECs 的能力;②具有克隆繁殖的能力;③具有干细胞特征。目前认为,EPCs 的来源主要分为两类:H 型内皮祖细胞(H-EPCs)和非 H 型内皮祖细胞(H-EPCs)。有研究认为脐带血也是 EPCs 的相关来源。

2.1.1 H-EPCs HSCs(经典 CD34⁺CD133⁺细胞)是 EPCs 的主要来源,所以最初定义 EPCs 为 CD34⁺CD133⁺细胞。其他骨髓干细胞(BM-stem)也能产生内皮祖细胞,包括骨髓髓系细胞(BM-myeloid)和间充质干细胞(BM-mesenchymal stem cells, MSC)。但外周血中 BM-myeloid 细胞生成 EPCs 的能力低于 HSCs 和脐带血^[8]。在体外,BM-MSCs 可直接分化为成熟内皮细胞(endothelial cells, ECs)并促进新血管形成,这为缺血情况下 BM-MSCs 动员和内生心血管修复问题提供了可能性。

2.1.2 非 H-EPCs 脂肪、血管壁、肝、肠、脾脏和肾脏等组织也可分化形成 EPCs。研究发现这些离体的组织和间质血管细胞经培养后部分可分化为 ECs,并促进血管新生^[8-10]。此外,研究发现这些组织还存在 MSCs,在特定的微环境下可分化形成成熟的 ECs。MSC 可分泌多种免疫调节分子,促进受损组织的自我修复,并可局限组织的损伤^[11]。

2.1.3 脐带血 EPCs 脐带血也是丰富的 EPCs 来源,较外周血含有更多成熟的 CD133⁺和 CD34⁺细胞。另外,脐带血表现出干细胞特征——高增殖力和高水平端粒酶,由此也可证明其能派生出 EPCs^[8-10]。

2.2 EPCs 诱导血管新生

EPCs 相关的新血管形成包括动员、迁移、粘附和分化等多个步骤^[12]。其中,动员 EPCs 从 BM 迁移到受损血管是血管生成的关键步骤,其机制尚不明确。成熟的 ECs 是启动 H-EPC 诱导血管生成的关键因素,在剪切应力和缺氧等条件下,ECs 释放的信号因子如血管内皮生长因子(VEGF)和基质细胞衍生因子 1(SDF-1)等可诱导 EPC 向作用部位迁移^[8-10]。

2.3 循环 EPCs 水平及其变化

大量研究显示,不同因素均可调节循环 EPCs 的水平及其功能。

2.3.1 调节循环 EPCs 水平的不利因素 不同的内源因素均可影响 EPCs 水平,特别是老化可改变 EPCs 功能及其活性,从而下调 ECs 的修复潜力^[13-14]。最新提出的年龄相关炎症反应和氧化应激也可下调 EPCs 生物活性并导致其功能障碍^[15-16]。关于炎症和氧化应激与 EPCs 水平的调节机制还需要进一步的研究。此外,心血管危险因素(吸烟、糖尿病等)、内分泌失调(甲亢、甲减等)等也可影响 EPCs 数量和功能。

2.3.2 提高循环 EPCs 水平的生理因素 许多研究表明,某些生理因素与循环 EPCs 的数量和功能相关。有研究证实性别可调控 EPCs 的水平。通常,女性的 EPCs 水平要高于男性,且孕妇表现出更高的 EPCs 水平,这一显著差别可能与雌激素有关^[17]。

2.3.3 调节循环 EPCs 水平的其他因素 药物治疗、营养干预和生活方式等也可改变 EPCs 水平及其功能。药物主要通过抗炎或抗氧化等作用可改善 EPCs 水平和功能。研究发现,地中海式饮食和适当的体育锻炼可明显增加 CVD 患者体内循环 EPCs 水平。此外,吸烟、节食、糖尿病、休克及肿瘤等多种病理生理状态均可影响循环 EPCs 水平^[18]。

3 EPCs 在血管损伤中的临床意义

ECs 对维持机体血管壁的稳定至关重要,ECs 通过识别邻近受损血管分泌的多种递质迁移至受损部位并增殖,促进血管的自我修复,维持内皮的完整性。成熟 ECs 的增殖能力有限,在维持血管的稳定过程中,EPCs 可能是其主要来源^[19-21]。EPCs 在血管生成中的积极作用在动物模型和人体试验中均已得到验证。减少循环 EPCs 的数量或改变其功能对 CVD 及内皮细胞的功能可产生显著影响^[22]。鉴于 EPCs 的密切临床相关性,EPCs 已被建议作为健康个体血管功能与心血管疾病预测、诊断和预后的生物标志物及治疗药物。

3.1 EPCs 作为预测、诊断和预后 CVD 的生物标志物

临床观察发现,不同的 CVD 患者均表现出循环 EPCs 数量和功能的显著异常。同时,CVD 的危险程度与体外 EPCs 的衰老密切相关,证实 EPCs 与 CVD 之间的确切相关性。此外,有研究认为,循环 EPCs 的数量相比传统的心血管危险因素可更好地预测血管反应性^[23]。因此,EPCs 已被建议作为临床预测、诊断和预后 CVD 的生物标志物^[24]。

3.2 EPCs 作为治疗药物

大量的研究结果支持 EPCs 作为治疗药物。研究表明,向缺血休克的鼠模型注入 EPCs 后,释放的血管生长因子(如 VEGF 及胰岛素样生长因子)可促进 ECs 的活性,从而有利于新血管的形成^[25-26]。最新的研究报道指出,EPCs 与神经祖细

胞共培养可明显降低大脑 ECs 的缺氧缺血损伤,促进新血管形成,可作为机体缺血疾病的潜在治疗药物^[27]。随着对体外 EPCs 研究的深入,其还被用于其他方面的治疗,如结合转基因技术治疗血管损伤相关疾病,利用自体细胞治疗动脉疾病等。此外,2014年,有临床研究报道指出,不同的 CVD 患者服用不同的药物治疗其疗效与患者 EPCs 数目及功能显著相关^[28]。EPCs 数量与 CVD 的发生呈负相关,因此,有研究建议将 EPC 数目作为预测冠心病患者发生不良事件风险的指标^[22]。另一方面,近几年关于 EPC 作为抗肿瘤药物的研究十分火热。肿瘤的发生和发展具有血管依赖性,研究发现,体内 EPCs 可定向迁移至肿瘤组织,利用 EPCs 的这一特性,将其与肿瘤药物或血管抑制因子偶联可靶向地抑制肿瘤组织。此外,越来越多的研究表明 EPCs 在癌症和新血管形成中至关重要,因此,EPCs 还可作为临床癌症治疗中血管新生的潜在标记物^[29]。

4 关于将 EPCs 作为 CVD 和血管损伤临床治疗方案的争议

4.1 EPCs 促进血管新生的能力

在健康成年人体内,EPCs (CD34⁺ CD133⁺ VEGFR2⁺)只占外周血单核细胞的 0.000 1%~0.01%^[30]。该低比重使人们对其在病理和生理过程中的作用产生质疑。此外,虽然 EPCs 的数量和功能在一些心血管疾病中有所改变,但多种因素均可导致这一变化,如采样方法(时间及方式)、检测方法和患者本身(年龄、临床状况)以及研究人群的种族等^[31]。因此,不能绝对地认为 EPCs 与 CVD 具有临床相关性。

4.2 EPCs 作为血管健康和 CVD 的生物标志物

目前,关于 EPC 的定义尚存在差异,因此所研究的 CVD 群体风险因素数量就会有所不同,而且 EPCs 和其他 HPCs、炎性细胞以及血小板可互相作用,所以目前认为 EPCs 的数量和(或)功能不能充分描述心血管疾病的风险。

4.3 EPCs 作为治疗药物

临床研究显示 EPCs 作为药物具有治疗效果,但是其有效性受到多种因素的制约。此外,使用祖细胞治疗时还应考虑细胞表型变化、分化、衰老等风险以及畸胎瘤、免疫反应和心律失常等不良反应。另一方面,EPCs 主要定居于骨髓中,只有少量存在于外周血中,因此,从外周血获得足够数量的亚群用于临床治疗还存在困难^[32]。

4.4 EPCs 缺乏标准化的定义和鉴定方法

目前 EPCs 多被定义为 CD34⁺ CD133⁺ VEGFR2⁺ 细胞。然而,最近的研究认为其他祖细胞如循环血管细胞(CACs)、循环内皮细胞(CECs)、循环祖细胞(CPCs)和循环内皮祖细胞(CEPs)等虽

具有不同的特征,但其对新血管的形成至关重要^[33]。有报道指出,CACs 和 CEPs 可表达不同比例的 CD14⁺,虽然其在体内的比重要低于 HSCs,但具有促血管新生的能力。有研究者推测,EPCs 的本质可能是由单核细胞分化而来的 CD14⁺ 细胞,表达不同比例的 CD34、CD133、CD45 和 KDR 且具有血管生成的能力。因此,建议联合多个细胞表面抗原包括 CD31、CD146、vWF、eNos 以及 CXCR4 等对 EPCs 进行鉴定^[34]。目前关于 EPCs 分离及定性定量的方法尚无未统一。免疫组织化学和免疫细胞化学主要用于标本中 EPCs 的量化,而流式细胞仪和 CFU 检测主要用于循环 EPCs 的计数。鉴定方法的差异势必会增加文献数据的差异,因此,标准化 EPCs 的定义及鉴定方法对后续的研究至关重要。

5 问题与展望

综上所述,EPCs 由于来源丰富,具备干细胞特征,参与血管的修复机制且可促进新血管形成等特点,被提议为血管损伤及心血管疾病的潜在标志物及治疗药物。但由于缺乏标准化的定义和精确的鉴定方法,极大地限制了 EPCs 的研究和临床应用。EPCs 与 CVD 具有密切相关性,但将其作为临床生物标志物和治疗药物前,EPCs 精确的生物作用,对疾病潜在的影响以及安全性还需要进一步的研究。此外,关于 EPCs 的表面标记以及成熟 ECs 在新血管形成中的作用及其分子机制也有待阐明。虽然 EPCs 在临床的应用还面临许多困难,但 EPCs 疗法为 CVD 的治疗提供了新途径,希望通过标准化可使 EPCs 早日真正应用于临床。

参考文献

- [1] EDWARDS R D. Population aging, the dependency burden, and challenges facing preventive medicine [J]. *Prev Med*, 2012, 55: 533-534.
- [2] ZHANG L, YU Y, XIA X, et al. Transcription factor E2-2 inhibits the proliferation of endothelial progenitor cells by suppressing autophagy[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37: 1254-1262.
- [3] GOLDSCHMIDT-CLERMONT P J, DONG C, SEO D M, et al. Atherosclerosis, inflammation, genetics, and stem cells: 2012 update [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14: 201-210.
- [4] CHEEMA F H, POLVANI G, ARGENZIANO M, et al. Combining stem cells and tissue engineering in cardiovascular repair—a step forward to derivation of novel implants with enhanced function and self-renewal characteristics [J]. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2012, 7: 10-20.
- [5] GOICHERG P, CHANG J, LIAO R, et al. Cardiac stem cells: biology and clinical applications [J]. *An-*

- tioxid Redox Signal, 2014, 21: 2002–2017.
- [6] ASAHARA T, MUROHARA T, SULLIVAN A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis[J]. *Science*, 1997, 275: 964–966.
- [7] URBICH C, DIMmeler S. Endothelial progenitor cells characterization and role in vascular biology[J]. *Circ Res*, 2004, 95: 343–353.
- [8] RESCH T, PIRCHER A, KÄHLER C M, et al. Endothelial progenitor cells: current issues on characterization and challenging clinical applications[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2012, 8: 926–939.
- [9] Pelosi E, Castelli G, Testa U. Endothelial progenitors[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2014, 52: 186–194.
- [10] WOJAKOWSKI W, LANDMESSER U, BACHOWSKI R, et al. Mobilization of stem and progenitor cells in cardiovascular diseases[J]. *Leukemia*, 2012, 26: 23–33.
- [11] WATT S M, GULLO F, VAN DER GARDE M, et al. The angiogenic properties of mesenchymal stromal cells and their therapeutic potential[J]. *Br Med Bull*, 2013, 108: 25–53.
- [12] LI D W, LIU Z Q, WEI J, et al. Contribution of endothelial progenitor cells to neovascularization (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30: 1000–1006.
- [13] WILLIAMSON K, STRINGER S S E, ALEXANDER Y M Y. Endothelial progenitor cells enter the aging arena[J]. *Front Physiol*, 2012, 3: 30.
- [14] FELICE F, BARSOTTI M C, POREDOS P, et al. Effect of aging on metabolic pathways in endothelial progenitor cells[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19: 2351–2365.
- [15] LIN C P, LIN F Y, HUANG P H, et al. Endothelial progenitor cell dysfunction in cardiovascular diseases: role of reactive oxygen species and inflammation[J]. *Biomed Res Int*, 2013; 845037. doi: 10.1155/2013/845037.
- [16] RODINO-JANEIRO B K, PARADELA-DOBARRO B, CASTINEIRAS-LANDEIRA M I, et al. Current status of NADPH oxidase research in cardiovascular pharmacology[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2013, 9: 401–428.
- [17] DE CIUCEIS C, PILU A, CAPPELLI C, et al. Decreased number of circulating endothelial progenitor cells in patients with Graves' hyperthyroidism[J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34: 335–339.
- [18] ROURA S, GÁLVEZ-MONTÓN C, FERNÁNDEZ M A, et al. Circulating endothelial progenitor cells: Potential biomarkers for idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2016, 9: 80–84.
- [19] SUGAWARA J, MITSUI-SAITO M, HOSHIAI T, et al. Circulating endothelial progenitor cells during human pregnancy[J]. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2005, 90: 1845–1848.
- [20] LEE P S, POH K K. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases [J]. *World J Stem Cells*, 2014, 6: 355–366.
- [21] FERNÁNDEZ J M, ROSADO-ÁLVAREZ D, GRIGOLETTO M E D S, 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*, 2012, 123: 361–373.
- [22] WATT J, KENNEDY S, AHMED N, et al. The relationship between oxidised LDL, endothelial progenitor cells and coronary endothelial function in patients with CHD [J]. *Open Heart*, 2016, 3: e000342.
- [23] HILL J M, ZALOS G, HALCOX J P J, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 593–600.
- [24] LU C L, LEU J G, LIU W C, et al. Endothelial progenitor cells predict long-term mortality in hemodialysis patients[J]. *Int J Med Sci*, 2016, 13: 240–247.
- [25] FERNÁNDEZ J M, ROSADO-ÁLVAREZ D, GRIGOLETTO M E D S, 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*, 2012, 123: 361–373.
- [26] YANG Z, VON BALLMOOS M W, FAESSLER D, et al. Paracrine factors secreted by endothelial progenitor cells prevent oxidative stress-induced apoptosis of mature endothelial cells[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211: 103–109.
- [27] WANG J, CHEN Y, YANG Y, et al. Endothelial progenitor cells and neural progenitor cells synergistically protect cerebral endothelial cells from Hypoxia/reoxygenation-induced injury via activating the PI3K/Akt pathway[J]. *Mol Brain*, 2016, 9: 12. doi: 10.1186/s13041-016-0193-7.
- [28] BALISTRERI C R, BUFFA S, PISANO C, et al. Are endothelial progenitor cells the real solution for cardiovascular diseases? Focus on controversies and perspectives[J]. *Biomed Res Int*, 2015; 835934. doi: 10.1155/2015/835934.
- [29] ZIEBART T, BLATT S, GÜNTHER C, et al. Significance of endothelial progenitor cells (EPC) for tumorigenesis of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): possible marker of tumor progression and neovascularization? [J]. *Clin Oral Investig*, 2016 Mar 19. [Epub ahead of print].

心室重构与骨桥蛋白*

王蕊¹ 周桂桐¹ 魏冰¹ 姜希娟^{1△}

[摘要] 心室重构被认为是导致心力衰竭不断进展的病理生理机制。近期研究表明,骨桥蛋白与心室重构的发生发展密切相关。认识心室重构与骨桥蛋白的关系,对于心肌梗死、动脉粥样硬化、心力衰竭等多种心血管疾病的诊治具有重要的意义。

[关键词] 心室重构;骨桥蛋白;心力衰竭

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.10.021

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Ventricular remodeling and Osteopontin

WANG Rui ZHOU Guitong WEI Bing JIANG Xijuan

(Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 300193, China)

Corresponding author: JIANG Xijuan, E-mail: 1371409370@qq.com

Summary Ventricular remodeling is thought to be the pathological and physiological basis of constant progress of heart failure. Recent studies have shown that osteopontin is closely related to the occurrence and development of ventricular remodeling. Understanding the relationship between ventricular remodeling and osteopontin, has the vital significance for diagnosis and treatment of myocardial infarction, atherosclerosis, heart failure and other cardiovascular diseases. This article will review the relationship between ventricular remodeling and osteopontin.

Key words ventricular remodeling; osteopontin; heart failure

在我国,随着生活水平提高、生活压力加重与人口老龄化加快,心血管疾病的发病率居高不下,同时在各种死亡原因中,心血管疾病占总死亡原因的41%,居于各种疾病死因之首^[1]。其中,心力衰竭(心衰)是多种原发性或继发性心血管疾病发展到一定阶段的共同表现,在心血管疾病的发病中占有很大的比重,而心室重构是导致心衰的内在原因,是导致心衰发生发展的病理生理基础。已有大量临床与实验研究发现,心室重构是可以阻止与逆转的,但心室重构的机制尚未完全阐明,影响了其临床诊断及治疗。因此,早期、准确地诊断心室

重构,有效逆转心室重构的发生发展,对于心衰的防治与心血管疾病发生率及死亡率的降低具有重要的价值。近期研究观察发现,骨桥蛋白(OPN)可诱导心室重构,在心室结构及功能重塑过程中起到了关键的作用,本文将具体内容综述如下。

1 心室重构

心室重构是指心室在长期容量或压力负荷增加的情况下,表现出心室结构、代谢和功能的慢性代偿适应性反应。在心室重构过程中,心肌细胞、非心肌细胞(包括成纤维细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞等)及细胞外基质都发生相应的病理变化^[2]。高血压、冠心病、动脉粥样硬化等各种原发性或继发性导致心肌损害、心脏负荷过度的疾病都会引起心室重构。

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81573733)

△ 审校者

¹ 天津中医药大学(天津,300193)

通信作者:姜希娟, E-mail: 1371409370@qq.com

- [30] VAN CRAENENBROECK E M, VAN CRAENENBROECK A H, VAN IERSSEL S, et al. Quantification of circulating CD34+/KDR+/CD45 dim endothelial progenitor cells: analytical considerations[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167: 1688-1695.
- [31] LEE L C, CHEN C S, CHOONG P F, et al. Time-dependent dynamic mobilization of circulating progenitor cells during percutaneous coronary intervention in diabetics[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 142: 199-201.
- [32] ZHANG X, YAO K, REN L, et al. Protective effect of Astragalus polysaccharide on endothelial progenitor cells injured by thrombin[J]. *Int J Biol Macromol*,

2016, 82: 711-718.

- [33] MEDINA R J, O'NEILL C L, SWEENEY M, et al. Molecular analysis of endothelial progenitor cell (EPC) subtypes reveals two distinct cell populations with different identities[J]. *BMC Med Genomics*, 2010, 3:18. doi: 10.1186/1755-8794-3-18.
- [34] RESCH T, PIRCHER A, KÄHLER C M, et al. Endothelial progenitor cells: current issues on characterization and challenging clinical applications[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2012, 8: 926-939.

(收稿日期:2016-03-19 修回日期:2014-07-04)