

DOI: 10.13376/j.cbls/2019069

文章编号: 1004-0374(2019)06-0583-06

# 提高内皮祖细胞治疗缺血性心血管疾病移植存活率的研究进展

付 阳<sup>1</sup>, 方哲彦<sup>2</sup>, 吴延庆<sup>1\*</sup>

(1 南昌大学第二附属医院心血管内科, 南昌 330006; 2 南昌大学医学院, 南昌 330006)

**摘要:** 缺血性心血管疾病如心肌梗死等多存在内皮细胞损伤病理基础, 将内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 移植到局部缺血组织能够有效促进受损血管修复和新生血管生成, 为缺血性心血管疾病的治疗提供了很有前景的治疗策略。由于缺血组织条件恶劣, 如缺血缺氧、营养物质缺乏、高脂环境等, 大部分移植的 EPCs 不能存活。研究者为了解决这一难题进行了大量临床试验和研究, 探究出多种改善 EPCs 移植存活率的方法, 包括靶向 EPCs 细胞保护性介质、功能靶向药物 (天然化合物、激素等) 预处理 EPCs、与其他干 (祖) 细胞或支持细胞联合治疗、生物材料的支架策略以及病毒介导的基因修饰等。现就提高内皮祖细胞移植存活率的方法作一综述。

**关键词:** 内皮祖细胞 (EPCs); 内皮祖细胞移植; 心血管疾病 (CVDs)

中图分类号: R54 文献标志码: A

## Advances in improving the survival rate of transplantation of endothelial progenitor cells in the treatment of ischemic cardiovascular diseases

FU Yang<sup>1</sup>, FANG Zhe-Yan<sup>2</sup>, WU Yan-Qing<sup>1\*</sup>

(1 Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China;

2 Jiangxi Medical College, Nanchang University, Nanchang 330006, China)

**Abstract:** Ischemic cardiovascular diseases such as myocardial infarction have pathological basis of endothelial cell injury. Transplantation of endothelial progenitor cells (EPCs) into ischemic tissue can effectively promote the repair of damaged blood vessels and neovascularization, which provides a promising therapeutic strategy. Due to the harsh conditions of ischemic tissue, such as ischemia and hypoxia, nutrient deficiencies, and high-fat environment, most of the transplanted EPCs can not survive. In order to solve this problem, the researchers conducted a large number of clinical trials and studies to explore a variety of methods to improve the survival rate of EPCs transplantation: targeting EPCs with cell protective media, pretreating EPCs with drugs (natural compounds, hormones, etc.), combined therapy with other stem/progenitor cells or supporting cells, scaffold strategy of biomaterials, and virus-mediated genetic modification. This article mainly reviews the methods for improving the survival rate of endothelial progenitor cells transplantation.

**Key words:** endothelial progenitor cells (EPCs); endothelial progenitor cells transplantation; cardiovascular diseases (CVDs)

当前中国社会经济迅速发展, 人民生活水平显著改善, 人的平均寿命大大提升, 但不良饮食习惯及不良生活方式等问题严重影响了公众的身体健康, 如高盐、高糖、高脂饮食、吸烟、缺乏运动等可导致高血压、糖尿病、高脂血症、肥胖症等疾

病<sup>[1-2]</sup>, 最终使心血管疾病患病风险增加。2018年, 陈伟伟等<sup>[3]</sup>的报告显示, 中国的心血管疾病发病人

收稿日期: 2018-09-19; 修回日期: 2018-12-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81660062)

\*通信作者: E-mail: wuyanqing01@sina.com

数逐年增加,推算心血管疾病现患人数达2.9亿,且心血管疾病死亡率居首位,高于肿瘤和其他疾病,占居民疾病死亡构成的40%以上。随着年龄的增长和各种危险因素的存在,人们罹患动脉粥样硬化的风险明显增加,最终导致心肌梗死、脑卒中等缺血性心血管疾病发病率升高。为了治疗缺血性心血管疾病,已研究开发了许多药物,并在临床取得良好效果;但是,药物治疗也有明显局限性,如器官功能恢复不全、副作用等。缺血性心血管疾病存在血管内皮损伤的病理基础,随着干细胞生物学研究的不断进展,移植内皮祖细胞到缺血受损组织不仅能促进血管修复,同时其与新生血管的生成密切相关,在缺血性心血管疾病治疗上应用前景广阔<sup>[4]</sup>。然而,目前内皮祖细胞移植技术尚不成熟,移植后的临床效果与对照组相比无显著差异<sup>[5]</sup>,大部分移植的EPCs不能存活,所以提高内皮祖细胞移植存活率是目前临床研究的热点。

## 1 内皮祖细胞的基本概念

内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)是血管内皮细胞的前体细胞,是一种多能干细胞,亦称为成血管细胞(angioblast)。1997年,Asahara等<sup>[6]</sup>首次从成人外周血中分离出EPCs,此后EPCs被发现还可以从骨髓、脐带血、胎儿肝脏和骨骼肌等组织分离。其后的研究发现,EPCs主要存在于骨髓,外周血中含量很少,外周血中的EPCs主要是由骨髓动员而来。EPCs通常可分为早期EPCs和晚期EPCs:早期EPCs具有梭形形态,寿命短,主要能分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)等血管生成因子;晚期EPCs细胞的形态则类似于人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)的鹅卵石单层样形态,能分化为血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)。血管内皮生长因子受体-2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2)和CD34是EPCs的典型标记物。此外,骨髓中的EPCs也表达未成熟人类干细胞特殊标记物CD133,而进入外周血的EPCs则逐渐丢失标记物CD133。2016年,Lanutti等<sup>[7]</sup>研究发现,在健康成人外周血和脐带血中检测不到EPCs同时表达VEGFR-2和CD133,证明外周血中的EPCs的抗原谱缺乏标记物CD133。现在通常采用CD34、VEGFR-2和CD133等几种抗原联合的方式对EPCs进行鉴定。循环EPCs在

维持正常生理功能过程中发挥重要作用,心脏和循环系统需要足够数量的EPCs以维持正常的生理状态,循环EPCs数量与未来心血管事件发生之间具有相关性<sup>[8]</sup>。

## 2 内皮祖细胞的功能:血管修复和新生血管生成

当体内出现血管内皮损伤时,位于骨髓中的EPCs可被动员至损伤部位,通过分泌多种血管生成因子及直接分化成血管内皮细胞(ECs),从而促进血管修复和新生血管生成。Abe等<sup>[9]</sup>通过建立体外3D网络模型,重点研究了EPCs作为血管生成因子的分泌细胞在3D微血管形成过程中的作用,最终证实EPCs能分泌VEGF并参与血管修复和新生血管生成。Urbich等<sup>[10]</sup>利用微阵列技术分析了人外周血来源EPCs和人脐静脉内皮细胞(HUVECs):体外培养发现,EPCs细胞内VEGF、基质细胞衍生因子-1(SDF-1)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的mRNA水平明显高于HUVECs;同时,对小鼠后肢缺血模型进行组织免疫学分析发现,EPCs显著分泌上述几种血管生成因子,这些血管生成因子在血管修复和新生血管生成的过程中发挥重要作用。同时,EPCs在多种血管生成因子的参与下能直接分化为ECs,从而促进血管修复和新生血管生成。如用不同浓度的VEGF预处理EPCs,结果显示VEGF能加速EPCs分化为ECs,证明VEGF能促进EPCs的分化功能<sup>[11]</sup>。

研究发现,干细胞因子(SCF)/c-Kit、基质细胞衍生因子-1(SDF-1)/CXCR4和Jagged-1/Notch等多条信号通路参与了EPCs的血管修复和新生血管生成过程。干细胞因子(stem cell factor, SCF)是一种重要的造血生长因子,与其受体c-Kit特异性结合后,诱导c-Kit二聚化或寡聚化,介导细胞内信号转导,参与细胞增殖、分化、迁移等过程。Lee等<sup>[12]</sup>发现,EPCs中可表达Lnk衔接蛋白,而Lnk衔接蛋白是SCF/c-Kit信号通路的负调控因子;敲除Lnk基因构建Lnk<sup>-/-</sup>小鼠模型,发现Lnk基因的特定缺失会导致含有移植EPCs的后肢缺血区域中的血流灌注显著增强,间接反映了信号通路SCF/c-Kit在EPCs发挥血管修复和新生血管生成作用中的重要地位。基质细胞衍生因子-1(SDF-1)又称为趋化因子CXCL12,与其受体CXCR4结合后,可使受体CXCR4空间构象改变并激活与其相耦联的G蛋白等,参与细胞内信号的转导,进而影响细胞的趋

化、分泌等功能。Li 等<sup>[13]</sup>通过使用慢病毒将 *SDF-1* 基因转导至 EPCs, 然后将其移植到缺血性脑中鼠小鼠的脑缺血区域以研究 SDF-1 对其的影响, 最终发现小鼠脑缺血区域的血流灌注增强, 证明信号通路 SDF-1/CXCR4 在 EPCs 参与血管修复和新生血管生成的过程中发挥重要作用。Notch 受体与其配体 Jagged-1 结合后产生的 Notch 信号影响细胞正常形态发生的多个过程, 如增殖、分化、凋亡等。Ishige-Wada 等<sup>[14]</sup>用 *Jagged-1* 基因转染 EPCs, 体外培养发现 EPCs 形成集落的能力增强; 将这些细胞移植到小鼠缺血后肢中发现, 该缺血区域的血流灌注明显增强, 表明 Jagged-1/Notch 信号通路在 EPCs 介导的血管修复和新生血管生成过程中同样发挥重要作用。

此外, 多种细胞因子参与了 EPCs 的血管修复和新生血管生成功能。Takahashi 等<sup>[15]</sup>首先发现了与新生血管形成有关的 EPCs 动员, 并构建了小鼠和兔后肢缺血模型, 以测试粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 对缺血组织新血管形成的作用, 结果显示无血管区域中新血管生成增加, 表明 GM-CSF 对 EPCs 的功能具有促进作用。越来越多的证据表明, 在动员 EPCs 的过程中, 包括 SDF-1、胎盘源性生长因子、VEGF 和 IL-6 等<sup>[16-18]</sup>在内的各种细胞因子都具有重要作用, 但其具体机制仍未阐明, 有待进一步研究。

移植 EPCs 至缺血受损组织是治疗缺血性心血管疾病如脑卒中等理想治疗方法<sup>[19]</sup>。目前该种治疗手段还处于动物实验阶段, EPCs 移植主要是通过静脉注射的方法移植到受体体内, 由于自体 EPCs 移植容易受机体健康状态、取材部位等因素干扰而影响治疗效果, 经研究发现同种异体 EPCs 移植未引起受体机体明显免疫排斥反应, 现阶段以同种异体 EPCs 移植为主流研究方向<sup>[20]</sup>。但移植 EPCs 的存活率很低, 因此研究者探索出多种改善移植存活率的方法 (表 1)<sup>[21]</sup>。

### 3 提高内皮祖细胞移植效率的策略

#### 3.1 功能靶向内皮祖细胞细胞保护性介质

为了提高 EPCs 移植存活率和促进血管修复, 有研究发现了一些在缺血环境中与 EPCs 存活密切相关的细胞保护性介质<sup>[22]</sup>。Akt 是一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶, 是细胞生长、分化、存活和死亡的主要调节因子。Hur 等<sup>[23]</sup>建立了 *Akt* 转基因小鼠后肢缺血模型, 发现缺血区域的 EPCs 数量明显增加, 血流灌注显著增强, 证明 Akt 在 EPCs 介导的血管修复过程中具有细胞保护作用。胸腺素 β4 是一种从小牛胸腺中分离出来的小蛋白质, 具有促进受损组织修复的功能。Zhao 等<sup>[24]</sup>将胸腺素 β4 处理的 EPCs 移植到大鼠心肌梗死模型的缺血区域, 发现可以明显促进缺血区域 VEGF 的分泌和新生血管生成, 证明胸腺素 β4 能增强 EPCs 分泌 VEGF 的功能从而促进血管修复。他汀类药物是公认的细胞保护介质, 通常用于调节血液中的胆固醇水平。Eisen 等<sup>[25]</sup>通过研究对比未处理冠心病患者组与阿托伐他汀处理的冠心病患者组发现, 阿托伐他汀治疗后的患者其血液分离出的 EPCs 具备更强的迁移能力, 证实了阿托伐他汀可作为 EPCs 的保护介质。

#### 3.2 用天然化合物预处理内皮祖细胞

天然化合物具有很多优点, 如容易从动物或植物中分离出来, 具有比人造药物更小的副作用等。白藜芦醇 (resveratrol, RSV) 是一种天然多酚化合物, 已被证明对心血管系统具有重要保护作用。Shen 等<sup>[26]</sup>通过细胞分离培养实验和蛋白质印迹分析, 发现白藜芦醇可以通过 PPARγ/HO-1 途径抑制 EPCs 衰老和减少氧化反应, 从而增强 EPCs 的生物学活性; 同时, 在动物实验中发现, 白藜芦醇可显著增强 EPCs 的内皮化功能, 证明白藜芦醇能增强移植 EPCs 的血管修复功能。Lu 等<sup>[27]</sup>体外培养 EPCs 并用雷公藤红素做预处理, 结果显示 EPCs 大量增殖而凋亡减少, 细胞的迁移和黏附能力增强, 并能形成管腔样结构; 研究最终发现, 雷公藤红素能通过

表1 改进策略

方法	内容
1. 功能靶向内皮祖细胞细胞保护性介质	细胞保护性介质: Akt、胸腺素β4、阿托伐他汀等
2. 用天然化合物预处理内皮祖细胞	保护性天然化合物: 白藜芦醇、雷公藤红素等
3. 干细胞的组合式细胞疗法	干细胞组合方式: 杂交-dECFC和干-dECFC等
4. 结合生物材料的支架策略	生物支架: 水凝胶支架、聚乙二醇-聚氨酯(PEG-PU)支架等
5. 基因修饰内皮祖细胞策略	基因修饰: <i>HIF-1α</i> 基因、 <i>IGF-1</i> 基因、 <i>HSP22</i> 基因等

下调 Lnk 衔接蛋白水平从而增强 EPCs 功能。他们进一步建立了动脉粥样硬化小鼠模型并注射雷公藤红素预处理的 EPCs, 发现主动脉的脂质斑块沉积减少, 动脉粥样硬化的血管功能得到改善, 证明雷公藤红素能增强移植 EPCs 的血管修复功能。

### 3.3 干细胞的组合式细胞疗法

使用干细胞的组合式细胞疗法能得到较好的治疗效果, 因为各种成人干细胞具有独特的细胞谱系特征, 可以对基于 EPCs 的血管修复功能抗缺血性 CVDs 提供协同作用。Lee 等<sup>[28]</sup>研究了两种干细胞组合方式的 EPCs 功能特性: CD34<sup>+</sup>/CD34<sup>-</sup> 细胞衍生的 ECFC (杂交 -dECFC) 和 CD34<sup>+</sup> 细胞衍生的 ECFC (干 -dECFC), 其中杂交 -dECFC 显示出更强的生物学活性, 具有更强的增殖潜能且衰老延缓。进一步研究发现, 在小鼠后肢缺血模型的后肢缺血区域, 杂交 -dECFC 的血液灌注比干 -dECFC 的血流灌注更强, 杂交 -dECFC 的毛细血管密度比干 -dECFC 的毛细血管密度更大, 证明干细胞组合式细胞疗法能提高移植 EPCs 存活率并促进血管修复和新生血管生成。

### 3.4 结合生物材料的支架策略

人工构建的生物相容性支架材料包括金属化合物、聚合物和复合材料等, 是一种新型治疗策略, 能够为移植 EPCs 提供适宜的生存环境, 使移植后的 EPCs 存活率大大增加, 是非常有效的治疗方法。Peters 等<sup>[29]</sup>研究了水凝胶支架在 EPCs 介导的新血管形成方面的功效。这种生物材料由含有细胞黏附剂和蛋白酶敏感肽的聚乙二醇水凝胶组成。在不添加细胞因子的情况下, 将 EPCs 与聚合物前体混合并使用温和的光交联技术将其封闭在水凝胶支架中, 使细胞均匀分散于水凝胶支架; 经过至少 30 d 的培养, EPCs 形成了 3D 微血管网落, 表明聚乙二醇水凝胶支架能够促进 EPCs 形成血管样结构。Geesala 等<sup>[30]</sup>通过半互穿聚合物网络方法开发出了一种多孔聚乙二醇-聚氨酯 (PEG-PU) 支架, 通过实验发现其具有抗氧化应激作用, 最终证明该种支架能增强移植细胞的生存能力并促进受损组织血管的修复。

### 3.5 基因修饰内皮祖细胞策略

对移植的 EPCs 进行特定遗传修饰能够显著增强其在移植部位的生存能力。低氧诱导因子 (HIF-1 $\alpha$ ) 在缺氧条件下上调, 在 EPCs 的动员中发挥重要作用。VEGF 的启动子区域和 SDF-1 的启动子区域都有 HIF-1 $\alpha$  的结合位点, 缺血部位的 HIF-1 $\alpha$  水平升

高, 强烈诱导 VEGF 和 SDF-1 大量表达, 最终将 EPCs 动员至缺血部位。Zan 等<sup>[31]</sup>用携带 *HIF-1 $\alpha$*  基因的慢病毒载体对 EPCs 进行基因修饰, 结果表明, 通过慢病毒转染过表达 HIF-1 $\alpha$  后, EPCs 的增殖能力增强, 凋亡受到抑制, 同时 VEGF 和 SDF-1 等血管生成相关细胞因子的表达上调。这些结果表明, 直接用 *HIF-1 $\alpha$*  基因对人 EPCs 进行基因修饰是增强 EPCs 功能的有效方法。而胰岛素样生长因子 -1 (insulin like growth factor 1, IGF-1) 在 EPCs 增殖中起重要作用。Sen 等<sup>[32]</sup>用携带 *IGF-1* 基因的腺相关病毒 (AAV) 系统对 EPCs 进行基因修饰并移植入大鼠心肌梗死模型, 发现心梗周围区域毛细血管数量增加, 这表明 IGF-1-AAV 递送系统对 EPCs 的遗传修饰可能成为基于 EPCs 细胞疗法的有效策略。Hou 等<sup>[33]</sup>进一步通过实验证明, IGF-1 的促 EPCs 增殖作用是由 PI3K/ 蛋白激酶 B 信号转导途径介导的。HSP22 是相对分子质量为 22 kD 的小分子热休克蛋白。方海洋等<sup>[34]</sup>发现, HSP22 对于缺氧/复氧损伤及氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 刺激诱导的 EPCs 损伤均具有保护作用, 其具体机制为上调一氧化氮合酶 (eNOS) 和抗凋亡 Bcl-2 蛋白表达, 抑制促凋亡的 Bax 蛋白表达。目前尚未见利用 *HSP22* 基因修饰的 EPCs 移植治疗缺血性 CVDs 的研究报道, 相信不久的将来会展开这一方面的研究。

## 4 未来发展方向

利用 EPCs 移植治疗缺血性心血管疾病是一种非常有前景的治疗方法, 但 EPCs 移植到缺血区域会面临严峻的生存环境, 导致其移植后的存活率较低。科研人员经过大量实验研究, 探索出多种改善 EPCs 移植存活率的方法, 使得利用 EPCs 移植治疗缺血性心血管疾病的前景更加光明, 为未来缺血性心血管疾病的治疗提供了更多的选择。但现阶段这种细胞疗法还处于临床试验阶段, 技术不成熟, 多数实验结果很不理想。因此, 进一步改进这些基于 EPCs 移植治疗缺血性心血管疾病的方法, 如多种方法结合并协同以提高移植 EPCs 的存活率, 将是未来临床研究的重要目标。

### [参 考 文 献]

- [1] He FJ, MacGregor GA. Role of salt intake in prevention of cardiovascular disease: controversies and challenges. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15: 371-7
- [2] Costa RM, Neves KB, Tostes RC, et al. Perivascular adipose tissue as a relevant fat depot for cardiovascular

- risk in obesity. *Front Physiol*, 2018, 9: 253
- [3] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2017》概要. *中国循环杂志*, 2018, 1: 1-8
- [4] Bianconi V, Sahebkar A, Kovanen P, et al. Endothelial and cardiac progenitor cells for cardiovascular repair: A controversial paradigm in cell therapy. *Pharmacol Ther*, 2018, 181: 156-68
- [5] Teraa M, Sprengers RW, Schutgens RE, et al. Effect of repetitive intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with no-option limb ischemia: the randomized, double-blind, placebo-controlled rejuvenating endothelial progenitor cells via transcutaneous intra-arterial supplementation (JUVENTAS) trial. *Circulation*, 2015, 131: 851-60
- [6] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*, 1997, 275: 964-7
- [7] Lanuti P, Rotta G, Almici C, et al. Endothelial progenitor cells, defined by the simultaneous surface expression of VEGFR2 and CD133, are not detectable in healthy peripheral and cord blood. *Cytometry A*, 2016, 89: 259-70
- [8] Lee HJ, Kim W, Kim WS, et al. Circulating endothelial progenitor cell levels predict cardiovascular events in end-stage renal disease patients on maintenance hemodialysis. *Nephron*, 2015, 130: 151-8
- [9] Abe Y, Ozaki Y, Kasuya J, et al. Endothelial progenitor cells promote directional three-dimensional endothelial network formation by secreting vascular endothelial growth factor. *PLoS One*, 2013, 8: e82085
- [10] Urbich C, Aicher A, Heeschen C, et al. Soluble factors released by endothelial progenitor cells promote migration of endothelial cells and cardiac resident progenitor cells. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 39: 733-42
- [11] Li L, Liu H, Xu C, et al. VEGF promotes endothelial progenitor cell differentiation and vascular repair through connexin 43. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8: 237
- [12] Lee JH, Lee SH, Yoo SY, et al. CD34 hybrid cells promote endothelial colony-forming cell bioactivity and therapeutic potential for ischemic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33: 1622-34
- [13] Li Y, Chang S, Li W, et al. Cxcl12-engineered endothelial progenitor cells enhance neurogenesis and angiogenesis after ischemic brain injury in mice. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9: 139
- [14] Ishige-Wada M, Kwon SM, Eguchi M, et al. Jagged-1 signaling in the bone marrow microenvironment promotes endothelial progenitor cell expansion and commitment of CD133<sup>+</sup> human cord blood cells for postnatal vasculogenesis. *PLoS One*, 2016, 11: e0166660
- [15] Takahashi T, Kalka C, Masuda H, et al. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med*, 1999, 5: 434-8
- [16] Kamprom W, Kheolamai P, U-Pratya Y, et al. Effects of mesenchymal stem cell-derived cytokines on the functional properties of endothelial progenitor cells. *Eur J Cell Biol*, 2016, 95: 153-63
- [17] Aday S, Zoldan J, Besnier M, et al. Synthetic microparticles conjugated with VEGF165 improve the survival of endothelial progenitor cells via microRNA-17 inhibition. *Nat Commun*, 2017, 8: 747
- [18] Fan Y, Ye J, Shen F, et al. Interleukin-6 stimulates circulating blood-derived endothelial progenitor cell angiogenesis *in vitro*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28: 90-8
- [19] Li YF, Ren LN, Guo G, et al. Endothelial progenitor cells in ischemic stroke: an exploration from hypothesis to therapy. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 33
- [20] 刘超, 赵计林, 苗雷英. 移植异体血管内皮祖细胞向大鼠损伤皮肤的趋化. *中国组织工程研究*, 2013, 5: 866-71
- [21] Kim H, Kim S, Baek SH, et al. Pivotal cytoprotective mediators and promising therapeutic strategies for endothelial progenitor cell-based cardiovascular regeneration. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 8340257
- [22] Wils J, Favre J, Bellien J. Modulating putative endothelial progenitor cells for the treatment of endothelial dysfunction and cardiovascular complications in diabetes. *Pharmacol Ther*, 2017, 170: 98-115
- [23] Hur J, Yoon CH, Lee CS, et al. Akt is a key modulator of endothelial progenitor cell trafficking in ischemic muscle. *Stem Cells*, 2007, 257: 1769-78
- [24] Zhao Y, Song J, Bi X, et al. Thymosin  $\beta$ 4 promotes endothelial progenitor cell angiogenesis via a vascular endothelial growth factor dependent mechanism. *Mol Med Rep*, 2018, 182: 2314-20
- [25] Eisen A, Leshem-Lev D, Yavin H, et al. Effect of high dose statin pretreatment on endothelial progenitor cells after percutaneous coronary intervention (HIPOCRATES Study). *Cardiovasc Drugs Ther*, 2015, 29: 129-35
- [26] Shen X, Wang M, Bi X, et al. Resveratrol prevents endothelial progenitor cells from senescence and reduces the oxidative reaction via PPAR $\gamma$ /HO1 pathways. *Mol Med Rep*, 2016, 14: 5528-34
- [27] Lu C, Yu X, Zuo K, et al. Tripterine treatment improves endothelial progenitor cell function via integrin-linked kinase. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37: 1089-103
- [28] Lee JH, Ji ST, Kim J, et al. Specific disruption of Lnk in murine endothelial progenitor cells promotes dermal wound healing via enhanced vasculogenesis, activation of myofibroblasts, and suppression of inflammatory cell recruitment. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7: 158
- [29] Peters EB, Christoforou N, Leong KW, et al. Poly (ethylene glycol) hydrogel scaffolds containing cell-adhesive and protease-sensitive peptides support microvessel formation by endothelial progenitor cells. *Cell Mol Bioeng*, 2016, 9: 38-54
- [30] Geesala R, Bar N, Dhoke NR, et al. Porous polymer scaffold for on-site delivery of stem cells-protects from oxidative stress and potentiates wound tissue repair. *Biomaterials*, 2016, 77: 1-13
- [31] Zan T, Li H, Du Z, et al. Enhanced endothelial progenitor cell mobilization and function through direct manipulation of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ . *Cell Biochem Funct*, 2015, 33: 143-9

- [32] Sen S, Merchan J, Dean J, et al. Autologous transplantation of endothelial progenitor cells genetically modified by adeno-associated viral vector delivering insulin-like growth factor-1 gene after myocardial infarction. *Hum Gene Ther*, 2010, 21: 1327-34
- [33] Hou J, Peng X, Wang J, et al. Mesenchymal stem cells promote endothelial progenitor cell proliferation by secreting insulin like growth factor1. *Mol Med Rep*, 2017, 16: 1502-8
- [34] 方海洋, 陈琦, 项建, 等. 高脂血症大鼠主动脉HSP22、TNF- $\alpha$ 和eNOS的表达及阿托伐他汀的影响. *中国病理生理杂志*, 2014, 10: 1873-8