

# 内皮祖细胞对 PCI 术后内皮损伤的修复作用研究进展

刘海挺, 褚现明, 安毅

(青岛大学附属医院心内科, 山东省青岛市 266100)

[关键词] 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 内皮祖细胞; 经皮冠状动脉介入治疗; 血管内皮修复

[摘要] 经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是治疗冠心病的重要手段。然而 PCI 会导致机械性血管损伤, 进一步导致冠状动脉血管再狭窄和支架内急性血栓事件。研究发现内皮祖细胞(EPC)在动脉粥样硬化病变发展过程中可能起着重要作用, 现就 EPC 的作用特点、机制、预测机制和治疗作用等方面阐述 EPC 对 PCI 术后冠心病患者内皮损伤的修复作用。

[中图分类号] R543.3

[文献标识码] A

## The Repair Function of Endothelial Progenitor Cells of Endothelial Injury in Patients after PCI

LIU Hai-Ting, CHU Xian-Ming, and AN Yi

(Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266100, China)

[KEY WORDS] Coronary Atherosclerotic Heart Disease; Endothelial Progenitor Cells; Percutaneous Coronary Intervention; Vascular Endothelial Repair

[ABSTRACT] Percutaneous coronary intervention (PCI) is one of the important means of treatment of coronary heart disease, early PCI treatment can restore a stable coronary blood flow, reduce infarct size, thereby improve prognosis and reduce case fatality rate. However PCI causes mechanical vascular injury, the Stent and Balloon dilatation causes endothelial denudation, intimal tear, activate the excessive proliferation of smooth muscle cells and platelet adhesion and aggregation, leading to stenosis and thrombosis. Drug-eluting stent Restenosis was reduced to a certain extent, but could cause to delay endothelialization and lead to late stent thrombosis formation. Bone marrow and peripheral blood endothelial progenitor cells (EPC) involvement of endothelial and angiogenesis, in atherosclerotic lesions may play an important role in the development process, this paper discusses the role, characteristics, mechanism and prediction mechanism and therapeutic aspects of EPC to the repair function of endothelial injury in patients with CHD after PCI.

内皮损伤和功能障碍是冠心病(coronary heart disease, CHD)关键启动和促进机制, 促进内皮修复和功能恢复是重要的干预策略, 有研究表明干预内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)具有潜在的治疗作用<sup>[1]</sup>。本文就 EPC 对经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后 CHD 患者内皮损伤的修复作用的研究进展做一综述。

### 1 内皮祖细胞参与血管修复的机制

Asahara 首先提出了未成熟 EPC 在成人血液中

循环流动并参与血管生成及血管修复的观点<sup>[2]</sup>。这一研究激起了人们的极大热情, 因为这表明 EPC 可以来源于外周血并可作为一种新的疗法用于血管性疾病患者。Asahara 将 EPC 定义为一种从外周血分离的在生长因子存在的情况下培养, 积极表达 CD34 或 FLK1 细胞表面标记的血液单核细胞<sup>[2]</sup>。后来许多类似研究通过证实细胞可摄取乙酰化低密度脂蛋白(acLDL)并表达内皮表面粘附因子、血小板内皮粘附因子 1(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1)或 CD31 证实了外周血 EPC 的内皮表型。之前有设想通过移植 EPC 可以

[收稿日期] 2014-05-16

[修改日期] 2014-08-20

[作者简介] 刘海挺, 硕士研究生, 研究方向为冠心病的发病机制及临床治疗, E-mail 为 yyhtlht@sina.com。褚现明, 博士, 副主任医师, 研究方向为冠心病及心律失常的介入治疗。通讯作者安毅, 博士后, 主任医师, 研究方向冠心病发病的临床基础研究及介入治疗, E-mail 为 any@medmail.com.cn。

重新生成血管或提供增生性 EPC 促进血管再生。然而对这些源自成人外周血的 EPC 的分析提示该细胞绝大多数源于骨髓的低度增生性细胞<sup>[3]</sup>。这提示循环 EPC 本身不促进血管修复或通过提供新内皮细胞使血管新生,但可能通过释放旁分泌因子如外周血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 或肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 动员原位内皮细胞参与血管修复<sup>[3]</sup>。许多研究发现正在经历损伤后修复的血管很少或没有 EPC 植入,而是由增生性的原位内皮细胞或 EPC 提供了用来补充受损内皮的必要内皮细胞。Hagensen 等<sup>[4]</sup>比较了原位细胞和循环细胞在血管修复方面的相对贡献,并得出原位动脉内皮细胞在动脉内皮再生中起主要作用。该研究将来自野生大鼠的损伤颈动脉段移植到 Tie2-GFP 大鼠,该鼠的成熟内皮细胞和循环 EPCs 均表达绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein, GFP)。在该实验中移植颈动脉段中新生内皮细胞不表达 GFP,这表明再生内皮细胞源自移植动脉段中的相邻内皮细胞,并非源自循环的 GFP 阳性 EPC。Wang 等<sup>[5]</sup>发现成年大鼠肝窦状内皮细胞生理性转变期间所需的新生内皮细胞主要源自原位肝窦状内皮细胞/EPC。两项研究均表明原位内皮细胞/EPC 在血管损伤修复中起主要作用,而循环内皮细胞可能并没有直接参与血管修复过程。

另有研究表明组织原位内皮细胞/EPC 可能不是同一表型的,不同表型的内皮细胞代表了不同程度的增生和再生潜能,但是大多数再生内皮细胞的特殊表型仍有待识别。Fang 等<sup>[6]</sup>从成年大鼠肺分离出少量 c-Kit 内皮细胞 (c-Kit + lin-CO31 + CD105 + cells),这些细胞可以形成具有高度增生潜能的细胞群落。他们发现这些细胞有长期自我更新能力,此为成年干祖细胞最典型的功能特征。Fang 认为这些细胞为血管内皮干细胞 (vascular endothelial stem cells, VESC),他们进一步证实一种单独 c-Kit VESC 在活体大鼠上能产生血管灌注功能。而 c-Kit 缺乏的老鼠有血管结构性损害。但 c-Kit (+) 内皮细胞对内皮修复来说是否是必须的,参与修复的细胞数是否足够,这一理论是否适用于其他器官或人类组织仍有待进一步研究。

目前仍不明确激活休眠状态组织原位内皮细胞重新进入细胞循环,重新生成血管是否要经过非成熟 EPC 的去分化过程。曾有报道来自不同器官的 EPC 对内分泌性舒缩障碍血管因子(生长因子或细胞因子)和调控内皮增长的转录因子表现出一种

各不相同的血管内皮修复模式,这进一步凸显了对内皮细胞来说再生信号是有组织特异性的<sup>[7]</sup>。例如 Ding<sup>[8]</sup>曾报道 CXCR7-Id1 是对肝脏内胚细胞损伤应答的再生信号。除了内分泌性舒缩障碍血管因子,调控内皮增殖的转录因子也是决定血管修复的关键因素,有实验证明<sup>[9]</sup>在内毒素诱导的肺微血管损伤后会有一定数量的肺脏内皮细胞进入血液循环去分化为非成熟 EPC 状态。转录因子 FoxM1 缺失的大鼠血管损伤后肺内皮细胞无法进行增殖及促进再生,这也证明了其对肺内皮细胞再生的重要性。

某些研究认为 EPC 修复血管损伤的主要模式是释放旁分泌因子,这可以解释尽管移植的 EPC 并不直接迁移到损伤部位分化增殖,但 EPC 移植却是有效的。Baker 等<sup>[10]</sup>发现 EPC 经旁分泌机制释放的因子可促进体外培养的胎儿肺动脉内皮细胞及 2 型肺泡细胞增殖。他们也发现通过静脉注射 EPC 可促使博来霉素诱导的新生大鼠肺支气管缺陷得以恢复。近期另外一种模式的旁分泌活动引起了人们的注意,内皮细胞源微粒 (endothelial cell-derived microparticles, EMP)。EMP 可通过促进成熟内皮细胞增殖诱导内皮再生<sup>[11]</sup>。EMP 是在血管损伤后由活化或凋亡的内皮细胞释放的微小膜碎片,包括 DNA、RNA 或微小 RNA,占据靶细胞后激活血管生成程序<sup>[12]</sup>。Cantaluppi<sup>[13]</sup>发现注射 EMP 可以通过提高肾小管细胞增殖,减少细胞凋亡来减缓急性肾损伤。值得注意的是 EMP 的保护作用因 RNase 或微小 RNA 在 EPC 中的损耗而降低,说明 EMP 中的微小 RNA 或 RNA 对血管修复很重要。而且 Jansen 发现注射 EMP 可加速颈动脉内皮剥脱大鼠内皮修复。通过基因探针分析 384 微小 RNA 序列发现 EMP 中发挥重要作用的微小 RNA-126 通过阻止 SPRER1 和促进 Ras/MAPK 信号在调节内皮细胞增殖和再生过程中发挥重要作用。

## 2 EPC 与冠心病 PCI 的关系

有研究表明冠心病患者外周血内皮祖细胞的数量与冠状动脉病变的范围和狭窄程度呈负相关<sup>[14]</sup>。但是对于经冠状动脉造影证实为冠心病的患者 EPC 数量是减少还是增多目前仍有争论,另外之前也无关于 EPC 与经 PCI 术治疗的稳定冠心病患者长期预后的联系的研究。近期有实验通过检测 PCI 术后患者不同亚群 EPC 数量变化,发现 PCI 并未改善病人 EPC 动员,其动员可能与缺血的持续

时间有关,而与心肌缺血面积无关<sup>[15]</sup>。Francesco 等<sup>[16]</sup>将 155 例经 PCI 治疗的稳定型心绞痛患者术前行流式细胞仪检测 EPC,病人经 5 年随访。实验以恶性心脑血管事件(major adverse cardiac or cerebrovascular events, MMCCE)作为终点事件,包括死亡、脑卒中、心肌梗死、血管再生。随访期间 155 人中有 65 人发生 MMCCE(42%),发生 MMCCE 者与未发生者在临床症状和血管造影结果方面无明显差异。发生者与未发生者比较 CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup>/CD45<sup>-</sup>细胞和 CD133<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup>/CD45<sup>-</sup>细胞明显增加。经多变量分析估计 CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup>/CD45<sup>-</sup>细胞增加者比未增加者 MMCCE 概率高 35%,CD133<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup>/CD45<sup>-</sup>细胞增加者比未增加者 MMCCE 概率高 25%。该实验表明通过对 EPC 亚种群的评估可以提高对经 PCI 治疗的稳定型心绞痛患者预后判断。研究发现冠状动脉疾病(CAD)患者血液中循环 EPC 数量和 CXCR4<sup>+</sup>细胞数量减少<sup>[17-18]</sup>,然而他们对于急性血管损伤的应答能力仍未阐明。Colin 等<sup>[19]</sup>将 23 名健康人作为对照组,23 名患有 CAD 的病人作为对照组(其中有 13 人只行冠状动脉造影,另外 10 人行 PCI 治疗),用流式细胞术分别分析两组人群的 EPC 及 CXCR4<sup>+</sup>细胞。结果是实验组的两种细胞仍保有对血管损伤的应答能力,但与对照组相比 CAD 组患者两种细胞的基线水平明显降低。经 PCI 治疗者较仅行冠脉造影者 EPC 及 CXCR4<sup>+</sup>细胞数量大幅上升。目前认为 EPC、CXCR4<sup>+</sup>细胞水平与疾病严重程度呈负相关。一年的随访发现只有 CXCR4<sup>+</sup>细胞水平与 PCI 组患者心绞痛发作频率相关,冠脉造影组无明显相关性。EPC 基线水平因血管损伤程度而差异性增长。EPC、CXCR4<sup>+</sup>细胞与疾病的严重程度呈负相关<sup>[19]</sup>。

目前认为 EPC 移植对减少 PCI 并发症促进内皮修复有巨大潜力。曾建平<sup>[20]</sup>经动物实验发现骨髓单个核细胞冠脉内移植后能持续上调局部的基质细胞衍生因子-1、干细胞因子、E-选择素、细胞间粘附分子 1、血管细胞粘附分子 1 等细胞因子的表达,这些细胞因子构成“粘附分子复合体”,能创造有利的微环境,促进局部所移植干细胞的迁移分化,加速心肌细胞再生修复和再血管化过程,并能进一步促进血液中的干细胞祖细胞归巢。Wu 等<sup>[21]</sup>将取自产后妇女的脐带血的 EPC 注入经球囊损伤颈动脉内皮的新西兰鼠体内,结果新生内膜中发现了荧光标记的 EPC。实验组的新生内膜面积(neointimal area, IA)及内膜/中膜面积比明显低于对照组(neointimal/medial area ratio, IA/MA)。这表

明 EPC 移植减少了新生内膜增生,阻止了血管重构。实验同时检测了移植 EPC 的存活及分化情况,结果表明移植 EPC 成功分化为内皮细胞,在损伤血管处形成完整内膜,使之在内皮化。由此得出结论源自人类脐带血的 EPC 成功植入受损血管,移植的 EPC 促进血管再内皮化,并由此推断 EPC 移植可应用于 PCI 术后,减少再狭窄发生率,改善血运重建。然而,目前研究显示干细胞移植还存在许多问题,其中最为重要的是干细胞移植后的生存率极低,有研究表明缓激肽在一定范围内可促进内皮祖细胞的存活、迁移,并抑制其凋亡,此作用主要由缓激肽 B2 受体介导<sup>[22]</sup>。

EPC 有对抗血管损伤及动脉粥样硬化作用,动物实验证实 EPC 移植可以阻止动脉粥样硬化进程<sup>[23]</sup>,然而对循环 EPC 与心外膜冠心病造影严重程度的关系研究确得出相反的结果<sup>[24]</sup>。Chan 等<sup>[25]</sup>研究了 EPC 与心外膜冠心病及冠状动脉微循环疾病的关系,以 33 例单独前降支病变患者作为研究对象,以血流储备分数、微血管阻力指数、冠状动脉血流储备作为评估指标。从所选病人血液中分离出两种不同的 EPC 亚型:早期 EPC 和晚期内皮前体细胞(late outgrowth endothelial cells, OEC)。实验发现不同的 EPC 亚型对人类冠心病血流动力学和血管造影所示的异常程度显示不同的相关性:OEC 的数量和功能与心外膜冠心病(及血管造影所示)的严重程度呈逆相关,而早期 EPC 则无此相关性。对于冠状动脉微循环障碍(即血流动力学所示)的严重程度,则不论早期 EPC 抑或 OEC 均无相关性。了解这些细胞对动脉粥样硬化的不同保护作用对于优化用于心外膜冠心病的细胞治疗是有益的。

### 3 EPC 对 PCI 术后损伤的调控机制

目前关于 EPC 对 PCI 术所致的血管损伤修复作用的调控机制研究较少。动物损伤实验模型证实骨髓源单个核细胞聚集到内皮剥脱处,加速再内皮化,促进内皮功能恢复<sup>[26]</sup>。目前仅有几项关于血管成形术后 EPC 作用的专门研究。内皮细胞集落形成单位(endothelial cell colony-forming unit, EC-CFU)是源自纤维连接蛋白培养的非粘连单核细胞群,表现出类内皮细胞样特征,如 CD31, CD141, CD105, CD146, CD144 等,并且能够结合凝集素,摄取乙酰化的低密度脂蛋白。EC-CFU 由此被认为是源自循环祖细胞的内皮细胞。EPC 对 PCI 术后的调节作用主要通过测定该类细胞功能来确定。有研

究发现<sup>[27]</sup>术后 EC-CFU 水平较术前有大幅升高。另有研究<sup>[28]</sup>发现支架内再狭窄患者 EC-CFU 减少, EPC 增殖迁移能力下降。

除了 EC-CFU, 内皮细胞集落形成细胞 (endothelial colony-forming cell, ECFC) 和 CD45<sup>-</sup> CD34<sup>+</sup> 细胞在急性心梗发生的最初几小时也有动员。目前仍不明确其 ECFC 水平相对更高还是更低, 两项小规模的临床研究表明 CD34<sup>+</sup> KDR<sup>+</sup> (CD45<sup>+/+</sup>) EPC 在术后最初几个小时内数量是减低的<sup>[29,30]</sup>。虽然循环祖细胞聚集到剥脱的内皮处可能是合理的解释, 但更有可能是 EPC 的昼夜变化规律所致<sup>[31]</sup>。Egan<sup>[32]</sup>分别检测了 PCI 术后病人、经行造影检查者和健康人的多种单核细胞表面标志, 如 CD34, CD133, KDR, CD117, CD31, CXCR4<sup>+</sup>。结果发现 CHD 患者 CD34<sup>+</sup>, CD133<sup>+</sup>, CD117<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup> CD117<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup> CD31<sup>+</sup>, CXCR4<sup>+</sup> 细胞水平较健康人更低, PCI 术后 6 到 12 小时表达 CD133, CD117, CD34/CD31, CD34/CD117, CXCR4 的细胞增多。

Gareth 等<sup>[33]</sup>认为循环 EPC 对 PCI 所致血管损伤修复发挥至关重要作用。由成血管单核细胞和淋巴细胞组成的 EC-CFU 前体在血管损伤后开始动员, 归巢于损伤处, 积极分泌血管生成因子。促进原位内皮细胞增殖迁移。一段时间后骨髓源祖细胞增殖有效作用于再内皮化, 恢复血管内稳态。骨髓的应答使 EC-CFU 前体早期归巢血管损伤部位, 聚集 EPC 于单层内皮细胞, 促进正常血管功能的快速恢复, 维持血管内稳态。而 PCI 术后 EC-CFU/EPC 应答不足可导致再内皮化延迟, 和持续炎症反应, 导致平滑肌过度增生和细胞外基质沉积, 导致再狭窄和心肌缺血症状。另有研究发现冠状动脉严重狭窄的稳定型心绞痛患者侧枝循环良好者较不良者血浆基质细胞衍生因子-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ) 水平增加, 且血浆 SDF-1 $\alpha$  水平与循环 EPC 数量及体外成血管能力呈正相关<sup>[34]</sup>。但对于 PCI 术后患者血浆 SDF-1 $\alpha$  水平变化情况仍有待进一步阐明。

#### 4 EPC 捕获支架在冠心病介入治疗中的应用

目前 EPC 已广泛用于冠状动脉疾病的治疗中, 新型 EPC 捕获支架已被用于冠心病的介入治疗当中。EPC 捕获支架是利用骨髓源的 EPC 有迁移至动脉损伤节段促进动脉愈合的能力而设计的一种新型支架。EPC 表面抗体是由共价耦合多糖与抗

人 CD34 中间涂层抗体组成, 然后将其涂在不锈钢金属支架上。这种支架植入人体后在支架的位置抗人 CD34 抗体将吸引循环 EPC 粘附, 而粘附的 EPC 将进一步发展成为有功能的成熟内皮细胞。这一加速治疗策略目标是降低支架内再狭窄及血栓形成, 也可避免长时间的双联抗血小板治疗。自从 2003 年第一例体内人体内 EPC 捕获支架实验以来, 已经有相当数量的研究证实 EPC 捕获支架的安全性。但同时这类支架也缺少大规模的随机实验, 与金属裸支架、药物涂层支架相比其有效性如何目前仍不明确。2003 年曾有实验收集了 16 例稳定型原发性冠状动脉疾病患者进行研究, 对 EPC 捕获支架的安全性及可行性进行评估, 6 个月后血管造影结果晚期管腔丢失、再狭窄率及血管内超声结果显示支架体积阻塞都是适度的<sup>[35]</sup>。另有研究对 63 名 EPC 捕获支架植入患者进行 8 个月随访研究, 患者都经过 1 个月的双联抗血小板治疗, 没有发生支架内血栓的病例, 6 个月后造影显示支架内晚期管腔丢失为  $0.78 \pm 0.39$  mm, 与第一代药物涂层支架 (drug-eluting stent, DES) 相似<sup>[36]</sup>。该实验还发现体内循环 EPC 数量对 EPC 捕获支架的疗效有重要影响。EPC 数量正常的病人晚期管腔丢失低于 EPC 数量少者。同时发现他汀治疗可以增加 EPC 数量降低支架内晚期管腔丢失<sup>[37]</sup>。另有研究认为急性心肌梗死后几小时内 EPC 从骨髓内大量释放, 7 天达到高峰, 由此认为 EPC 捕获支架应作为急诊 PCI 的合理选择<sup>[38]</sup>。与传统的紫杉醇 DES 相比 EPC 捕获支架在其减少再狭窄等方面并不更有效, 但支架内血栓发生率较低<sup>[39]</sup>。Scacciarella 等<sup>[40]</sup>对植入 CD34<sup>+</sup> EPC 细胞捕获支架的急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者的预后进行评估并对 CD34<sup>+</sup> 的动员动力学及与 AMI 临床相关性进行研究。选取 50 例植入 CD34<sup>+</sup> EPC 细胞捕获支架的 AMI 患者, 通过流式细胞术检测患者血液中 CD34<sup>+</sup> 细胞。经 6 个月的随访, 分别以心源性死亡、心肌梗死、靶病变血运重建 (target lesion revascularization, TLR)、靶血管血运重建 (target vessel revascularization, TVR) 作为终点事件, 其发生率分别为 2%, 4%, 10% 和 12%, 并未观察到血管内血栓形成事件。CD34<sup>+</sup> 细胞量与年龄、梗死面积正相关, 与 TLR、TVR 及其他主要心血管事件无明显相关性。由此认为 EPC 捕获支架对治疗 AMI 是安全有效的。Wojakowski 等<sup>[41]</sup>对行急诊 PCI 植入 EPC 捕获支架的非 ST 段抬高型急性冠脉患者进行循环 EPC 数量与造影结果联系的研究。选取 60 例行 PCI 术的病

人,其中 30 例植入的是 EPC 捕获支架,另外 30 例植入的是金属裸支架。两组术后都经 80mg 阿托伐他汀及双联抗血小板治疗 12 个月。6 个月后通过定量血管造影评估其再狭窄程度及主要心血管事件,12 月后再次评估其主要心血管事件。结果 EPC 捕获支架组再狭窄率明显低于金属裸支架组(13% 比 26.6%,  $P=0.04$ )。但 6 个月及 12 个月后的主要心血管事件发生率两组无显著差异。研究还发现循环 EPC 数量发生 ACS 时是 6 个月后的 2 倍,急性缺血期 EPC 动员明显低于 6 个月后的出现再狭窄时(3 个/ $\mu\text{L}$  比 4.5 个/ $\mu\text{L}$ ,  $P=0.002$ )。由此认为在非 ST 段抬高性心肌梗死患者 EPC 捕获支架比金属裸支架 6 个月内的血管内再狭窄发生率低。

## 5 结 语

近期的研究表明组织原位内皮细胞和 EPC 是血管内皮修复最主要的参与者。触发两者再生过程的机制目前仍在研究当中。来自不同器官的内皮细胞在基因表达谱和表型方面呈现出一定的差异性。目前 EPC 已被应用于 AMI、慢性心功能不全和周围血管疾病的治疗,关于 EPC 在血管再生方面的治疗潜力需要对其组织特异性机制有更多的了解。随着 EPC 与内皮再生相关性研究的深入,为了提高 EPC 捕获支架在降低再狭窄方面的有效性,新一代 EPC 捕获支架通过生物工程学技术将 EPC 捕获技术与雷帕霉素药物涂层技术相结合制备另外一种新型支架,有望进一步减低 PCI 术后支架内再狭窄及血栓并发症的发生率。在过去的十余年中 DES 已经有了显著的进步。新一代的 DES 包括依维莫司 DES、佐他莫司 DES,表现出比第一代 DES 更加安全有效的优势。可以确信新一代 EPC 捕获支架只有达到更高的水平才能与之相比。该型支架效果目前仍在研究当中。

## [参考文献]

[1] Cui B, Huang L, Song YM, et al. The relationship between circulating endothelial progenitor cells and the risk factors of CHD as well as the severity of coronary lesions, and its clinical significance[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2005, 33(9): 785-788.

[2] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis[J]. *Science*, 1997, 275(5302): 964-967.

[3] Rehman J, Li J, Orschell CM, et al. Peripheral blood endothelial progenitor cells' are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors[J]. *Circulation*, 2003, 107(8):

1164-169.

[4] Hagensen MK, Raarup MK, Mortensen MB, et al. Circulating endothelial progenitor cells do not contribute to regeneration of endothelium after murine arterial injury[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(2): 223-231.

[5] Wang L, Wang XD, Xie GH, et al. Liver sinusoidal endothelial cell progenitor cells promote liver regeneration in rats[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4): 1567-573.

[6] Fang S, Wei J, Pentimikko N, et al. Generation of functional blood vessels from a single c-kit<sup>+</sup> adult vascular endothelial stem cell [J]. *PLoS Biol*, 2012, 10(10): e1001407.

[7] Nolan DJ, Ginsberg M, Israely E, et al. Molecular signatures of tissue-specific microvascular endothelial cell heterogeneity in organ maintenance and regeneration[J]. *Dev Cell*, 2013, 26(2): 204-219.

[8] Ding BS, Cao Z, Lis R, et al. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis[J]. *Nature*, 2014, 505(7481): 97-102.

[9] Zhao YY, Gao XP, Zhao YD, et al. Endothelial cell-restricted disruption of FoxM1 impairs endothelial repair following LPS-induced vascular injury[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(9): 2333-343.

[10] Baker CD, Seedorf GJ, Wisniewski BL, et al. Endothelial colony-forming cell conditioned media promote angiogenesis in vitro and prevent pulmonary hypertension in experimental bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 305(1): L73-L81.

[11] Dignat-George F, Boulanger CM. The many faces of endothelial microparticles [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(1): 27-33.

[12] Deregibus MC, Cantaluppi V, Calogero R, et al. Endothelial progenitor cell derived microvesicles activate an angiogenic program in endothelial cells by a horizontal transfer of mRNA [J]. *Blood*, 2007, 110(7): 2440-448.

[13] Cantaluppi V, Gatti S, Medica D, et al. Microvesicles derived from endothelial progenitor cells protect the kidney from ischemia-reperfusion injury by micro-RNA-dependent reprogramming of resident renal cells[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(4): 412-427.

[14] 方叶青,张松荣,方红城,等. 冠心病患者内皮祖细胞变化与冠状动脉病变的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(9): 814-818.

[15] Jung C, Sörensson P, Saleh N, et al. Effects of myocardial post-conditioning on the recruitment of endothelial progenitor cells [J]. *J Interv Cardiol*, 2012, 25(2): 103-110.

[16] Francesco Pelliccia, Vincenzo Pasceri, Giuseppe Rosano, et al. Endothelial Progenitor Cells Predict Long-Term Prognosis in Patients With Stable Angina Treated With Percutaneous Coronary Intervention - Five-Year Follow-up of the PROCREATION Study [J]. *Circ J*, 2013, 77(7): 1728-735.

[17] Shantsila E, Watson T, Lip GY. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(7): 741-752.

[18] Honold J, Lehmann R, Heeschen C, et al. Effects of granulocyte colony stimulating factor on functional activities of endothelial progenitor cells in patients with chronic ischemic heart disease [J].

- Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(10): 2 238-243.
- [19] Colin Gerard Egan, Francesca Caporali, Alda F Huqi, et al. Reduced levels of putative endothelial progenitor and CXCR4 + cells in coronary artery disease; Kinetics following percutaneous coronary intervention and association with clinical characteristics [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(6): 1 138-146.
- [20] 曾建平, 黄河, 孙智山, 等. 骨髓单个核细胞移植后心肌梗死区细胞因子 mRNA 表达的实验研究[J]. *中国医师杂志*, 2012, 14(1): 54-57.
- [21] WU Gui-fu, DU Zhi-min. Transplantation of human umbilical cord-derived endothelial progenitor cells promotes re-endothelialization of the injured carotid artery after balloon injury in New Zealand white rabbits[J]. *Chin Med J*, 2013, 126(8): 1 480-485.
- [22] 盛祖龙, 姚玉宇, 黎叶飞, 等. 缓激肽对内皮祖细胞存活、迁移及凋亡的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(1): 17-21.
- [23] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis[J]. *Science*, 1997, 275(5 302): 964-967.
- [24] Gu'ven H, Shepherd R, Bach R, et al. The number of endothelial progenitor cell colonies in the blood is increased in patients with angiographically significant coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(8): 1 579-587.
- [25] Chan KH, Simpson PJ, Yong AS, et al. The Relationship between Endothelial Progenitor Cell Populations and Epicardial and Microvascular Coronary Disease-A Cellular, Angiographic and Physiologic Study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e93 980.
- [26] Yoshioka T, Takahashi M, Shiba Y, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) accelerates reendothelialization and reduces neointimal formation after vascular injury in mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 70(1): 61-69.
- [27] Bonello L, Basire A, Sabatier F, et al. Endothelial injury induced by coronary angioplasty triggers mobilization of endothelial progenitor cells in patients with stable coronary artery disease [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(5): 979-981.
- [28] Lei LC, Huo Y, Li JP, et al. Activities of circulating endothelial progenitor cells in patients with in-stent restenosis[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2007, 87(48): 3 394-398.
- [29] Lee LC, Chen CS, Choong PF, et al. Time-dependent dynamic mobilization of circulating progenitor cells during percutaneous coronary intervention in diabetics[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 142(2): 199-201.
- [30] Thomas H, Avery P, Ahmed J, et al. Local vessel injury following PCI does not promote early mobilisation of endothelial progenitor cells in the absence of myocardial necrosis[J]. *Heart*, 2008, 95(7): 555-558.
- [31] Thomas HE, Redgrave R, Cunnington MS, et al. Circulating endothelial progenitor cells exhibit diurnal variation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(3): e21-2.
- [32] Egan CG, Caporali F, Huqi AF, et al. Reduced levels of putative endothelial progenitor and CXCR4 + cells in coronary artery disease; kinetics following percutaneous coronary intervention and association with clinical characteristics[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(6): 1 138-146.
- [33] Gareth J. Padfield, BMSc, et al. Understanding the role of endothelial progenitor cells in percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(15): 1 553-565.
- [34] 祁学文, 刘海峰, 马乐龙, 等. 冠状动脉严重狭窄的稳定型心绞痛患者侧枝循环与内皮祖细胞的关系研究[J]. *中国医师杂志*, 2011, 13(9): 1 177-180.
- [35] Aoki J, Serruys PW, van Beusekom H, et al. Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: The HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(10): 1 574-579.
- [36] Duckers HJ, Silber S, de Winter R, et al. Circulating endothelial progenitor cells predict angiographic and intravascular ultrasound outcome following percutaneous coronary interventions in the HEALING-II trial; Evaluation of an endothelial progenitor cell capturing stent[J]. *Euro Intervention*, 2007, 3(1): 67- 75.
- [37] Duckers HJ, Soullié T, den Heijer P, et al. Accelerated vascular repair following percutaneous coronary intervention by capture of endothelial progenitor cells promotes regression of neointimal growth at long term follow-up; Final results of the Healing II trial using an endothelial progenitor cell capturing stent (Genous R stent) [J]. *EuroIntervention*, 2007, 3(3): 350-358.
- [38] Shintani S, Murohara T, Ikeda H, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2001, 103(23): 2 776-779.
- [39] Beijk MA, Klomp M, van Geloven N, et al. Two-year follow-up of the Genous™ endothelial progenitor cell capturing stent versus the Taxus Liberté stent in patients with de novo coronary artery lesions with a high-risk of restenosis: A randomized, single-center, pilot study [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011, 78(2): 189-195.
- [40] Scacciarella P(1), D'Amico M, Pennone M, et al. Effects of EPC capture stent and CD34 + mobilization in acute myocardial infarction. *Minerva Cardioangiol* [J]. 2013, 61(2): 211-219.
- [41] Wojakowski W, Pyrlík A, Król M, et al. Circulating endothelial progenitor cells are inversely correlated with in-stent restenosis in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with EPC-capture stents (JACK-EPC trial) [J]. *Minerva Cardioangiol*, 2013, 61(3): 301-311.

(此文编辑 李小玲)