



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.06.018
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.06.018
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(6):759-764.

· 文献综述 ·

内皮祖细胞在血管新生及相关疾病中的作用

孙莉莉, 李文东, 李晓强, 江旭东, 焦健

(南京大学医学院附属鼓楼医院 血管外科, 江苏 南京 210008)

摘要

血管新生与多种难治性疾病的发生和发展过程密切相关, 其失衡可致血管新生相关疾病。内皮祖细胞(EPC)在血管新生及疾病进展中发挥重要作用, 深入研究其具体作用和分子机制将为血管新生相关疾病带来曙光。笔者就EPC在血管新生相关疾病中的作用和分子机制作一综述, 以为临床疾病的防治提供新的思路和研究方向。

关键词

内皮祖细胞; 新生血管化, 病理性; 疾病; 综述文献
中图分类号: R364.3

Actions of endothelial progenitor cells in angiogenesis and the related diseases

SUN Lili, LI Wendong, LI Xiaoqiang, JIANG Xudong, JIAO Jian

(Department of Vascular Surgery, the Affiliated Drum Tower Hospital, Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu 210008, China)

Abstract

Angiogenesis is closely related to the development and progression of many refractory diseases, and its imbalance can lead to angiogenesis-related diseases. Endothelial progenitor cells (EPCs) play essential roles in the processes of angiogenesis and disease progression, and in-depth studies of their specific actions and molecular mechanisms will give new hope to these diseases. Here, the authors address the roles and mechanisms of EPCs in angiogenesis-related diseases, so as to provide novel insights and research directions for prevention and treatment of clinical diseases.

Key words

Endothelial Progenitor Cells; Neovascularization, Pathologic; Disease; Review
CLC number: R364.3

血管新生与多种生理和病理过程密切相关, 已成为医学领域研究的热点。在成年个体中, 血管发生、血管形成和动脉形成3种血管新生方式相互作用协调人体血管系统^[1]。然而, 当血管新生发生失衡, 则导致相关疾病的发生和发展。因此,

调控血管新生将为血管新生失衡所致的疾病的防治带来曙光。近年来, 血管新生疗法是世界医学领域的热点课题, 以血管新生为靶点的治疗方法, 将为临床疾病, 特别是肿瘤和血管疾病的预防和诊治提供新的契机和思路。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81770483, 81800418); 江苏省南京市医学科技发展基金资助项目(YKK18063); 江苏省研究生科研与实践创新计划资助项目(KYCX-19-1985)。

收稿日期: 2019-09-06; **修订日期:** 2020-05-11。

作者简介: 孙莉莉, 南京大学医学院附属鼓楼医院博士研究生, 主要从事深静脉血栓形成和血管新生方面的研究。

通信作者: 李晓强, Email: flytsg@126.com

干细胞治疗作为新兴的科学技术,是一种富有前景的治疗措施^[2]。内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)具有自我增殖和多向分化潜能,并可分化为血管内皮细胞,不仅参与胚胎时期血管新生,同时也在成人血管新生发挥关键作用。EPC可刺激血管新生和损伤血管的修复,其数量反映了内皮细胞的状态、内皮损伤和/或修复的可能性^[3-6]。因此,以EPC为靶点的干预治疗措施将为血管新生及其相关疾病提供高效安全的、很有潜力的治疗新方法^[7-11]。

1 EPC的发现和功能

EPC是Asahara等^[12]在1997年从成人外周血中首次分离出来的、可分化为成熟内皮细胞的多能细胞,命名为EPC。随后,发现骨髓来源的循环EPC也可增殖并分化为内皮样细胞,形成新血管。EPC可存在于脐血、外周血、心脏、胎儿肝脏、血管、骨骼肌及脂肪组织等。脐血和外周血中的EPC均来源于骨髓。因此,目前普遍认为EPC主要来源于骨髓。

EPC分为早期EPC和晚期EPC,它们具有不同的标志物,这些标志物也可能反映其在细胞的不同阶段中具有不同的生长特征和功能。早期EPC表达CD34、VEGFR2和CD133,呈纺锤样形态,具有不增值或低增值特征,生长在2~3周时达高峰,约4周时开始死亡,分泌多种血管生成因子、抗血管生成因子等,主要通过旁分泌作用促血管新生。此外,这些生长因子或细胞因子还可以减缓成熟内皮细胞的凋亡,进一步增强血管新生能力。而晚期EPC表面主要表达CD34和VEGFR2,不表达CD133,呈鹅卵石样或铺路石样形态,具有较高的增殖能力,常在2~3周后出现,4~8周时生长活跃,可维持长达12周,完全由CD14⁻亚群发育而来^[13]。晚期EPC也参与成血管作用,可直接参与血管修复。目前,针对EPC的鉴定在不断完善,现普遍认为主要是根据细胞形态,流式细胞术鉴定细胞表面标志物CD34、VEGFR2和CD133以及免疫荧光双阳性染色的方法检测EPC吞噬乙酰化低密度脂蛋白(acLDL-DiI)和结合剂豆凝集素(UEA-1-FITC)。随着对EPC研究的深入,其已成为再生医学的焦点,在血管组织工程和细胞疗法中展现出远大的前景^[14]。

2 EPC参与血管新生的机制

EPC在缺血组织和肿瘤的血管新生中发挥重要作用,不仅可整合入缺血组织,参与新血管的形成从而改善血供,而且可通过减轻血管修复时内膜的增厚抑制不良的血管重构、减轻缺血状态^[15]。EPC参与调控血管形成的过程是复杂的,主要归纳四个方面:动员、招募和分化,血管新生,血管重构和炎症,这四个方面相互联系又有所区别,协同促进血管新生。

2.1 EPC的动员、招募和分化

在正常生理状态下,循环中的EPC数量很少,大部分位于骨髓中且处于静止状态。然而,当组织损伤或组织缺血、多种细胞因子、药物和运动等因素刺激下,骨髓中EPC动员,释放入外周血,进而增殖、迁移、归巢入损伤部位,参与组织修复,促进血管新生和血管修复,维持机体的动态平衡。在此过程中,各种生长因子如血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)等在EPC动员过程中发挥重要作用。此外,某些药物可调控EPC的动员,如他汀类药物、促红细胞生成素促进骨髓EPC动员至外周血,并通过PI3K/Akt信号通路刺激造血前体细胞分化为EPC,提高患者循环EPC数量^[16-17]。奥美沙坦通过PI3K/Akt/eNOS信号通路有效促进颈动脉粥样硬化患者EPC的动员,改善其功能^[18]。雌激素诱导EPC的增殖、迁移和动员。此外,microRNA-126(miR-126)可通过降低血管细胞黏附分子1(VCAM-1)的表达增强EPC的动员^[19]。另外,运动也能促进骨髓EPC动员进入外周血,使循环EPC数量增加。

EPC的归巢过程是复杂的,需要整合素、趋化因子及其受体等多种因子的相互作用。其中SDF-1/趋化因子受体(CXCR4)轴在EPC的动员过程中具有重要作用^[20]。在缺氧状态下,低氧诱导因子(HIF-1 α)上调SDF-1,SDF-1唯且只能与CXCR4结合,使CXCR4阳性EPC归巢增加。而且阻断SDF-1或CXCR4可导致EPC的归巢和血管新生受损,这说明SDF-1/CXCR4在EPC归巢和血管新生中具有关键作用。此外,剪切力诱导的选择素和整合素家族黏附分子的上调可促进EPC向损伤血管内皮处募集进而参与内皮修复。在这一过程中,P-选择素、P-选择素糖蛋白配体1、E-选择

素、细胞间黏附分子1 (ICAM-1)、VCAM-1和淋巴细胞功能相关的抗原1等多种因子协调作用。研究发现,高糖、吸烟等多种因素可能损伤EPC的归巢和成血管过程,而茶和含有咖啡因的咖啡提高循环EPC水平,增强血管新生和内皮修复。

EPC不仅可分化为内皮细胞,还可分化为平滑肌细胞、骨骼肌细胞和心肌细胞等。EPC的分化过程中主要表现为其特异性表面标志物CD133等的丧失,同时其他细胞表面标志物出现,并伴随细胞形态和功能变化。其分化主要与黏附分子及微环境相关。研究^[21]发现PPAR γ 受体激动剂可促进EPC分化为内皮细胞,却抑制其向平滑肌细胞分化,这主要与eNOS的上调有关。此外,二甲双胍、骨形态发生蛋白9 (BMP-9)、硬度等也参与调控EPC的分化。

2.2 EPC 调控血管新生

EPC不仅可直接形成血管,还可通过分化为内皮细胞参与血管新生。其分泌多种细胞因子和血管生长因子,对促进血管新生发挥重要作用。多种因素参与调控EPC的血管新生,比如阿托伐他汀、白藜芦醇、柚皮苷、HIF-1、BMP9、TWEAK等增强EPC的成血管能力。研究发现lncRNA AK131850增强EPC的血管新生,其机制主要是通过吸附miR-935p来增强VEGFA的分泌^[22]。此外,lncRNA WTAPP1通过miR-3120、Akt/mTOR/自噬信号通路增强MMP1的表达,进而促进EPC的血管新生^[23]。这些结果提示EPC可作为治疗血管新生相关疾病的靶点。

2.3 EPC 调控血管重构

血管重构是正常的血管结构和功能发生异常改变导致血管壁厚度、官腔大小、血管面积和功能发生改变。这一过程与基质金属蛋白酶、炎症、内皮细胞和平滑肌细胞等密切相关。由于EPC可分泌基质金属蛋白酶等多种因子降解基底膜和细胞间连接蛋白,利于血管重建;又可向平滑肌细胞和内皮细胞分化,因此EPC在血管重构中扮演重要角色。骨髓来源的EPC首先进入微循环,在静脉中含量较高,参与修复缺失或受损的内皮,增加新生血管形成,进而促进静脉血栓处血管重构。此外,在动脉内皮损伤部位,EPC可替代受损的动脉内皮,抑制内膜增生,从而有效恢复内皮功能^[24]。研究发现Apoe^{-/-}小鼠移植EPC后,血管中脂质含量增加并且胶原含量减少。此外,EPC和内

皮细胞分泌的NO可抑制血管平滑肌细胞增殖,在一定程度上抑制血管壁增厚。

2.4 EPC 参与炎症过程

血管系统与炎症系统相互作用共同维持机体稳态。炎症标志物和EPC的数量降低均与心血管疾病的发生密切相关^[25]。EPC分泌抗炎细胞因子抑制炎症反应,利于促进血管新生^[26],并且炎症反应的消减可增强EPC的动员和功能。然而过度或持久的炎症反应则降低循环EPC的数量,并导致血栓形成和内膜增生等一系列问题。此外,级联放大的炎症反应通过正反馈回路进一步损伤血管壁。研究^[27]表明通过注射角叉菜胶引起的急性炎症反应可使EPC数量减少80%。动物实验表明静脉注射EPC可减少年龄诱导的促炎因子(IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、TNF- α)的表达,并且增加抗凋亡因子Bcl-2。此外,神经突起定向因子1 (netrin-1)具有早期抗炎作用,增强EPC的增殖和归巢、促进再内皮化;GM-CSF可活化干细胞,利于EPC修复血管并减少炎症反应。

3 EPC 与疾病

循环EPC的数量和功能易受机体微环境的影响,如高糖、高龄、运动、茶、咖啡、药物、疾病等。其数量和功能状态可反映机体状况、疾病严重程度及预后情况,其与循环系统疾病、呼吸系统疾病、免疫系统疾病和肿瘤等疾病密切相关。

3.1 EPC 与循环系统疾病

外周血中EPC的数量和功能在心血管疾病及其危险因素、动脉瘤和外周血管疾病中发生改变^[26-27],其数量在严重动静脉畸形中增加,并与疾病进展相关,并且参与动脉瘤中新生内膜形成和再内皮化。调控EPC对治疗相关疾病具有重要作用,研究发现EPC利于改善心衰状况^[28],在急性冠脉综合症的诊断、治疗和预后评估中展现出重要价值^[29],并可通过分泌载有miR-126的外泌体促进深静脉血栓机化再通^[30]。最新研究发现携有音猬因子(sonic hedgehog, SHH)的微泡通过提高心梗患者EPC产生NO来增强血管新生^[31]。阿托伐他汀、TWEAK通过调控EPC的动员、增殖、血管新生来改善动脉粥样硬化和血管修复,敲低CD40的EPC利于治疗高血压。普萘洛尔可通过降低EPC的血管生成能力来治疗婴幼儿血管瘤^[32],某些药物如二甲双胍等在

一定程度上通过EPC发挥治疗糖尿病的作用，并且糖尿病的改善可进一步提高EPC的动员。上调ATP结合转运蛋白G1（ABCG1）通过Lyn/Akt/eNOS通路促进EPC再内皮化，进而改善糖尿病小鼠的血管修复过程^[33]，这表明ATP结合转运蛋白G1可能是治疗糖尿病血管病变的潜在靶点。

3.2 EPC与免疫系统疾病

类风湿关节炎（RA）是最常见的炎症性关节疾病，外周血EPC在该类患者中数量降低^[34]，但在患病的关节中聚集以满足血管新生的需求。在此过程中，EPC通过增强血管新生，进一步维持炎症过程，利于免疫细胞的进入，从而促进疾病进展。系统性红斑狼疮（SLE）和川崎病患者体内EPC数量降低，并且疾病的发生与EPC的分化、黏附、迁移和血管新生能力减弱密切相关。此外，促红细胞生成素通过提高外周血EPC水平促进系统性硬化病患者伤口的愈合，对伴有肺间质病的系统性硬化病患者静脉注射环磷酸可提高EPC的数量。这些研究为EPC治疗免疫系统疾病提供了理论依据。

3.3 EPC与呼吸系统疾病

循环EPC的数量在严重肺部疾病（慢性阻塞性肺疾病，限制性肺疾病）患者中减少，在急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征患者中增加，并且与生存率成正相关。有趣的是EPC在单纯肺炎疾病初期增加，治疗恢复8周后减少，并且肺炎28 h后EPC数量较低的患者后期易出现纤维化病变^[35]，这表明EPC利于肺内皮修复，促进肺功能正常化。动物实验发现循环EPC水平在中度急性肺损伤中增加，急性呼吸窘迫综合征中降低^[36]。此外，移植CD34阳性的祖细胞可促进肺切除术后小鼠的血管新生^[37]，气管内移植EPC在一定程度上通过减轻炎症浸润、减缓细胞凋亡、抑制蛋白水解酶活性、提高抗氧化活性等途径减缓小鼠肺气肿的发生和肺功能紊乱^[38]。

3.4 EPC与肿瘤

建立新的血管系统是肿瘤生长和转移的关键。研究^[39]表明，EPC促进肿瘤内皮细胞的初步建立，控制肿瘤生长和转移，对判断肿瘤对化疗药物的敏感性具有重要价值。循环EPC水平在多种类型肿瘤（如非小细胞肺癌、子宫内膜癌、头颈部鳞状细胞癌等）中增高，参与肿瘤血管新生，并且与肿瘤患者生存率相关。研究表明前胡素通过抑制EPC的分化和成血管能力来减弱肿瘤血管新生^[40]。

以上说明EPC可作为肿瘤诊断或预后的参照指标，并且以其为靶点治疗肿瘤具有潜在应用价值。

3.5 EPC与其他疾病

EPC数量和功能在子痫前期胎盘和胎儿降低，这可能与脐血可溶性fms样酪氨酸激酶1（sFlt-1）的水平增加相关^[41]。在肾脏疾病中，氧化产物等毒素的积累不利于EPC的功能，而且血液透析患者中EPC减少但不影响平滑肌祖细胞，这使内皮再生能力受损，平滑肌祖细胞参与不良的血管重构，纠正尿毒症环境可增加终末期肾病的EPC数量。在氧诱导的大鼠视网膜病变中，EPC数量减少，由于EPC在缺血性视网膜血管重建中具有很大的潜力，因此，EPC移植可作为一种有效的潜在治疗方法。

4 应用前景

EPC通过多种途径在血管新生中发挥重要作用，并在相关疾病的诊断、治疗和/或预后评估中展现出潜在的临床应用价值，已成为医学研究的热点和临床应用的有效靶点。然而，EPC的相关研究大多停留在分子、细胞和动物实验研究中，临床研究和临床应用尚不充分。因此，EPC的临床应用存在一定的阻碍，主要由于EPC易受多种因素的影响及患者所患疾病的复杂性，其作为疾病标志物需进一步分析；此外，其参与疾病的机制多种多样，因此，以EPC为靶点进行干预治疗的患者有限；其次，在各种疾病中EPC治疗的剂量和时间尚不明确，这可降低其疗效或产生较大的副作用。综上所述，EPC应用于临床具有一定挑战性，深入研究其在相关疾病发生发展过程中的分子机制、更多地进行临床研究，将开启EPC为靶点的干预措施，具有可观的临床应用价值。

参考文献

- [1] Kim J, Mirando AC, Popel AS, et al. Gene delivery nanoparticles to modulate angiogenesis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 119:20-43. doi: 10.1016/j.addr.2016.11.003.
- [2] 黄民, 黄黎宸, 刘卫辉. 肝内外干/祖细胞参与肝再生的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(7):926-933. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.07.018.
Huang M, Huang CC, Liu WH. Participation of intra- and

- extrahepatic stem/progenitor cells in liver regeneration: recent advances [J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(7):926–933. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2017.07.018.
- [3] Wiessman M, Leshem D, Yeshurun M, et al. Dysfunctional endothelial progenitor cells in patients with Hodgkin's lymphoma in complete remission[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(1): 305–310. doi: 10.1002/cam4.1914.
- [4] Tsukada S, Masuda H, Jung SY, et al. Impaired development and dysfunction of endothelial progenitor cells in type 2 diabetic mice[J]. *Diabetes Metab*, 2017, 43(2):154–162. doi: 10.1016/j.diabet.2016.07.034.
- [5] 郭连瑞, 张建, 宋礼坡, 等. 内皮型一氧化氮合酶基因体外转染对犬内皮祖细胞功能的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(12):1331–1335.
- Guo LR, Zhang J, Song LP, et al. Effect of heNOS gene transfection on functions of canine bone marrow-derived endothelial progenitor cell[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2011, 20(12):1331–1335.
- [6] Ambasta RK, Kohli H, Kumar P. Multiple therapeutic effect of endothelial progenitor cell regulated by drugs in diabetes and diabetes related disorder[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1):185. doi: 10.1186/s12967–017–1280-y.
- [7] Dong Z, Chen B, Fu W, et al. Transplantation of purified CD34+ cells in the treatment of critical limb ischemia[J]. *J Vasc Surg*, 2013, 58(2):404–411. doi: 10.1016/j.jvs.2013.01.037.
- [8] 周涛, 郑忠, 李超雄, 等. 促红细胞生成素动员CD34+内皮祖细胞治疗下肢严重缺血临床研究[J]. *海峡药学*, 2016, 28(7):99–100. doi:10.3969/j.issn.1006–3765.2016.07.039.
- Zhou T, Zheng Z, Li CX, et al. Clinical analysis of erythropoietin-induced CD34+ endothelial progenitor cells in treatment of severe lower limb ischemia[J]. *Strait Pharmaceutical Journal*, 2016, 28(7):99–100. doi:10.3969/j.issn.1006–3765.2016.07.039.
- [9] 谢丽华, 邢琳, 郑航, 等. 脐血干细胞移植治疗糖尿病下肢缺血的可行性[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(1):78–82. doi:10.3969/j.issn.2095–4344.2016.01.014.
- Xie LH, Xing L, Zheng H, et al. Feasibility of umbilical cord blood stem cell transplantation for the treatment of diabetic lower limb ischemia[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2016, 20(1):78–82. doi:10.3969/j.issn.2095–4344.2016.01.014.
- [10] 吴元兵, 王玉琦, 符伟国, 等. 基质细胞衍化因子1与内皮祖细胞协同促血管新生[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(20):3158–3164. doi:10.3969/j.issn.2095–4344.2014.20.009.
- Wu YB, Wu YQ, Fu WG, et al. Stromal cell-derived factor-1 and endothelial progenitor cells improve neovascularization[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2014, 18(20):3158–3164. doi:10.3969/j.issn.2095–4344.2014.20.009.
- [11] Deindl E, Schaper W. The Art of Arteriogenesis[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2005, 43(1):1–15. doi: 10.1385/CBB:43:1:001.
- [12] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis[J]. *Science*, 1997, 275(5302):964–967. doi: 10.1126/science.275.5302.964.
- [13] Hur J, Yoon CH, Kim HS, et al. Characterization of two types of endothelial progenitor cells and their different contributions to neovascularization[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(2):288–293. doi: 10.1161/01.ATV.0000114236.77009.06.
- [14] 佟铸, 谷涌泉, 李建新, 等. 骨髓单个核细胞和骨髓源内皮祖细胞移植促进血流重建的比较研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2009, 18(12):1259–1262.
- Tong Z, Gu YQ, Li JX, et al. Comparison of revascularization of bone marrow mononuclear cells and endothelial progenitor cells transplantation[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2009, 18(12):1259–1262.
- [15] 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):1164–1169. doi: 10.1161/01.cir.0000058702.69484.a0.
- [16] Wils J, Favre J, Bellien J. Modulating putative endothelial progenitor cells for the treatment of endothelial dysfunction and cardiovascular complications in diabetes[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 170:98–115. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.10.014.
- [17] Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(3):391–397. doi: 10.1172/JCI13152.
- [18] Gong X, Shao L, Fu YM, et al. Effects of olmesartan on endothelial progenitor cell mobilization and function in carotid atherosclerosis[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21:1189–1193. doi: 10.12659/MSM.892996.
- [19] Salvucci O, Jiang K, Gasperini P, et al. MicroRNA126 contributes to granulocyte colony-stimulating factor-induced hematopoietic progenitor cell mobilization by reducing the expression of vascular cell adhesion molecule 1[J]. *Haematologica*, 2012, 97(6):818–826. doi: 10.3324/haematol.2011.056945.
- [20] Zhao R, Zhang J, Wang Y, et al. Activation of Toll-like receptor 3 promotes pathological corneal neovascularization by enhancement of SDF-1-mediated endothelial progenitor cell recruitment[J]. *Exp Eye Res*, 2019, 178:177–185. doi: 10.1016/j.exer.2018.10.005.
- [21] Zhou JP, Chen L, Fan YL, et al. Atorvastatin Increases Endothelial Progenitor Cells in Balloon-Injured Mouse Carotid Artery[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92(5):369–374. doi: 10.1139/cjpp–2013–0292.

- [22] Quan H, Liang M, Li N, et al. LncRNA-AK131850 Sponges MiR-93-5p in Newborn and Mature Osteoclasts to Enhance the Secretion of Vascular Endothelial Growth Factor a Promoting Vasculogenesis of Endothelial Progenitor Cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(1):401-417. doi: 10.1159/000488474.
- [23] Li WD, Zhou DM, Sun LL, et al. LncRNA WTAPP1 Promotes Migration and Angiogenesis of Endothelial Progenitor Cells via MMP1 Through MicroRNA 3120 and Akt/PI3K/Autophagy Pathways[J]. *Stem Cells*, 2018, 36(12):1863-1874. doi: 10.1002/stem.2904.
- [24] Yang JX, Pan YY, Wang XX, et al. Endothelial progenitor cells in age-related vascular remodeling[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(5):786-795. doi: 10.1177/0963689718779345.
- [25] Johnson T, Zhao L, Manuel G, et al. Approaches to therapeutic angiogenesis for ischemic heart disease[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(2):141-151. doi: 10.1007/s00109-018-1729-3.
- [26] Acosta SA, Lee JY, Nguyen H, et al. Endothelial Progenitor Cells Modulate Inflammation-Associated Stroke Vasculome[J]. *Stem Cell Rev*, 2019, 15(2):256-275. doi: 10.1007/s12015-019-9873-x.
- [27] Kim GA, Lee Y, Kim HJ, et al. Intravenous human endothelial progenitor cell administration into aged mice enhances embryo development and oocyte quality by reducing inflammation, endoplasmic reticulum stress and apoptosis[J]. *J Vet Med Sci*, 2018, 80(12):1905-1913. doi: 10.1292/jvms.18-0242.
- [28] Djohan AH, Sia CH, Lee PS, et al. Endothelial Progenitor Cells in Heart Failure: an Authentic Expectation for Potential Future Use and a Lack of Universal Definition[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2018, 11(5):393-402. doi: 10.1007/s12265-018-9810-4.
- [29] Leal V, Ribeiro CF, Oliveiros B, et al. Intrinsic Vascular Repair by Endothelial Progenitor Cells in Acute Coronary Syndromes: an Update Overview[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2019, 15(1):35-47. doi: 10.1007/s12015-018-9857-2.
- [30] Sun J, Zhang Z, Ma T, et al. Endothelial progenitor cell-derived exosomes, loaded with miR-126, promoted deep vein thrombosis resolution and recanalization[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1):223. doi: 10.1186/s13287-018-0952-8.
- [31] Bueno-Betí C, Novella S, Soletí R, et al. Microparticles harbouring Sonic hedgehog morphogen improve the vasculogenesis capacity of endothelial progenitor cells derived from myocardial infarction patients[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(2):409-418. doi: 10.1093/cvr/cvy189.
- [32] Campanelli R, Codazzi AC, Poletto V, et al. Kinetic and Angiogenic Activity of Circulating Endothelial Colony Forming Cells in Patients with Infantile Haemangioma Receiving Propranolol[J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(2):274-284. doi: 10.1055/s-0038-1676855.
- [33] Shi Y, Lv X, Liu Y, et al. Elevating ATP-binding cassette transporter G1 improves re-endothelialization function of endothelial progenitor cells via Lyn/Akt/eNOS in diabetic mice[J]. *FASEB J*, 2018, 32(12):6525-6536. doi: 10.1096/fj.201800248RR.
- [34] Batycka-Baran A, Paprocka M, Baran W, et al. Decreased Number of Circulating Endothelial Progenitor Cells (CD133+/KDR+) in Patients with Psoriatic Arthritis[J]. *Acta Derm Venereol*, 2016, 96(6):754-757. doi: 10.2340/00015555-2353.
- [35] Doerschuk CM. Circulating endothelial progenitor cells in pulmonary inflammation[J]. *Thorax*, 2005, 60(5):362-364. doi: 10.1136/thx.2004.037796.
- [36] Qi Y, Qian L, Sun B, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells from bone marrow is impaired in a piglet model of acute respiratory distress syndrome[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(5):e233-242. doi: 10.1097/PCC.0b013e31828a7242.
- [37] Chamoto K, Gibney BC, Lee GS, et al. CD34+ progenitor to endothelial cell transition in post-pneumectomy angiogenesis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 46(3):283-289. doi: 10.1165/rcmb.2011-0249OC.
- [38] Shi Z, Chen Y, Cao J, et al. Intratracheal transplantation of endothelial progenitor cells attenuates smoking-induced COPD in mice[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12:947-960. doi: 10.2147/COPD.S110781.
- [39] Nolan DJ, Ciarrocchi A, Mellick AS, et al. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells are a major determinant of nascent tumor neovascularization[J]. *Genes Dev*, 2007, 21(12):1546-1558. doi: 10.1101/gad.436307.
- [40] Jung SY, Choi JH, Kwon SM, et al. Decursin inhibits vasculogenesis in early tumor progression by suppression of endothelial progenitor cell differentiation and function[J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(5):1478-1487. doi: 10.1002/jcb.24085.
- [41] Xia L, Zhou XP, Zhu JH, et al. Decrease and dysfunction of endothelial progenitor cells in umbilical cord blood with maternal pre-eclampsia[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2007, 33(4):465-474. doi: 10.1111/j.1447-0756.2007.00555.x.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 孙莉莉, 李文东, 李晓强, 等. 内皮祖细胞在血管新生及相关疾病中的作用[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(6):759-764. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.06.018

Cite this article as: Sun LL, Li WD, Li XQ, et al. Actions of endothelial progenitor cells in angiogenesis and the related diseases[J]. *Chin J Gen Surg*, 2020, 29(6):759-764. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.06.018