

内皮祖细胞生物学特性及其进展 *

龚 婷^{1,2} 贾素洁¹ 张毕奎^{1,2△}

(1 中南大学湘雅三医院药剂科 湖南 长沙 410013 2 中南大学药学院 湖南 长沙 410013)

摘要 :内皮祖细胞(Endothelial Progenitor Cells, EPCs)是血管内皮细胞的前体细胞,即能分化为成熟血管内皮细胞的祖细胞。随着对 EPCs 功能和影响其分化、生存、归巢和组织分布因素的了解,EPCs 作为临床诊断、预后判断和治疗方法将有广阔的前景。本文就 EPCs 的来源、EPCs 的分离、培养、鉴定、EPCs 的表面标志、EPCs 的动员、分化和归巢等生物学特性及其进展展开综述。

关键词 :内皮祖细胞,血管内皮生长因子,细胞动员,细胞分化,细胞归巢

中图分类号 :R329.2 **文献标识码** :A **文章编号** :1673-6273(2012)21-4193-04

Biological Characteristics of Endothelial Progenitor Cells and Its Advancement*

GONG Ting^{1,2}, JIA Su-jie¹, ZHANG Bi-kui^{1,2△}

(1 Dept. of Pharmacy, Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, 410013, China;

2 School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha, 410013, China)

ABSTRACT: Endothelial progenitor cells (EPCs) are precursors of endothelial cells, which are able to differentiate into mature endothelial cells. Studies are needed to increase more detailed understanding on the mechanisms of EPCs differentiation, survival, homing and distribution of the tissue. The human EPCs has potential to be used as diagnostic and prognostic or therapeutic tools in the future. This paper reviewed the biological characteristics and its advancement of EPCs, which including separation, culture and identification, surface marker, mobilization, differentiation and homing.

Key words: Endothelial progenitor cells(EPCs); Vein endothelial growth factors receptor (VEGF); Cell mobilization; Cell differentiation; Cell homing

Chinese Library Classification(CLC): R329.2 **Document code**: A

Article ID:1673-6273(2012)21-4193-04

内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs),又称血管内皮干细胞或成血管细胞,是一种有高增殖潜能的前体细胞,在一定的条件下可诱导分化成为成熟的血管内皮细胞。日本学者 Asahara 等^[1]于 1997 年首次在人外周血中分离出 EPCs。研究发现^[2],EPCs 在出生后生理及病理生理条件下对血管重建过程起重要作用,同时也参与到胚胎期血管发生。骨髓中的 EPCs 在缺血或血管损伤时能被动员随后向外周循环迁移、归巢至缺血或血管损伤部位,并分化为成熟的内皮细胞,促进新生血管的形成,从而使血管损伤修复同时组织缺血得到缓解。本文就 EPCs 的来源、EPCs 的分离、培养、鉴定、EPCs 的表面标志、EPCs 的动员、分化和归巢等生物学特性及其进展展开综述。

1 EPCs 的来源

现普遍认为,EPCs 与造血干细胞共同起源于胚胎期胚外中胚层血岛,两者都来源于成血管细胞(hemangioblast)。目前已经从骨髓、脐血、脂肪组织、胚胎肝和外周血中分离培养出 EPCs。外周血采集方便,自体移植无排斥反应;脐血采集方便,干细胞数量丰富;脂肪组织体内含量丰富,易于获取,且可重复采集。Finney 等^[3]通过体内实验表明脐血源性 EPCs 成血管能力强于骨髓源性 EPCs。ZHOU 等^[4]人的实验结果提示脂肪组织来源 EPCs 较外周血 EPCs 具有更强的增殖、体外成血管能

力,认为脂肪组织来源 EPCs 在自体干细胞移植治疗缺血性疾病可能较循环 EPCs 更具优势。

2 EPCs 的分离、培养及鉴定

2.1 EPCs 的分离

EPCs 的分离一般根据其大小、密度、表面特异性抗原、对不同物质的不同亲和能力等特征性差异用以区分并纯化。目前 EPCs 的分离方法有密度梯度离心法、单抗铺展贴壁分离法、免疫磁珠法和流式细胞法等。每种方法各有其优缺点,如^[5]免疫磁珠法分离得到的细胞纯度比较高,但是细胞数目少,价格昂贵、步骤也复杂,且因为失去了一些共生共长的关系而不利于其分化培养,贴壁换液法得到细胞纯度和数量偏低,但方法简单、经济、实用性强。目前多数研究采用密度梯度离心法获取单个核细胞,然后再采用贴壁培养法获得。但没有一种方法能将 EPCs、造血干细胞及成熟内皮细胞完全分离。

2.2 EPCs 的培养

EPCs 的体外培养要求很高,一般必须采用特殊配制的培养液才能在体外有较高的存活和分化能力。外周血中的 EPCs 采用一定的方法分离纯化后一般以 $1 \sim 4 \times 10^6$ 密度接种在已经被如纤维连接蛋白(FN)包被好的培养板上,用加入了血管内皮生长因子受体-2 (vein endothelial growth factors receptor-2,

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30900621)

作者简介:龚婷(1986-),女,硕士研究生,主要研究方向:临床药学。电话:13548692743 E-mail:Gongting12@126.com.

△通讯作者:张毕奎,电话:0731-88618458 E-mail:zhibk@yahoo.cn.

(收稿日期:2012-02-19 接受日期:2012-03-15)

VEGFR-2/KDR/Flk1)、人成纤维生长因子 2(FGF-2)和表皮生长因子(EGF)等细胞因子的胎牛血清培养基进行培养。培养第 4 天用 PBS 洗去细胞产生的代谢物及一些非贴壁的死细胞,然后加入新的培养基继续培养 7~10 天,用少量胰蛋白酶消化并收集贴壁的梭形 EPCs。WANG 等^[6]人采用 Ficoll 密度梯度离心法结合贴壁筛选法体外分离培养 EPCs,结果表明在以 2.5×10^6 /ml 的密度接种时适宜于各种细胞间发挥相互作用并促进 EPCs 增殖。国外有报道,添加特殊生长因子(如 VEGF、碱性纤维细胞生长因子、bFGF、牛脑提取液和 EGF 等)的 EBM-2 培养液培养分离并纯化后的 EPCs 后发现在特殊铺层(如纤维连接蛋白)上进行培养效果更好^[7]。

2.3 EPCs 的鉴定

(1)形态学观察:其形态以圆形、半月形和梭形为主,但是大小不一,在半固体培养基中培养 2 周后能形成毛细血管样结构,其在体外培养时一般以铺路石样的方式生长。(2)标志物(表面特异性抗原)检测:一般采用免疫细胞化学、流式细胞仪或 RT-PCR 等检测,特异性的因子有 Flk-1/KDR、CD34、AC133、血管性血友病因子(vWF)、eNOS、血管内皮钙粘蛋白(VE-cadherin)等。(3)细胞功能测定:可以用免疫荧光检测 EPCs,因在一定条件下 EPCs 与 DiI-acLDL 孵育后能与 FITC-UEA-1 反应,在倒置的荧光显微镜下观察可以发现 DiI-acLDL 呈红色荧光, FITC-UEA-1 呈绿色荧光,若出现双阳性的荧光细胞则鉴定为 EPCs^[8]。

3 EPCs 的表面标志

一般来说,早期的 EPCs 主要存在于骨髓中,特异性的表达 CD34、VEGFR-2(KDR/Flk-1)和 CD133(AC133)三种祖细胞分子标志物。但 CD34 是 EPCs、成熟血管内皮细胞以及造血干细胞的共同分子标志^[9],且 EPCs 与 ECs 及早期造血干细胞具有共同的前体,所以要准确定义 EPCs 的特征目前仍很困难。CD34 分子是高度糖基化的 i 型跨膜糖蛋白,选择性地表达于人类及其他哺乳动物造血干/祖细胞表面,并随细胞的成熟逐渐减弱至消失。最近对不同类型 EPC 的 EPCs 集落形成能力和分化成内皮细胞谱系的能力进行了研究^[10]。发现虽然 CD34⁺ 细胞表现出最低的 EPCs 集落形成活性,但是与其他比较,脐血 CD34⁺ 细胞在内皮细胞培养条件下表现更贴壁,且内皮细胞标记 vWF、VE-cadherin 和 FLK-1 的 mRNA 表达水平最高。表明 CD34 对具有较高的归巢和血管性能的小鼠 EPCs 可能是一个更好和更合适的标记,这可能有利于对治疗 EPCs 生物学特性的探索。血管系统形成最早出现的标志是出现 VEGFR-2,用 VEGFR-2 可以区分开 EPCs 与造血干细胞,但不能把 EPCs 和成熟血管内皮细胞区分开^[11]。CD133 是造血干细胞标志,其基因可以编码一段分子量 120 kD 的含有 5 个跨膜结构域的糖基化多肽^[12],选择性的表达在 20%~60%CD34⁺ 的早期造血干细胞,随着干细胞分化迅速下调,不表达在 CD34⁺ 的细胞和成熟的血管内皮细胞中,且在后期释放入外周血后 EPCs 仍表达 CD34 及 VEGFR-2,因此可认为 CD133 是一种区别 EPCs 与成熟血管内皮细胞的标志。

早期 EPCs 释放入外周血循环后,多数较成熟的 EPCs 逐渐丢失 CD133,但能够吸收乙酰化低密度脂蛋白(acetylated low-density lipoprotein, ac-LDL)并结合荆豆凝集素-1(ulex europaeus agglutinin, UEA-1),表达多种内皮系分子标志。因此,

CD133 的丢失可能反映了循环 EPCs 向成熟内皮样细胞的转化,但 EPCs 丢失 CD133 的确切时间点尚不清楚。研究发现,脐血中 CD133⁺ 细胞群具有很强的增殖潜能和长期造血重建功能,可分化成造血多谱系祖细胞的干细胞,并横向诱导分化 EPCs 及间充质干细胞等^[13]。Timmermans 等^[14]认为真正的 EPCs 并非来源于 CD133⁺ 细胞群,CD133⁺ 细胞群更能代表造血干细胞。由此可见,不同发育阶段的 EPCs 表面标记不同,从不同来源的发育而来的 EPCs 的表面标记也不一样,所以目前尚没有统一的 EPCs 表面标记标准。

4 EPCs 的动员、分化和归巢

骨髓中 EPCs 只有经历激活、迁移至外周血中、再归巢于血管发生部位、最终分化为内皮细胞的过程,才能参与缺血区域新生血管的形成或损伤血管的修复。

4.1 动员

外周血中 EPCs 的数目增加称为骨髓中的 EPCs 动员。一般是通过特定信号的刺激、迁移至外周血这一过程来实现的。此动员过程是一个可诱导的、复杂的级联事件,其中受到多种酶细胞表面受体、及生长因子的调控。EPCs 动员的关键步骤是细胞外基质的重建,此过程^[15]可能是由基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)介导的, MMP-9 作为 EPCs 在骨髓早期动员中的一种细胞因子,活化后能使骨髓间质细胞的细胞膜结合配体(m-Kitl)脱落,使成为可溶性的配体。接着早期的 cKit 阳性祖细胞也从骨髓基质中脱离,迁移至骨髓血管区。损伤性的刺激因素、外源性的细胞因子或者药物治疗都可增强 EPCs 动员。Fox^[16]等发现外科手术或烧伤引起的血管损伤亦能导致骨髓来源的 CD133⁺/VEGFR-2+EPCs 快速动员,另外, EPCs 的动员与血清中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) A 的水平升高是相一致的。同样骨髓中 EPCs 在血管损伤、冠状动脉旁路移植术等病理性刺激下被动员出来,同时渗入到新血管生成处,帮助血管的新生,这一过程可能是通过组织缺血、血管损伤等释放的血管生成因子如 VEGF 等能介导 MMP-9 的表达,从而促进 EPCs 从骨髓迁移到循环血中。Kang 等^[17]发现,非糖尿病小鼠发生组织缺血后,其循环中早期 EPCs 快速动员,同时伴有缺血组织缺氧诱导因子(hypoxia-induced factor, HIF)-1 α 及其下游信号分子白介素 1 β 及 VEGF 的表达与释放增加,并且组织及血浆 VEGF 水平与外周血早期 EPCs 数量呈正相关。DONG 等^[18]的进一步研究发现糖尿病小鼠缺血诱导的骨髓微环境中充质衍生因子(stromal derived growth factor, SDF)-1 α 及 VEGF 释放水平较非糖尿病组明显减少,并且骨髓组织 EPCs 动员相关的信号分子如 VEGF 及其受体 2 表达上调受抑、蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)与 eNOS 活化障碍、基质金属蛋白酶组织抑制因子 1(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, TIMP-1)表达增加并伴随 MMP-9 酶活性受损。证实骨髓反应性 SDF-1/VEGF/ Akt/eNOS/ MMP-9 信号通路活化受损可能是导致糖尿病动物缺血损伤后骨髓 EPCs 动员障碍的重要机制。

目前认为 VEGF 是 EPCs 最有效的外源性动员剂,无论在胚胎发育过程还是出生后血管新生均发挥着重要的调控作用。VEGF 可浓度依赖性地增加 EPCs 数量并明显促进 EPCs 的黏附、迁移和增殖。VEGF 可能是通过上调 EPCs eNOS mRNA 的表达,促进 EPCs 分泌一氧化氮,进而影响 EPCs 的部分生物学功能^[19]。近年来的研究发现,血小板源性生长因子(PDGF)可通

过作用于 VEGFR1 来动员 EPCs,促进缺血肢体血管的新生^[20]。Manfredini 等^[21]采用 6 分钟行走测试评定 16 名血液透析患者运动后外周血 EPCs 含量,发现成绩大于 300m 的患者外周血 EPCs 含量明显高于成绩小于 300m 的患者,说明 EPCs 的动员与运动能力相关。其机制可能其机制可能是运动能促进与 EPCs 动员有关的因子的分泌如 NO、EPO 等,运动量大,消耗氧的强度增大,造成组织低氧也可能是运动促进 EPCs 动员的一个重要因素。同时还发现 3- 羟基 -3- 甲基戊二酰 COA 还原酶抑制物能通过磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B(P13K/AKT) 信号转导途径对骨髓 EPCs 有动员作用,增强其释放入外周血的数目^[22]。

4.2 分化

究竟体内的 EPCs 何时分化为完全分化成熟的内皮细胞目前尚不清楚。一种可能是在 CD133 表达消失、内皮特异性的表面标志出现的时候,也可能始于 EPCs 由骨髓迁移至循环系统,结束于归巢之后。Blann^[23]发现 EPCs 分化成为内皮细胞时, VEGF 和两种酪氨酸激酶受体 VEGFR-1,2 相结合,通过 Akt 磷酸化,以激活 Akt 来调节内皮细胞活性,同时促进 eNOS 生成。近期研究发现^[24] 转录因子 KLF4 对其下游基因有激活和抑制双重作用。在 EPCs 分化为内皮细胞的过程中, KLF4 的表达逐渐增强,并与成熟内皮功能相关。

EPCs 除分化为成熟内皮细胞以外,还能分化为心肌细胞,平滑肌细胞和骨骼肌细胞。Miyata 等^[25]证实了骨髓源 EPCs 的细胞株 TR-BME2 用 PDGF - BB 诱导后分化成具有平滑肌表型的细胞。EPCs 还可以促进神经干细胞 (neural stem cells, NSCs) 的增殖及其向神经元方向的分化,这种作用可能是通过对 NSCs 的 Notch 信号通路相关基因的调节有关,还可能 EPCs 的内皮生长因子密切相关^[26]。研究发现^[27] PPAR7 受体激动剂能通过上调 eNOS 的表达促使血管生成祖细胞 (angiogenesis progenitor cell, APC) 向成熟的内皮细胞分化,从而抑制其向平滑肌细胞分化的过程。

对高糖环境下的 EPCs 进行研究,发现一些中药制剂,如黄芪注射液、血塞通粉针剂(三对 EPCs 向 ECs 分化方面具有显著的促进作用^[28]),可改善高糖对 EPCs 向 ECs 分化的功能,对治疗糖尿病,尤其是对缓解高糖所致的糖尿病慢性并发症具有积极意义。然而其具体机制还需进一步探讨研究。

4.3 归巢

外周血 EPCs 迁移、黏附及结合到内皮损伤部位或组织缺血的过程即为归巢。EPCs 的归巢受 SDF-1 和 VEGF 等多种细胞因子的影响^[19]。在对干细胞和 EPCs 移植治疗缺血性心肌病的研究中尹扬光等^[29]发现, EPCs 到缺血组织参与新生血管的形成与 SDF-1 在缺血组织表达增加而介导 EPCs 归巢能力有关,这可能是 SDF-1 对循环的 EPCs 有较强的化学诱导作用,使体内内源性血管化学诱导因子的作用得以有效发挥的原因。研究^[30]显示丝氨酸 / 苏氨酸激酶 (serine/threonine kinase, Akt) 基因在 EPCs 归巢的调节中,可通过增加内皮细胞 ICAM-1 的表达和内皮迁移而发挥关键作用。

Li 等^[31]人的研究提示适宜脉冲电刺激有利于 EPCs 之间的黏附,这为电刺激促进血管新生的研究提供新的理论依据。另外还观察到荧光比率在脉宽高达 9 ms 时显著下降,且低于正常水平,意味着脉宽过度延长具有减弱或破坏内皮细胞与 EPCs 黏附的能力,甚至存在着诱导 EPC 凋亡的风险,由于肿

瘤细胞生长和浸润同样依赖于 EPCs 归巢的实现^[32]。如果能够合理安全的前提下借助脉冲电刺激以破坏血管内皮层与 EPCs 的联系,这无疑为肿瘤的抗血管治疗提供新思路。最新研究^[33]发现 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞可提高 EPCs 增殖、迁移和黏附能力,且此作用具有浓度依赖性,提示 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞可能通过影响 EPCs 的数量和质量促进血管损伤后的内皮修复,此作用可能是 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞抗 AS 作用机制之一。

此外,一些中药如丹参素、葛根素、银杏叶提取物等能有效调节 EPCs 的功能,影响其黏附、迁移、增殖和体外血管生成能力^[34],促进外周血 EPCs 的扩增。其机制可能是抑制炎症因子释放、抗氧化损伤、增加 EPCs 的 NOS 活性以促进 NO 分泌、抑制内皮细胞凋亡、提高机体分泌 VEGF 而促进 EPCs 动员及分化从而影响 EPCs 的数量及功能。研究还发现^[35] 其他因素如运动也能促进外周血 EPCs 的扩增。

5 结语

EPCs 作为一种具有高分化潜能的细胞,广泛存在于骨髓、脐血及外周血中,可以定向迁移到损伤的血管内皮,起到修复损伤内皮和促进血管新生的作用,因此 EPCs 的数量和功能可以作为新的诊断心血管疾病及判断预后的生物标记,也将为治疗心血管疾病的药物研发提供新的治疗靶点,具有极为广阔的临床应用前景。但是在将其应用于临床之前, EPCs 的动员、分化、归巢的具体调控机制仍然需要进一步的基础实验阐明。

参考文献(References)

- [1] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis [J]. Science, 1997, 275 (5302): 964-970
- [2] Stefano Capobianco, Venu Chennamaneni, Mayank Mittal, et al. Endothelial progenitor cells as factors in neovascularization and endothelial repair[J]. World J Cardiol, 2010, 2(12):411-420
- [3] Finney MR, Fanning LR, Joseph ME, et al. Umbilical cord blood selected CD133 (+) cells exhibit vasculogenic functionality in vitro and in vivo[J]. Cytotherapy, 2010, 12(1):67-78
- [4] Zhou Xiu-Juan, Yan Xing-Jun, He Yan-Zheng et al. Study on Some Biological Characteristics of Endothelial Progenitor Cells from Human Peripheral Blood, Umbilical Cord Blood and Adipose Tissue [J]. Chin J Arterioscler, 2011, 19(8): 675-679
- [5] 郑奇军, 刘维永, 易定华, 等. 骨髓内皮祖细胞 EPCs 两种分离方法及其对比研究[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(4): 305-309
Zheng Qi-Jun, Liu Wei-Yong, Yi Ding-Hua, et al. Comparative study on two separating methods of bone marrow-derived endothelial progenitor cells in vitro [J]. J Fourth Mil Med Univ, 2008, 29 (4): 305-309
- [6] Wang Bo, Wang Shu-nan Zhang Wei-guo, et al. Cultivation, identification and biological characteristics of HUCB-derived endothelial progenitor cells in vitro [J]. Acta academiae medicinae militaris tertiae, 2009, 31(18): 1744-1748
- [7] Ribatti D. The discovery of endothelial progenitor cells [J]. An historical review. Leuk Res, 2007, 31(4): 439-441
- [8] 展涛, 颜彬, 李志强. 内皮祖细胞生物学特性及其在血管新生障碍性疾病中的作用[J]. 牡丹江医学院学报, 2009, 30(3): 81-84
Zhan Tao, Yan Bing, Li Zhi-qiang, et al. The biological

- characteristics of endothelial progenitor cells and its role in the angiogenesis aplastic disease [J]. Journal of Mudanjiang Medical College, 2009, 30(3): 81-84
- [9] Blocklet D, Tougouz M, Berkenboom G, et al. Myocardial homing of nonmobilized peripheral-blood CD34 + cells after intracoronary injection[J]. Stem Cells, 2006, 24 (2): 333-336
- [10] Junjie Yang, Masaaki Ii, Naosuke Kamei, et al. CD34+ Cells Represent Highly Functional Endothelial Progenitor Cells in Murine Bone Marrow[J]. PLoS ONE , 2011, 6(5): e20219
- [11] Hristov M, Weber C. Endothelial progenitor cells in vascular repair and remodeling. Pharmacol Res, 2008, 58(2): 148-151
- [12] Wang Yan-ning, Xu Jian-min. Progress on marker of hematopoietic stem cell-AC133 [J]. Chin J New Drugs Clin Rem , 2007, 26 (9): 708-717
- [13] Alison MR, Islam S. Attributes of adult stem cells[J]. J Pathol, 2009, 217(2): 144-160
- [14] Timmermans F, Van Hauwermeiren F, De SmedtM, et al. Endothelial outgrowth cells are not derived from CD133 + cells or CD45 +hematopoietic precursors [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(7):1572-1580
- [15] 余华. 内皮祖细胞的动员及影响因素 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2005, 5 (6): 809-812
- Yu Hua. The mobilization of endothelial progenitor cells and its influencing factors [J]. Molecular Cardiology of China, 2005, 5 (6): 809-812
- [16] Fox A, Smyt he J, Fisher N, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells into t he circulation in burned patients [J]. Br J, Surg, 2008, 95 (2): 244-251
- [17] Kang LN, Chen Q, Wang L, et al. Decreased mobilization of endothelial progenitor cells contributes to impaired neovascularization in diabetes [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2009, 36 (10): e47- e56
- [18] Dong Li, Kang Li-na, Chen Qin, et al. Impacts of Bone Marrow Molecular Alterations on Endothelial Progenitor Cell Mobilization in Diabetic Mice[J]. Chin J Hypertens, 2010, 18(11): 1037-1043
- [19] Cui Bin, Huang Lan, Tan Hu, et al. Effects of vascular endothelial growth factor on biological functions of bone marrow-derived endothelial progenitor cells[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2009, 8 (3): 265-268
- [20] Li B, Sharpe EE, Maupin AB, et al. VEGF and PlGF promote adult Vasculogenesis by enhancing EPC recruitment and vessel formation at the site of tumor neovascularization [J]. FASEB J, 2006, 20 (9): 1495-1501
- [21] Manfredini F, Rigolin GM, Malagoni AM, et al. Exercise Capacity and Circulating Endothelial Progenitor Cells in Hemodialysis Patients [J]. Int J Sports Med, 2007, 28(5): 368-373
- [22] Li X, Xu B. HMG-CoA reductase inhibitor regulates endothelial progenitor function through the phosphatidylinositol 3'-kinase /AKT signal transduction pathway[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2009, 157 (3): 545-553
- [23] Blann A D, Pretorius A. Circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells: Two sides of t he same coin or two different coin[J]. Attherosclerosis, 2006, 188(1): 12-18
- [24] 董红梅, 黄岚, 邓梦杨等. 转录因子 KLF4 在内皮祖细胞分化过程中的表达及意义[J]. 解放军医学杂志, 2010, 35(2): 185-188
- Dong Hong-mei, Huang Lan, Deng Meng-yang, et al. Expression and significance of transcription factor KLF4 in differentiation of endothelial progenitor cells[J]. Med J Chin PLA, 2010, 35(2): 185-188
- [25] Miyata T, Iizasa H, Sai Y, et al. Platelet-derived growth factor - BB(PDGF-BB) induces differentiation of bone marrow endothelial progenitor cell-derived cell line TR-BME2 into mural cells, and changes the phenotype[J]. J Cell Physiol, 2005, 204 (3): 948-955
- [26] 鲁发明. 内皮祖细胞对神经干细胞增殖分化及 Notch 信号分子表达的影响[D]. 南昌大学, 2008 年
- Lu You-ming. Effect of Endothelial Progenitor Cells on Proliferation, Differentiation of Neural Stem Cells and Expression of Notch Signal Molecules[D]. Nanchang University, 2008
- [27] Wang CH, Ciliberti N, Li SH, et al. Rosiglitazone facilitates angiogenic progenitor cell differentiation toward endothelial lineage: A new paradigm in glitazone pleiotropy [J]. Circulation, 2004, 109 (11) :1392-1400
- [28] 沈凌, 杨博华, 曾绩娟, 等. 黄芪、三七对高糖环境下内皮祖细胞分化的影响[J]. 北京中医药, 2010, 29(10): 787-790
- Shen Ling, Yang Po-hua, Zeng Ji-juan, et al. The effect of astragalus and sanqi on the endothelial progenitor cell differentiation in the condition of hyperglucose [J]. Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine, 2010, 29(10): 787-790
- [29] 尹扬光, 黄岚, 赵晓辉, 等. SDF-1 对小鼠骨髓源性内皮祖细胞数量及功能的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2006, 15(5): 427-430
- Yin Yang-guang, Huang Lan, Zhao Xiao-bui, et al. Effects of SDF-1 on number and biological characteristics of bone marrow derived endothelial progenitor cells in mice[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Rehabilitation Medicine, 2006, 15(5): 427-430
- [30] Hur J, Yoon C H, Lee C S, et al. Akt is a key modulator of endothelial progenitor cell trafficking in ischemic muscle [J]. Stem Cells, 2007, 25(7): 1769-1778
- [31] Li Weiqi, Zheng Lei, Wang Qian, et al. Effects of Pulse Electrical Stimulation on Mutual Adhesion of Vascular Endothelial Cell and Endothelial Progenitor Cell [J]. Journal of Biomedical Engineering, 2011, 28(4): 689-693
- [32] Gao D, Nolan D, McDonnell K, et al. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells contribute to the angiogenic switch in tumor growth and metastatic progression [J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1796(1): 33- 40
- [33] XIE Peiyi, SU Yousu, TANG Haiyan, et al. The effect of CD4+ CD25+ regulatory T cells on the proliferation, migration and adhesion of endothelial progenitor cells[J]. J Clin Cardiol, 2011, 27(1): 63-66
- [34] 邹伟魁, 张海燕, 宋伟, 等. 中药对内皮祖细胞的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(17): 282-285
- Wu Wei-kui1, Zhang Hai-yan, Song Wei, et al. Treatment of Endothelial Progenitor Cells Used Traditional Chinese Medicine[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2011, 17(17): 282-285
- [35] Walther C, Adams V, Bothur I, et al. Increasing physical education in high school students: effects on concentration of circulating endothelial progenitor cells [J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2008, 15: 416-422