

内分泌腺疾病及代谢病文献综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002247

内皮祖细胞在防治糖尿病血管并发症的应用前景

翟露, 刘玉花, 黄燕凤, 马翠, 黄山, 张秋, 钟鑫, 戴霞

(广西医科大学第一附属医院内分泌科, 南宁 530021)

【摘要】我国糖尿病的发病率和死亡率呈逐年上升趋势,继发于糖尿病的血管并发症已成为糖尿病患者死亡的主要原因。内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)促进血管新生和修复血管损伤,EPCs 耗竭和功能障碍导致糖尿病血管病变的发生发展。本文就 EPCs 对治疗糖尿病血管并发症的作用进行综述。EPCs 是治疗糖尿病心血管病的一种新手段。EPCs 移植治疗目前已经在动物实验水平证实有效,但仍缺乏大样本临床试验来验证 EPCs 移植治疗对糖尿病血管病变患者的有效性和安全性。适量饮酒、使用雌激素和他汀类药物、运动等,均可以刺激 EPCs 动员、增殖、迁移,并促血管新生,从而对治疗糖尿病心血管疾病具有重要意义。

【关键词】内皮祖细胞;糖尿病血管并发症;运动

【中图分类号】R587.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-02-23

Application prospect of endothelial progenitor cells on prevention and treatment of diabetes-related cardiovascular diseases

Zhai Lu, Liu Yuhua, Huang Yanfeng, Ma Cui, Huang Shan, Zhang Qiu, Zhong Xin, Dai Xia

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University)

【Abstract】The incidence and mortality of diabetes in China are increasing year by year, and vascular complications secondary to diabetes have proved to be the main cause of death in diabetic patients. Endothelial progenitor cells (EPCs) can promote angiogenesis and repair impaired vessels, while EPCs depletion and dysfunction lead to the development of diabetic angiopathy. This article reviews the role of EPCs in treatment and prevention of diabetes-related cardiovascular diseases. EPCs provide a new approach to the treatment of diabetes-induced cardiovascular diseases. Although positive effects were documented by animal study both in vivo and vitro, clinical trials with large sample are still required to verify the efficiency and safety of EPCs transplantation therapy in patients with diabetes-induced cardiovascular diseases. Moderate alcohol consumption, use of estrogen and statins, as well as physical exercise etc. can stimulate EPCs to mobilize, proliferate and migrate, they can also promote angiogenesis, which is of great significance for the treatment of diabetes induced cardiovascular diseases.

【Key words】endothelial progenitor cells; diabetes-induced cardiovascular diseases; exercise

我国糖尿病的发病率和死亡率呈逐年上升趋势,2015 年糖尿病患病率高达 10.6%,患病人数达 1.1 亿,居全球首位^[1]。血管病变是糖尿病的主要慢性并发症之一,包括心脑血管病变、视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病足等并发症。全世界每年因为糖尿病及其并发症死亡的人数约有 500 万,占总死亡人数的 8.2%,而继发于糖尿病的心血管并发症已成为糖尿病患者死亡的主要原因^[2]。糖尿病导致血管内皮损伤是

引起血管并发症的病理生理机制。内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)是具有增殖分化为成熟内皮细胞潜力的祖细胞群,可分化成内皮细胞,修复损伤血管和生成新生血管,在治疗糖尿病血管并发症中发挥重要作用^[3]。本文就 EPCs 对防治糖尿病血管并发症的作用进行综述。

1 血管损伤修复和 EPCs

糖尿病损伤血管内膜,导致糖尿病相关血管并发症的发生发展。血管内皮发生轻度损伤后,由邻近完整的内皮细胞增殖并迁移到损伤处,修复血管内膜。最近的研究表明,血管内膜严重受损后,邻近成熟的内皮细胞不足以修复受损内膜,需要通过动员骨髓 EPCs 来修复血管内膜^[4]。EPCs 可从骨

作者介绍:翟露, Email: 1183938665@qq.com,

研究方向:糖尿病教育和管理,运动对糖尿病小鼠内皮祖细胞功能的影响。

通信作者:戴霞, Email: 2655947220@qq.com。

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金资助项目(编号:81660147)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190903.1438.004.html>
(2019-09-04)

髓、脐血、胚胎肝和外周血中分离培养获得,而骨髓是成年个体 EPCs 的主要来源(四者之比为 15:10:2:1)。EPCs 是一类表达造血干细胞(CD34⁺和 CD133⁺)表面标志物和内皮细胞(KDR、CD31 和 vWf)表面标志物的干细胞群体,可增殖、迁移、黏附和分化成血管内皮细胞以及促进血管新生^[9]。

EPCs 通过 2 种方式促进血管新生。一方面,EPCs 可迁移、黏附定位、增殖、分化成内皮细胞,修复损伤血管内膜或形成血管管腔结构;另一方面,EPCs 分泌一些血管活性物质如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质细胞衍生因子 1 α (stromal cell derived factor-1 α , SDF-1 α)、缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)和一氧化氮等,招募更多的 EPCs 归巢到缺血组织,通过自身增殖形成新生血管^[6]。Murayama 等^[7]在动物实验中发现,血管生长因子可在体外诱导骨髓来源的 EPCs 分化形成内皮细胞,并且由 EPCs 分化形成的内皮细胞占有内皮细胞的 26%以上。

2 糖尿病对 EPCs 的影响

EPCs 数量低下和功能障碍是心血管疾病的独立高危因素^[8]。2 型糖尿病患者体内 EPCs 数量远低于正常人,这可能导致 2 型糖尿病患者的心血管疾病发生率比正常人高出 4 倍^[9]。杨波等^[10]发现与血糖正常的个体相比,糖尿病患者外周血的 EPCs 数量明显更低,且细胞的增殖和迁移能力更差,细胞寿命更短。心血管疾病合并糖尿病的患者体内 EPCs 数量更低,功能障碍更明显。Jing 等^[11]报道,与急性冠脉综合征患者相比,急性冠脉综合征合并糖尿病的患者体内的 EPCs 数量更低,迁移能力更弱。McClung 等^[12]发现,糖尿病合并血管疾病的患者外周血的 EPCs 数目较未合并血管病变的糖尿病患者低,而且随着血糖浓度的升高,EPCs 数量下降。有学者对糖尿病患者进行了为期 3.9 年的随访,发现合并糖尿病微血管病变(微量蛋白尿、慢性肾衰竭、视网膜和神经障碍)的患者的 EPCs 数量较未合并微血管病变的糖尿病患者更低,而 EPCs 数量低的糖尿病患者的微血管患病风险较 EPCs 数量高的糖尿病患者更高^[13]。其他研究也表明,与未合并血管病变的糖尿病患者相比,合并血管病变的糖尿病患者外周血中 EPCs 的数量降低,功能受损^[14-15]。

3 提高 EPCs 的数量和功能

3.1 EPCs 移植

3.1.1 直接 EPCs 移植 近年来,干细胞移植研究备受瞩目。EPCs 作为一类血管内皮干细胞,在促进血管新生的同时也修复损伤的血管。基于 EPCs 的血管新生作用,不少学者尝试将 EPCs 应用于糖尿病血管病变的治疗中。有研究报道,将糖尿病患者 EPCs 移植到颈动脉内膜损伤裸鼠模型上,EPCs 移植促进小鼠损伤动脉的修复^[16]。有研究纳入 53 位糖尿病合并外周下肢动脉病变的患者,给予治疗组患者(27 例)动脉

内注射 EPCs 治疗,给予对照组患者(26 例)常规治疗,除了未进行 EPCs 治疗外,对照组患者的治疗与治疗组相同。结果显示,与对照组相比,治疗 18 个月后治疗组糖尿病患者的糖尿病足治愈率更高,截肢率更低,臂-踝指数得到改善,VEGF 浓度升高,白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)浓度降低^[17]。将 2×10^7 个 EPCs 注射至 I 期和 II 期糖尿病足患者体内,患者没有出现死亡、严重心血管事件或大范围截肢手术治疗,说明 EPCs 治疗具有安全性^[18]。将从正常人外周血分离出来的 EPCs 注射进糖尿病合并下肢缺血病变的模型小鼠体内,能促进 EPCs 归巢到缺血受损区域,增加缺血下肢血流量,加快伤口愈合,同时提高 VEGF 水平^[19]。另有研究发现,将 1×10^6 个 EPCs 移植到大脑中动脉闭塞糖尿病模型小鼠体内,发现移植后能改善神经功能缺陷,血脑屏障渗透和紧密连接蛋白的退化,减少脑梗死体积,增加 HIF-1 α 的浓度^[20]。

EPCs 通过动员、增殖、迁移和分化成熟内皮细胞,促进血管的新生,改善由系统性疾病、创伤等引起的微血管病变和局部循环障碍,从而延缓疾病进展。有学者将糖尿病小鼠来源的 EPCs 移植肾动脉狭窄的猪模型体内,发现肾血流量增加,肾小球滤过率增加,肾皮质外层毛细血管密度增加,促进受损肾脏血管的修复^[21-22]。

3.1.2 EPCs 与其他细胞共培养后移植 细胞之间的动态相互作用可能会影响细胞的活性和功能。有学者将平滑肌细胞和 EPCs 一并移植到 1 型糖尿病合并心肌病的大鼠体内,发现与单独移植 EPCs 相比,合并移植平滑肌细胞和 EPCs 更能保留大鼠心脏功能,增加微血管的密度和血管血流灌注^[23]。有研究将 EPCs 和树突细胞共培养,能促进血管生成和 VEGF 的表达,将这 2 类细胞的混合悬浊液注射进严重下肢缺血或溃疡的患者腓肠肌内,在注射后 48 h、1 周、1 个月、3 个月和 6 个月后观察治疗效果,结果表明 EPCs 和树突细胞混合悬浊液注射不仅安全,还能有效促进溃疡愈合和增加缺血下肢血流量^[24]。另有研究发现,脂肪干细胞分泌外泌体(包含蛋白质或 mic-RNA)可阻止高糖对 EPCs 的增殖和血管生成的损害,这可能是细胞之间发挥相互作用的机制^[25]。

3.1.3 体外预处理 EPCs 后移植 人体内 EPCs 数量低,并且糖尿病及血管并发症影响 EPCs 的数量和功能,这些缺点限制 EPCs 移植治疗技术的广泛应用。因此,不少学者尝试使用一些改善 EPCs 功能的活性因子如 VEGF、重组碱性成纤维细胞生长因子、干细胞因子、促血小板生成素和 IL-6 等与体外分离的 EPCs 共培养,从而提高 EPCs 的数量,增强 EPCs 的增殖、迁移、黏附和血管生成、分化能力。将这些经过预处理的 EPCs 移植到糖尿病小鼠体内,可明显促进小鼠伤口的愈合^[26]。另一项研究也证实将经过预处理的 EPCs 移植到糖尿病小鼠体内,能够促进小鼠伤口闭合和血管再生^[27]。

然而,EPCs 移植治疗存在以下局限性。首先,正常人体的 EPCs 数量很低,而糖尿病及其并发症使得 EPCs 的数量降低和功能障碍;其次,在体外培养 EPCs 的过程中,细胞出现不同阶段的状态(早期 EPCs 和晚期 EPCs),造成 EPCs 的鉴定困难,并且 EPCs 的血管生成能力随着体外培养的进程而下降;最后,目前仅有少数小样本临床实验报道 EPCs 移植

有效治疗糖尿病患者,但是其长期治疗效果尚未肯定。此外,研究提示 EPCs 治疗过度会增加癌变的风险^[28-29]。

3.2 内源性 EPCs

高血糖、高血脂、高血压和氧化应激等均可损害 EPCs。调节糖尿病患者的糖脂紊乱和氧化应激等状态可提升 EPCs 的数量,促进其功能的发挥。目前研究主要报道了降脂药、降糖药、抗氧化物质、肾素抑制剂、激素等药物和运动。

3.2.1 他汀类降脂药 经皮冠状动脉支架术后的糖尿病患者服用高剂量的阿伐他汀(80 mg/d),其 EPCs 的数量较服用中等剂量(20 mg/d)的患者更高^[30]。他汀类降脂药物能够通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 途径刺激 EPCs 增殖、迁移,从而提高 EPCs 的数量,增强其功能^[31]。

3.2.2 降糖药 二肽基肽酶-4 抑制剂类口服降糖药如西格列汀、维达列汀和沙格列汀等,不仅降低 2 型糖尿病患者血糖,还提升患者外周血 EPCs 的数量^[32],促进 EPCs 迁移^[33]。研究发现西格列汀能促进 2 型糖尿病小鼠 EPCs 的血管生成,并增加缺血下肢的血流灌注量^[34]。人体临床试验同样证明 2 型糖尿病合并冠状动脉疾病的患者服用沙格列汀后,其 EPCs 数量增加、迁移功能增强、SDF-1 α 受体表达升高、脉冲波增强指数和收缩压下降^[35]。其他降糖药如二甲双胍和胰岛素同样能对 EPCs 发挥积极作用。研究报道,服用二甲双胍可以促进从 1 型糖尿病患者外周血分离培养的 EPCs 形成细胞集落^[36],并改善 1 型糖尿病小鼠骨髓来源的 EPCs 的迁移和血管生成功能^[37]。持续泵入胰岛素可以降低 1 型糖尿病患者的血糖波动幅度,提高患者的 EPCs 数量^[38]。

3.2.3 抗氧化物质 氧化应激是导致糖尿病患者 EPCs 功能障碍的因素。研究发现使用抗氧化物质姜黄素繁育糖尿病小鼠 EPCs,可以增加小鼠 EPCs 的细胞集落数,增强小鼠 EPCs 的血管生成和迁移能力,提高抗氧化酶物质超氧化物歧化酶的活性和浓度;将经过姜黄素处理过的 EPCs 移植到糖尿病小鼠伤口,能够促进伤口愈合^[39]。番茄红素是一种抗氧化物质,能保护 EPCs 免受晚期糖基化终末期产物的损害。研究发现,10 $\mu\text{g/mL}$ 番茄红素能够促进 2 型糖尿病大鼠 EPCs 的增殖,减缓 EPCs 凋亡和自噬^[40]。另有研究发现,补充内源性抗氧化物质谷氨酰胺能够促进单侧下肢缺血的糖尿病模型小鼠表达 SDF-1 α 、VEGF 和 HIF-1 α 等 EPCs 活性因子^[41]。

3.2.4 其他保护 EPCs 的物质 与对照组的糖尿病小鼠相比,服用雌激素的糖尿病小鼠 EPCs 伤口处的 EPCs 数量更多,血管的密度更高^[42-43]。血管紧张素受体激动剂加快 EPCs 动员^[44]。阿利吉伦为肾素抑制剂,2 型糖尿病患者服用浓度为 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 或者 10 $\mu\text{mol/L}$ 的阿利吉伦后,EPCs 黏附、迁移和血管生成能力提升^[45]。

3.2.5 运动 运动是冠状动脉疾病、高血压、肥胖、代谢综合征和糖尿病等慢性代谢性疾病的基础治疗方式。适当的体育锻炼能减少氧化应激反应,提高 VEGF 的浓度,加强 EPCs 修复重建血管的功能。研究证实,运动可以有效促使慢性心力衰竭、心肌梗死、冠状动脉粥样硬化等慢性缺血疾病患者的 EPCs 动员、增殖、迁移、黏附和归巢,从而改善患者预后^[46-48]。但是目前运动是否能保护糖尿病患者的 EPCs 尚未可知。有

研究结果显示,入组时糖耐量受损患者和 2 型糖尿病患者的外周血 EPCs 数量分别比血糖正常志愿者的 EPCs 数量低 65%和 61%,经过有氧运动干预后,仅血糖正常志愿者的 EPCs 数量增加^[49]。另有研究报道,有氧运动或者抗阻运动均未能提高 1 型糖尿病患者外周血 EPCs 数量^[50]。与上述 2 项研究相反,有研究表明糖尿病患者在经过有氧运动后,其外周血 EPCs 数量上升^[51]。有研究发现,运动诱导肌肉因子鸢尾素产生,从而提高糖尿病小鼠外周 EPCs 数量,增强其增殖和迁移功能^[52]。有学者发现,有氧运动可以改善糖尿病前期患者 EPCs 的增殖和迁移功能,提高胰岛素敏感性,同时降低甘油三酯、肿瘤坏死因子- α 和 IL-6 的血浆浓度^[53]。另有研究显示,为期 4 周的对有氧运动干预能明显提升糖尿病前期合并冠状动脉疾病患者的 EPCs 数量,促进 EPCs 迁移和归巢^[54]。类似的研究也发现,短期有氧运动干预改善糖尿病前期合并心力衰竭患者的 EPCs 迁移功能^[55]。

由于抗阻运动能有效降低血糖、血脂和血压,因此其对糖尿病及血管并发症的治疗作用受到学者的重视。研究指出,抗阻运动较有氧运动更有效地提升循环干细胞如血管内皮干细胞和造血干细胞的数量^[56]。EPCs 作为血管内皮干细胞的一种,抗阻运动刺激 EPCs 从骨髓中动员,进入外周血循环,此过程伴随多种 EPCs 活性因子如 VEGF、SDF-1 α 、HIF-1 α 和促红细胞生成素的产生^[57-59]。由此可见,抗阻运动具有动员 EPCs 入血,从而促进血管新生的潜能。遗憾的是,目前尚未有研究证实抗阻运动能改善糖尿病状态下的 EPCs 功能状态。由于持续高血糖严重损害了 EPCs 的功能,使得 EPCs 耗竭,很难通过短时间的运动干预来恢复 EPCs 数量和功能。糖尿病前期对 EPCs 的损害较轻,因而对糖尿病前期患者或新诊断糖尿病患者尽早开始长期中高强度的有氧运动、抗阻运动或有氧联合抗阻运动干预,或许可以取得成效。

4 总结与展望

综上所述,EPCs 是防治糖尿病及其血管并发症的一种新手段。EPCs 移植治疗目前已经在动物实验水平证实有效,但缺乏大样本临床试验来验证 EPCs 移植治疗对糖尿病合并血管病变患者的有效性和安全性。此外,体外 EPCs 培养面临细胞鉴定和质量控制等困难。因此,在目前技术条件有限的情况下,刺激人体内源性 EPCs 的动员是一种可行的办法。适量饮酒、雌激素、他汀类药物、运动等均可刺激 EPCs 从骨髓动员、增殖、迁移并分化,改善糖尿病及其心血管病的预后。但是 EPCs 更广泛的意义还在逐步探索中,其细胞表型和调节路径还有待进一步研究,还需要大量的临床实验来拓宽和加深其临床价值。

参考文献

- [1] Ogurtsova K, Da RFJ, Huang Y, et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. Diabetes

- Res Clin Pract, 2017, 128:40–50.
- [2] Ansar S, Koska J, Reaven PD. Postprandial hyperlipidemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: focus on incretins[J]. Cardiovasc Diabetol, 2011, 10:61.
 - [3] 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.
 - [4] Luo Z, Wang G, Wang W, et al. Signalling pathways that regulate endothelial differentiation from stem cells[J]. Front Biosci(Landmark Ed), 2011, 16:472–485.
 - [5] Fadini GP, Avogaro A. Potential manipulation of endothelial progenitor cells in diabetes and its complications[J]. Diabetes Obes Metab, 2010, 12(7):570–583.
 - [6] Zhang M, Malik AB, Rehman J. Endothelial progenitor cells and vascular repair[J]. Curr Opin Hematol, 2014, 21(3):224–228.
 - [7] Murayama T, Tepper OM, Silver M, et al. Determination of bone marrow-derived endothelial progenitor cell significance in angiogenic growth factor-induced neovascularization *in vivo*[J]. Exp hematol, 2002, 30(8):967–972.
 - [8] Paolo GF, Douglas L, Stefanie D. Critical reevaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use[J]. Circ Res, 2012, 110(4):624–637.
 - [9] Fadini GP, Boscaro E, De Kreutzenberg S, et al. Time course and mechanisms of circulating progenitor cell reduction in the natural history of type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2010, 33(5):1097–1102.
 - [10] 杨波, 张钺, 潘明, 等. 2 型糖尿病患者外周血内皮祖细胞数量和功能的变化[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2008, 8(2):78–82.
 - [11] Jing L, Zhou LJ, Zhang FM, et al. Tenascin-x facilitates myocardial fibrosis and cardiac remodeling through transforming growth factor- β 1 and peroxisome proliferator-activated receptor γ in alcoholic cardiomyopathy[J]. Chin Med J(Engl), 2011, 124(3):390–395.
 - [12] McClung JA, Naseer N, Saleem M, et al. Circulating endothelial cells are elevated in patients with type 2 diabetes mellitus independently of HbA1c[J]. Diabetologia, 2005, 48(2):345–350.
 - [13] Rigato M, Bittante C, Albiero M, et al. Circulating progenitor cell count predicts microvascular outcomes in type 2 diabetic patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(7):2666–2672.
 - [14] Zhou B, Cao XC, Fang ZH, et al. Prevention of diabetic microangiopathy by prophylactic transplant of mobilized peripheral blood mononuclear cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 28(1):89–97.
 - [15] Altabas V. Diabetes, endothelial dysfunction, and vascular repair: what should a diabetologist keep his eye on?[J]. Int J Endocrinol, 2015, 2015:848272.
 - [16] 陈文群, 王燕国, 吴青, 等. 移植到裸鼠体内的糖尿病患者外周血内皮祖细胞再内皮化能力的观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(11):1021–1026.
 - [17] Zhang X, Lian W, Lou W, et al. Transcatheter Arterial Infusion of Autologous CD133[J]. Stem Cells Int, 2016, 2016:6925357.
 - [18] Tanaka R, Masuda H, Kato S, et al. Autologous G-CSF-mobilized peripheral blood CD34⁺ cell therapy for diabetic patients with chronic nonhealing ulcer[J]. Cell Transplant, 2014, 23(2):167–179.
 - [19] Schattelman G C, Hanlon H D, Jiao C, et al. Blood-derived angioblasts accelerate blood-flow restoration in diabetic mice[J]. J Clin Invest, 2000, 106(4):571–578.
 - [20] Geng J, Wang L, Qu M, et al. Endothelial progenitor cells transplantation attenuated blood-brain barrier damage after ischemia in diabetic mice via HIF-1 α [J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1):163.
 - [21] Gilbert RE, Yanling Z, Yuen DA. Cell therapy for diabetic nephropathy: is the future, now?[J]. Semin Nephrol, 2012, 32(5):486–493.
 - [22] Zhang Y, Yuen DA, Advani A, et al. Early-outgrowth bone marrow cells attenuate renal injury and dysfunction via an antioxidant effect in a mouse model of type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2012, 61(8):2114–2125.
 - [23] Kawamura M, Paulsen MJ, Goldstone AB, et al. Tissue-engineered smooth muscle cell and endothelial progenitor cell bi-level cell sheets prevent progression of cardiac dysfunction, microvascular dysfunction, and interstitial fibrosis in a rodent model of type 1 diabetes-induced cardiomyopathy[J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1):142.
 - [24] Yael P, Efrat AK, Michael B, et al. A novel potential therapy for vascular diseases: blood-derived stem/progenitor cells specifically activated by dendritic cells[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2014, 30(7):623–634.
 - [25] Xue L, Xie X, Lian W, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells overexpressing Nrf2 accelerate cutaneous wound healing by promoting vascularization in a diabetic foot ulcer rat model[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(4):29.
 - [26] Rica T, Haruchika M, Rie I, et al. Quality-control culture system restores diabetic endothelial progenitor cell vasculogenesis and accelerates wound closure[J]. Diabetes, 2013, 62(9):3207–3217.
 - [27] Tanaka R, Masuda H, Fujimura S, et al. Quality-quantity control culture enhances vasculogenesis and wound healing efficacy of human diabetic peripheral blood CD34⁺ cells[J]. Stem Cells Transl Med, 2018, 7(5):428–438.
 - [28] Bianconi V, Sahebkar A, Kovanen P, et al. Endothelial and cardiac progenitor cells for cardiovascular repair: a controversial paradigm in cell therapy[J]. Pharmacol Ther, 2018, 181:156–168.
 - [29] 陈丽, 王凤娇, 薛雅卓, 等. 颈动脉粥样硬化影响内皮祖细胞功能的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018(4).
 - [30] Briguori C, Quintavalle C, D'Alessio F, et al. Impact of statin therapy intensity on endothelial progenitor cells after percutaneous coronary intervention in diabetic patients. The REMEDY-EPC late study[J]. Int J Cardiol, 2017, 244:112–118.
 - [31] Cai DS, Zhou H, Liu WW, et al. Protective effects of bone marrow-derived endothelial progenitor cells and Houttuynia Cordata in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in Rats[J]. Cell Physiol Biochem, 2013, 32(6):1577–1586.
 - [32] Cas AD, Spigoni V, Cito M, et al. Vildagliptin, but not glibenclamide, increases circulating endothelial progenitor cell number: a 12-month randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1):27.
 - [33] Dore FJ, Domingues CC, Ahmadi N, et al. The synergistic effects of saxagliptin and metformin on CD34⁺ endothelial progenitor cells in early type 2 diabetes patients: a randomized clinical trial[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1):65.
 - [34] Dai X, Zeng J, Yan X, et al. Sitagliptin-mediated preservation of

- endothelial progenitor cell function via augmenting autophagy enhances ischaemic angiogenesis in diabetes[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(1): 89–100.
- [35] Dore F, Domingues C, Kundu N, et al. Saxagliptin improves arterial stiffness and endothelial progenitor cells(EPC, CD34⁺ Cells) in type 2 diabetes patients without macrovascular complications[J]. *Circulation*, 2017, 136(S1): 16177.
- [36] Ahmed FW, Glanville M, Narayanan K, et al. Metformin improves circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells in type 1 diabetes: MERIT study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1): 116.
- [37] Yu JW, Deng YP, Han X, et al. Metformin improves the angiogenic functions of endothelial progenitor cells via activating AMPK/eNOS pathway in diabetic mice[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1): 88.
- [38] Maiorino MI, Casciano O, Della Volpe E, et al. Reducing glucose variability with continuous subcutaneous insulin infusion increases endothelial progenitor cells in type 1 diabetes: an observational study[J]. *Endocrine*, 2016, 52(2): 244–252.
- [39] Kadam S, Kanitkar M, Dixit K, et al. Curcumin reverses diabetes-induced endothelial progenitor cell dysfunction by enhancing MnSOD expression and activity in vitro and in vivo[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(7): 1594–1607.
- [40] Zeng YC, Peng LS, Zou L, et al. Protective effect and mechanism of lycopene on endothelial progenitor cells(EPCs) from type 2 diabetes mellitus rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92: 86–94.
- [41] Su ST, Yeh CL, Hou YC, et al. Dietary glutamine supplementation enhances endothelial progenitor cell mobilization in streptozotocin-induced diabetic mice subjected to limb ischemia[J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 40: 86–94.
- [42] Ying Z, Regueiro MM, Runxia T, et al. The effect of estrogen on diabetic wound healing is mediated through increasing the function of various bone marrow-derived progenitor cells[J]. *J Vasc Surg*, 2018, 68(6S): 127–135.
- [43] Povsic TJ, Najjar SS, Kristi P, et al. EPC mobilization after erythropoietin treatment in acute ST-elevation myocardial infarction: the REVEAL EPC substudy[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2013, 36(4): 375–383.
- [44] Katsuhisa M, Nobuhisa H. The pleiotropic effects of ARB in vascular endothelial progenitor cells[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2011, 9(2): 153–157.
- [45] Chang TT, Wu TC, Huang PH, et al. Aliskiren directly improves endothelial progenitor cell function from Type II diabetic patients[J]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46(6): 544–554.
- [46] Sandri M, Viehmann M, Adams V, et al. Chronic heart failure and aging—effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: Results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging(LEICA) study[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23(4): 349–358.
- [47] Guo Y, Peng R, Liu Q, et al. Exercise training-induced different improvement profile of endothelial progenitor cells function in mice with or without myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 335–341.
- [48] Luk TH, Dai YL, Siu CW, et al. Effect of exercise training on vascular endothelial function in patients with stable coronary artery disease: a randomized controlled trial[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2012, 19(4): 830–839.
- [49] Lutz AH, Blumenthal JB, Landers-Ramos RQ, et al. Exercise-induced endothelial progenitor cell mobilization is attenuated in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes[J]. *J Appl Physiol*, 2016, 121(1): 36–41.
- [50] Wacławowski G, Umpierre D, Figueira FR, et al. Exercise on progenitor cells in healthy subjects and patients with type 1 diabetes[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2016, 48(2): 190–199.
- [51] Aoki A, Murata M, Asano T, et al. Prompt increases in retinol-binding protein 4 and endothelial progenitor cells during acute exercise load in diabetic subjects[J]. *Endocr J*, 2012, 59(12): 1085–1091.
- [52] Zhu G, Wang J, Song M, et al. Irisin increased the number and improved the function of endothelial progenitor cells in diabetes mellitus mice[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 68(1): 67–73.
- [53] Sen S, Islam A, Witkowski S. Changes in function and gene expression in endothelial progenitor cells(EPCs) leads to improvement in flow mediated dilatation and serum markers in patients with prediabetes following aerobic exercise[J]. *Diabetes*, 2014, 63: A188.
- [54] Hoellriegel R, Beck E, Woitek F, et al. Regular physical exercise training partially corrects metabolic alterations and improves peripheral endothelial function in pre-diabetic, adipose patients with coronary artery disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183: 685.
- [55] Beck EB, Hoellriegel R, Adams V, et al. Exercise training improves endothelial function and regenerative capacity in pre-diabetic, adipose patients with coronary heart disease[J]. *Circulation*, 2009, 120(S18): 435.
- [56] O’Kane BJ, Passarelli PJ, Lang M, et al. Effect of various modes of exercise on the mobilization of stem cells[J]. *FASEB J*, 2011, 25(S1): 1631.
- [57] Yoshizawa M, Maeda S, Choi Y, et al. Circulating endothelial progenitor cells in strength-trained men[J]. *FASEB J*, 2011, 25(S1): 1051–1056.
- [58] Ribeiro F, Monteiro MDC, Andrade C, et al. Abstract 15791: resistance exercise acutely increases the circulating number of endothelial progenitor cells[J]. *Circulation*, 2013, 128(S22): A15791.
- [59] Ribeiro F, Ribeiro IP, Gonçalves AC, et al. Effects of resistance exercise on endothelial progenitor cell mobilization in women[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17880.

(责任编辑:张辉洁)