

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.028

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.028>

内皮祖细胞与糖尿病血管再生障碍的研究进展

郭梓 综述 莫朝晖 审校

(中南大学湘雅三医院内分泌科, 长沙 410013)

[摘要] 糖尿病内皮功能障碍和新生血管受损, 与糖尿病心血管并发症发生密切相关。内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)是一类骨髓来源的细胞, 其在机体受损后的内皮化过程和血管修复中发挥重要作用, 不仅可以将自身整合到新形成的毛细血管中, 还可以旁分泌促血管生成因子发挥作用。糖尿病患者EPCs数目减少、功能受损与外周动脉粥样硬化之间联系紧密, 对糖尿病大血管病变的严重程度具有指示作用, 改善EPCs的功能可以促进糖尿病下肢缺血模型的血流恢复。因此, EPCs有望成为糖尿病大血管病变的治疗靶点。

[关键词] 糖尿病大血管病变; 内皮祖细胞; 内皮克隆形成细胞; 血管新生

Research progress of endothelial progenitor cells and impaired angiogenesis in diabetes

GUO Zi, MO Zhaohui

(Department of Endocrinology, The Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract Diabetic endothelial dysfunction and impaired angiogenesis are closely related to the occurrence of diabetic cardiovascular complications. Endothelial progenitor cells (EPCs) are bone marrow-derived cells that play an important role in endothelialization and vascular repair after injury. They can promote vascularization either by incorporation into nascent blood vessels or by the paracrine production of angiogenic factors. The decreased number and impaired function of diabetic EPCs are closely connected with peripheral atherosclerosis, indicating the severity of diabetic macroangiopathy. Blood flow recovery can be promoted by improving the function of EPCs in diabetic ischemia models. Thus, EPCs might be a potential therapeutic target for diabetic macroangiopathy.

Keywords diabetic macroangiopathy; endothelial progenitor cells; endothelial colony forming cells; angiogenesis

糖尿病血管病变的特点是发病率高、发展早和进展快。内皮功能受损和血管修复障碍是其发生发展的重要环节。内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)是表达造血干细胞和内皮细

胞(endothelial cells, ECs)表面抗原的骨髓源性祖细胞的亚型^[1]。EPCs参与成人新生血管的形成和血管完整性的维持, 并在机体受损后的内皮化过程和血管修复中发挥重要作用^[2]。糖尿病患者循环

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-23

通信作者 (Corresponding author): 莫朝晖, Email: easd04mzh@126.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81670769)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81670769).

EPCs数量减少和功能受损^[3],与糖尿病血管并发症及再生障碍关系密切。

1 EPCs 在内皮修复和血管新生中作用

有效的内皮修复和新生血管的发育需要血管生成和血管形成的双重作用,新生血管形成有2个细胞来源^[4],一是来源于完全分化的ECs的增殖和迁移,该过程被称为血管生成;另一个则来源于循环中EPCs归巢到内皮受损的部位,并整合成初期的内皮,这一过程被称为血管形成。

外周血来源的EPCs有2种类型:早期EPCs呈纺锤状,以CD34和CD45的表达为特征,长期体外培养的增殖潜能有限,又被称为循环成血管细胞(circulating angiogenic cells, CACs);晚期EPCs表现为鹅卵石样形态,不表达CD14或CD45,具有高度增殖能力、促进克隆形成和在体内通过形成灌注血管来促进血管新生,又被称为外生内皮细胞(outgrowth endothelial cells, OECs)或内皮克隆形成细胞(endothelial colony forming cells, ECFCs)^[5-6]。ECFCs可存在于血液循环和血管壁中,并且在脐带血中含量较高^[7]。虽然目前有多种细胞类型均被报道可以参与到血管生成过程中,但仅有ECFCs具有强大的固有促血管形成能力,同时也可以促进血管修复和从头合成新生血管^[7-8]。当ECFCs与细胞外基质结合后,细胞质中黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)等结构域可以介导整合素募集多种信号因子和调控相关蛋白来启动信号转导,FAK在整合素信号和细胞迁移、组织侵袭中起关键作用^[9]。ECFCs增殖和分化为成熟ECs,并且和支持细胞一起整合到血管的三维结构中。ECFCs募集到新生血管生成的部位涉及到ECFCs迁移、黏附到活化的内皮和直接与细胞外基质的结合反应。

研究^[1]表明:EPCs参与维持健康的心血管系统,其不仅可以自身整合到新形成的毛细血管,还可以旁分泌促血管生成的生长因子。EPCs来源的外泌体在大鼠颈动脉内皮损伤后早期可促进再内皮化,在体外实验可增强内皮细胞的增殖和迁移能力^[10]。EPCs在新生血管的生长部位也发挥重要作用,参与缺血组织的代偿性血管生成。形成侧支循环的能力对血管闭塞性疾病的应答非常关键,因为这决定了残余缺血的严重程度,以及是否会出现动脉粥样硬化的临床表现。Green等^[11]从成人大隐静脉(great saphenous vein, GSV)内皮中分离出ECFCs,发现GSV来源的ECFCs合并乙酰化的低密度脂蛋白可于24 h后在Matrigel上形

成小管,并具有与脐带血来源ECFCs相当的增殖能力和促血管形成功能。这一研究结果证明成人内皮中存在常住祖细胞,这些祖细胞可能在血管的稳态维持和修复中发挥重要的作用,并且可能成为促血管新生中细胞治疗的自体移植细胞的潜在来源。

2 EPCs 与糖尿病大血管并发症

由于内皮损伤被认为是动脉粥样硬化斑块形成的起始步骤,因此EPCs功能受损和数目减少可能与动脉粥样硬化有因果关系。研究^[12]显示:高血糖可导致EPCs的功能受损,糖尿病患者循环中EPCs数目减少、功能减退。糖尿病小鼠在应激情况下EPCs的归巢能力均明显受损,循环中EPCs的数量也显著下降^[13]。Fadini等^[14]研究发现:EPCs的功能和数量与2型糖尿病患者外周动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD)的严重性相关,合并有PAD的糖尿病患者较无PAD的糖尿病患者循环中EPCs数目下降53%,且促克隆形成和黏附能力显著受损,EPCs的数量与颈动脉狭窄程度和下肢跛行的分期呈负相关。输注外源性EPCs具有改善内皮功能的潜力并降低临床不良事件发生的风险,也能促进局部缺血的恢复。此外,研究^[15]发现:糖尿病和心血管疾病患者的样本中很难或者完全不能培养出晚期EPCs。妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)患者的胎儿ECFCs功能受损和数量减少,出生后易患包括高血压在内的心血管疾病^[16]。冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)患者和合并有CAD风险因素(抽烟、糖尿病、家族史和高血压)的患者较健康志愿者EPCs的数量显著下降,且CAD患者来源的EPCs迁移应答能力减弱,该减弱程度与风险因素的数量呈反比^[17]。研究者提出外周循环EPCs的数量和功能是心血管疾病的重要生物学标志,可以预测症状性PAD的流行范围和严重程度^[18]。

3 糖尿病 EPCs 功能受损的机制

糖尿病患者EPCs的动员、迁移和归巢能力均受损。研究^[19]表明:年龄、糖化血红蛋白、低密度脂蛋白胆固醇、收缩压、体重指数和病史是糖尿病患者循环EPCs数目减少的独立危险因素,且这些因素与糖尿病患者血管新生受损、修复功能减退和EPCs活性下降均相关。其机制涉及一氧化氮(nitric oxide, NO)生物有效性降低、细胞内信号

通路影响, 以及炎症、脂肪因子、活性氧(reactive oxygen species, ROS)以及胰岛素和胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)的直接作用等^[20-22]。NO生物利用度和磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)信号通路在骨髓EPCs动员中起关键作用, 高糖及胰岛素抵抗可抑制NO的作用, 从而导致EPCs从骨髓迁移出来和归巢到血管或者组织的作用受损、细胞凋亡增加、EPCs功能减退^[22-23]。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)在高糖环境下可触发ECFCs的凋亡, 通过上调p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和下调AKT/PI3K来损伤ECFCs的促血管生成能力^[24-25]。由于EPCs黏附到受损的血管组织需要依赖于局部产生的趋化因子和基质细胞衍生因子受体4(CXC chemokine receptor 4, CXCR4), 高血糖可导致作用于CXCR4的基质细胞来源因子1 α (stromal cell-derived factor 1 α , SDF-1 α)表达降低, 同时EPCs表达的CXCR4也减少, 因此SDF-1 α 和CXCR4的减少均可以抑制EPCs从循环归巢到受损组织^[26]。

据研究^[27]报道: 糖尿病EPCs的糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthetase kinase 3 β , GSK3 β)活性和磷酸化 β -连环蛋白(β -catenin)水平升高, GSK3 β 活性增加导致EPCs衰老加速, 而GSK3 β 的小分子拮抗剂可以逆转该效应, 并改善血管受损后的细胞治疗的疗效。Sukmawati等^[28]发现糖尿病骨髓来源的EPCs中Notch通路表达增加, 伴随着EPCs的集落形成单位(colony forming unit, CFU)数目减少, EPCs分化能力下降和循环中EPCs的数量减少, 迁移的细胞数目和VEGF的表达均较对照组明显减少。当使用 γ -分泌酶抑制剂(γ -secretase inhibitor, GSI)来抑制Notch通路后可以恢复糖尿病EPCs的促血管形成能力, 故推测Notch信号通路可能成为修复糖尿病EPCs功能受损的靶点。此外, 对GDM患者的脐血ECFCs全基因组的芯片分析发现转胶蛋白(transgelin, TAGLN)上调。TAGLN可损伤细胞骨架重新排列导致细胞迁移能力减弱, 从而减少血管网络的形成^[16]。血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)-沉默信息调控因子1(silent information regulator 1, SIRT1)通路可能介导2型糖尿病患者中CD34⁺ KDR⁺的细胞数目减少可能发挥作用^[29]。糖尿病患者血清中维生素D水平和循环中EPCs数量呈负相关^[30]。Hammer等^[31]研究发现: 糖尿病患者来源EPCs在经体外补充维生素D后可以改善EPCs形成克隆的能力和细胞活力, 并能改善

GDM的胎儿ECFCs的功能。但是需要进一步研究来找到维生素D发挥以上效应的具体机制。

此外, 微小RNA(microRNAs, miRNAs)等表观遗传学调控机制在糖尿病EPCs受损中也发挥重要作用, 如糖尿病的循环微泡(circulating microvesicles, cMVs)和EPCs来源的微泡所携带的miR-126水平减少可能是导致糖尿病患者EPCs数量下降和功能减退的原因之一^[32]。Li等^[33]研究发现: 高糖和糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)可增加EPCs中白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6), TNF- α 和ROS表达和减少miR-126表达, 而miR-126可以负向调控IL-6, TNF- α 和ROS; 并证明高糖和AGEs通过抑制PI3K/Akt通路降低EPCs中miR-126的表达, 提示恢复miR-126表达可能在一定程度上保护EPCs免受高糖和AGEs引起的功能障碍。Wang等^[34]报道: miR-27b可通过抑制血小板反应蛋白-1(thrombospondin-1, TSP-1)、脑信号蛋白6A表达和p66shc依赖性线粒体氧化应激来改善骨髓来源的促血管生成细胞(bone marrow-derived angiogenic cell, BMAC)受损的促血管生成能力, 并能增加BMAC在2型糖尿病小鼠创面愈合中的作用。另有研究^[35]发现: miR-27b通过抑制p53和降低线粒体中Bax/Bcl-2比值, 至少能在一定程度上阻止2型糖尿病小鼠的EPCs凋亡, 提示促血管生成的miR-27b可以抑制2型糖尿病的骨髓来源的祖细胞凋亡。据文献^[36]报道: 糖尿病EPCs中miR-31表达显著升高, 并导致高糖状态下EPCs增殖受到明显抑制, 而miR-31的靶点Satb2过表达后可缓解健康志愿者和糖尿病患者miR-31诱导的EPCs迁移和集落形成能力降低和凋亡增加, 结果表明miR-31的上调可能通过靶向作用于Satb2而导致糖尿病内皮功能障碍。Irhimeh等^[37]首次预测和揭示了糖尿病早期阶段中骨髓来源的Lin⁻/VEGF-R2⁺ EPCs特有的组合调控相互作用和基因改变, 比如PPARG信号通路和Foxo1&4-mic139-5p-Gata1-Pou3f1轴在Lin⁻/VEGF-R2⁺ EPCs的增殖分化和胰岛素信号通路中的作用; Pik3c2a-Ptf1a-Foxo4-Ahr轴在糖尿病早期发作和血管修复中的作用; P66shc-Akt-Foxo通路在糖尿病相关氧化应激和EPCs功能障碍中的作用, 可能为Lin⁺/VEGF-R2⁺ EPCs的动员和糖尿病视网膜病变、肾病、心血管疾病等糖尿病血管并发症的治疗带来新的策略。Gao等^[38]研究发现: 组蛋白去乙酰化酶2(histone deacetylase 2, HDAC2)在糖尿病足溃疡患者和高糖诱导的EPCs中表达升高, 并提示HDAC2抑制

剂可防止高糖EPCs的细胞增殖和小管形成能力受损, 以及阻止炎症和ROS产生。

4 EPCs与糖尿病血管再生障碍治疗

因为糖尿病动脉硬化的广泛性和多节段性, 目前运用血管扩张剂、溶栓药、支架植入及球囊扩张术等手段难以阻止血管病变的发展。PAD是糖尿病慢性足溃疡难愈乃至截肢主要原因, 近年来临床试验表明自体回输体外扩增的EPCs可以改善下肢缺血和急性心肌梗死后微循环的再生。非愈合的慢性伤口在糖尿病患者中治疗困难, 而负压伤口治疗(negative pressure wound therapy, NPWT)已被用来治疗难治顽固性慢性伤口。NPWT治疗过程中EPCs的全身性动员可能是糖尿病患者足部感染或皮肤缺陷的顽固性伤口愈合的一种机制, 即促进形成含有大量小血管的肉芽组织^[39]。EPCs移植和p38丝裂原活化蛋白激酶抑制剂RWJ注射的结合疗法可促进糖尿病性卒中的康复, 机制可能是促血管生成因子和神经营养因子水平增加^[40]。在糖尿病患者中高糖可以导致低氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的不稳定和活性受抑制, 使用不同途径增加糖尿病HIF-1 α 的表达可以促进血管新生、EPCs募集和肉芽组织形成, 因而改善糖尿病模型的创面愈合情况^[41]。

血管形成过程涉及到ECFCs在SDF-1等趋化因子梯度应激时从骨髓迁移到血液循环中, 并黏附到内皮和/或细胞外基质蛋白。目前以ECFCs为基础的治疗方案仍有一些限制, 包括能够移植到体内的细胞比例较低; 从血液中获得细胞扩增到足够的数目所需要的时间较长; 心血管疾病的风险因素可能会导致血液循环中的ECFCs功能受损。因此, 找到能够支持ECFCs功能活性的关键通路对于改善以细胞疗法为基础的促血管再生治疗疗效至关重要。Schwarz等^[42]研究表明: ECFCs和间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSCs)具有类似的促进缺血事件后的血管再生能力, 并且使用2种细胞的二联疗法可以进一步增强促血管再生的效应。Poitevin等^[43]将预先接受MSCs处理的条件培养基的ECFCs, 注射到下肢缺血的小鼠体内后发现: 小鼠表现出显著增强的促血管再生的能力, 且鞘氨醇激酶1(sphingosine kinase, SphK1)的表达和活性在接受刺激后的ECFCs中明显升高, 而ECFCs中的SphK1/1-磷酸鞘氨醇(sphingosine 1-phosphatase, S1P)通路则是增强其血管再生能力

和ECFCs在体内的促血管再生潜能的重要靶点。酸预处理后的ECFCs的生存活性显著增加, 其增殖和促血管生成能力增强, 显著改善缺血下肢的血管再生和减少缺血相关炎症和组织损伤, 可保护ECFCs免受谷氨酸钠尿酸盐晶体、组蛋白和TNF- α 或同时存在高血糖时对细胞生物活性的损害, 其机制是通过抑制p38 MAPK和活化AKT/PI3K来改善ECFCs的功能^[44]。

研究^[45]表明: 在动物模型中使用表观遗传学药物干预可以改善ECFCs的促血管新生能力。Fraineau等^[46]发现: ECFCs的促血管新生的关键信号通路被二价组蛋白H3赖氨酸27三甲基化/组蛋白H3赖氨酸4三甲基化(histone H3 lysine 27 trimethylation/histone H3 lysine 4 trimethylation, H3K27me3/H3K4me3)的表观遗传标志抑制活性, 从而降低了细胞的再生潜力。该研究在体外实验证明表观遗传学药物可以将这种二价形式向转录活跃的H3K4me3的状态转变, 引起多个促血管新生的信号通路同时被激活(VEGFR, CXCR4, WNT, NOTCH, SHH)。而这反过来可以改善ECFCs在体内和体外形成血管网络结构的能力, 并且在下肢缺血模型中将药物处理后的ECFCs移植到体内可以加快血流灌注恢复的速度。

CD34⁺细胞由EPCs中富集有内皮细胞和造血祖细胞的部分组成, 其功能强大和再生效率高^[47]。G-CSF动员PB-CD34⁺细胞治疗对未愈合的糖尿病足溃疡患者是安全可行的, 而且移植的CD34/KDR双阳性细胞总数越多, 伤口愈合速度越快^[48]。然而, 由于糖尿病患者EPCs的数量和功能均严重受损, 自体EPCs治疗糖尿病的疗效非常有限。Tanaka等^[49]证明: 质量-数量培养(quality-quantity culture, QQc)系统可以恢复糖尿病小鼠EPCs的血管生成和促伤口愈合能力, 该研究将糖尿病患者外周血纯化后的CD34⁺细胞进行QQc处理后可明显促进糖尿病小鼠创面愈合、再上皮化和血管生成, 其机制是糖尿病患者CD34⁺细胞分化能力增强、血管直接发生、促血管生成因子和创面愈合的基因表达增强。因此, QQc可显著改善人PB-CD34⁺细胞在糖尿病创面中的治疗效果, 克服糖尿病患者自身细胞治疗的固有局限性; 且QQc不仅可用于创面治疗, 也可用于其他缺血性疾病的治疗。也有研究^[50]报道ATP结合盒转运子G1(ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1)表达上调可通过Lyn/Akt/eNOS通路增加EPCs的迁移、血管形成、分化和再内皮化能力, 改善了糖尿病小鼠血管损伤后的修复功能。

5 结语

糖尿病EPCs的数目减少和活性降低与外周动脉粥样硬化之间的联系紧密, CD34⁺KDR⁺ EPCs计数可能是心血管疾病的生物学标志物, EPCs的数目减少和活性降低也提示内源性修复机制的疲乏, 导致疾病恶化加速。EPCs在体外暴露于控制好的剪切应力时, 其增殖、抗凋亡、迁移、抗血栓形成的能力, 生物活性物质的产生、血管形成和内皮标志物的表达均会被影响^[51]。补充维生素D对于2型糖尿病患者EPCs和GDM的胎儿EPCs功能的改善均已被证实, 但具体机制仍不清楚。目前大量研究均证明改善EPCs的功能可以促进糖尿病动物下肢缺血模型的血流恢复。因此EPCs的生物学功能活性的改善很可能成为治疗糖尿病大血管病变的新型靶点。

参考文献

- Pyšná A, Bém R, Němcová A, et al. Endothelial progenitor cells biology in diabetes mellitus and peripheral arterial disease and their therapeutic potential[J]. *Stem Cell Rev*, 2018, [Epub ahead of print].
- Takamiya M, Okigaki M, Jin D, et al. Granulocyte colony-stimulating factor-mobilized circulating c-Kit+/Flk-1+ progenitor cells regenerate endothelium and inhibit neointimal hyperplasia after vascular injury[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(4): 751-757.
- Lev EI, Singer J, Leshem-Lev D, et al. Effect of intensive glycaemic control on endothelial progenitor cells in patients with long-standing uncontrolled type 2 diabetes[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2014, 21(9): 1153-1162.
- Mantovani A, Allavena P. The interaction of anticancer therapies with tumor-associated macrophages[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(4): 435-445.
- Yoder MC, Mead LE, Prater D, et al. Redefining endothelial progenitor cells via clonal analysis and hematopoietic stem/progenitor cell principals[J]. *Blood*, 2007, 109(5): 1801-1809.
- Chopra H, Hung MK, Kwong DL, et al. Insights into endothelial progenitor cells: origin, classification, potentials, and prospects[J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 9847015.
- Banno K, Yoder MC. Tissue regeneration using endothelial colony-forming cells: promising cells for vascular repair[J]. *Pediatr Res*, 2018, 83(1/2): 283-290.
- Tasev D, Koolwijk P, Van Hinsbergh VW. Therapeutic potential of human-derived endothelial colony-forming cells in animal models[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2016, 22(5): 371-382.
- Mierke CT. The role of focal adhesion kinase in the regulation of cellular mechanical properties[J]. *Phys Biol*, 2013, 10(6): 065005.
- Li X, Chen C, Wei L, et al. Exosomes derived from endothelial progenitor cells attenuate vascular repair and accelerate reendothelialization by enhancing endothelial function[J]. *Cytotherapy*, 2016, 18(2): 253-262.
- Green L, Ofstein RH, Rapp B, et al. Adult venous endothelium is a niche for highly proliferative and vasculogenic endothelial colony-forming cells[J]. *J Vasc Surg*, 2017, 66(6): 1854-1863.
- Kang H, Ma X, Liu J, et al. High glucose-induced endothelial progenitor cell dysfunction[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2017, 14(5): 381-394.
- Gallagher KA, Liu ZJ, Xiao M, et al. Diabetic impairments in NO-mediated endothelial progenitor cell mobilization and homing are reversed by hyperoxia and SDF-1 alpha[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(5): 1249-1259.
- Fadini GP, Sartore S, Albiero M, et al. Number and function of endothelial progenitor cells as a marker of severity for diabetic vasculopathy[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(9): 2140-2146.
- Lai WH, Ho JC, Chan YC, et al. Attenuation of hind-limb ischemia in mice with endothelial-like cells derived from different sources of human stem cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57876.
- Varberg KM, Garretson RO, Blue EK, et al. Transgelin induces dysfunction of fetal endothelial colony-forming cells from gestational diabetic pregnancies[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 315(4): C502-C515.
- King TF, Mcdermott JH. Endothelial progenitor cells and cardiovascular disease[J]. *J Stem Cells*, 2014, 9(2): 93-106.
- Bitterli L, Afan S, Buhler S, et al. Endothelial progenitor cells as a biological marker of peripheral artery disease[J]. *Vasc Med*, 2016, 21(1): 3-11.
- Liao YF, Feng Y, Chen LL, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes and arterial diseases characterized by endothelial function and endothelial progenitor cell[J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(2): 214-218.
- Avogaro A, Albiero M, Menegazzo L, et al. Endothelial dysfunction in diabetes: the role of reparatory mechanisms[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(Suppl 2): S285-S290.
- Egan CG, Lavery R, Caporali F, et al. Generalised reduction of putative endothelial progenitors and CXCR4-positive peripheral blood cells in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(7): 1296-1305.
- Fadini GP, Sartore S, Agostini C, et al. Significance of endothelial progenitor cells in subjects with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(5): 1305-1313.
- Sorrentino SA, Bahlmann FH, Besler C, et al. Oxidant stress impairs in vivo reendothelialization capacity of endothelial progenitor cells from patients with type 2 diabetes mellitus: restoration by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone[J].

- Circulation, 2007, 116(2): 163-173.
24. Seeger FH, Haendeler J, Walter DH, et al. p38 mitogen-activated protein kinase downregulates endothelial progenitor cells[J]. Circulation, 2005, 111(9): 1184-1191.
 25. Xiao M, Men LN, Xu MG, et al. Berberine protects endothelial progenitor cell from damage of TNF-alpha via the PI3K/AKT/eNOS signaling pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 743: 11-16.
 26. Youn SW, Lee SW, Lee J, et al. COMP-Ang1 stimulates HIF-1alpha-mediated SDF-1 overexpression and recovers ischemic injury through BM-derived progenitor cell recruitment[J]. Blood, 2011, 117(16): 4376-4386.
 27. Hibbert B, Lavoie JR, Ma X, et al. Glycogen synthase kinase-3beta inhibition augments diabetic endothelial progenitor cell abundance and functionality via cathepsin B: a novel therapeutic opportunity for arterial repair[J]. Diabetes, 2014, 63(4): 1410-1421.
 28. Sukmawati D, Tanaka R, Ito-Hirano R, et al. The role of Notch signaling in diabetic endothelial progenitor cells dysfunction[J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(1): 12-20.
 29. Balestrieri ML, Servillo L, Esposito A, et al. Poor glycaemic control in type 2 diabetes patients reduces endothelial progenitor cell number by influencing SIRT1 signalling via platelet-activating factor receptor activation[J]. Diabetologia, 2013, 56(1): 162-172.
 30. Yiu YF, Chan YH, Yiu KH, et al. Vitamin D deficiency is associated with depletion of circulating endothelial progenitor cells and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(5): E830-E835.
 31. Hammer Y, Soudry A, Levi A, et al. Effect of vitamin D on endothelial progenitor cells function[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0178057.
 32. Wu K, Yang Y, Zhong Y, et al. The effects of microvesicles on endothelial progenitor cells are compromised in type 2 diabetic patients via downregulation of the miR-126/VEGFR2 pathway[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2016, 310(10): E828-E837.
 33. Li Y, Zhou Q, Pei C, et al. Hyperglycemia and advanced glycation end products regulate mir-126 expression in endothelial progenitor cells[J]. J Vasc Res, 2016, 53(1/2): 94-104.
 34. Wang JM, Tao J, Chen DD, et al. MicroRNA miR-27b rescues bone marrow-derived angiogenic cell function and accelerates wound healing in type 2 diabetes mellitus[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(1): 99-109.
 35. Li H, Liu J, Wang Y, et al. MiR-27b augments bone marrow progenitor cell survival via suppressing the mitochondrial apoptotic pathway in Type 2 diabetes[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2017, 313(4): E391-E401.
 36. Lian W, Hu X, Shi R, et al. MiR-31 regulates the function of diabetic endothelial progenitor cells by targeting Satb2[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2018, 50(4): 336-344.
 37. Irhimeh MR, Hamed M, Barthelmes D, et al. Identification of novel diabetes impaired miRNA-transcription factor co-regulatory networks in bone marrow-derived Lin⁻/VEGF-R2⁺ endothelial progenitor cells[J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0200194.
 38. Gao J, Wang Y, Li W, et al. Loss of histone deacetylase 2 inhibits oxidative stress induced by high glucose via the HO-1/SIRT1 pathway in endothelial progenitor cells[J]. Gene, 2018, 678: 1-7.
 39. Seo SG, Yeo JH, Kim JH, et al. Negative-pressure wound therapy induces endothelial progenitor cell mobilization in diabetic patients with foot infection or skin defects[J]. Exp Mol Med, 2013, 45: e62.
 40. Bai YY, Wang L, Chang D, et al. Synergistic effects of transplanted endothelial progenitor cells and RWJ 67657 in diabetic ischemic stroke models[J]. Stroke, 2015, 46(7): 1938-1946.
 41. Catrina SB, Zheng X. Disturbed hypoxic responses as a pathogenic mechanism of diabetic foot ulcers[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32(Suppl 1): 179-185.
 42. Schwarz TM, Leicht SF, Radic T, et al. Vascular incorporation of endothelial colony-forming cells is essential for functional recovery of murine ischemic tissue following cell therapy[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(2): e13-e21.
 43. Poitevin S, Cussac D, Leroyer AS, et al. Sphingosine kinase 1 expressed by endothelial colony-forming cells has a critical role in their revascularization activity[J]. Cardiovasc Res, 2014, 103(1): 121-130.
 44. Mena HA, Lokajczyk A, Dizier B, et al. Acidic preconditioning improves the proangiogenic responses of endothelial colony forming cells[J]. Angiogenesis, 2014, 17(4): 867-879.
 45. Fraineau S, Pali CG, Allan DS, et al. Epigenetic regulation of endothelial-cell-mediated vascular repair[J]. FEBS J, 2015, 282(9): 1605-1629.
 46. Fraineau S, Pali CG, Mcneill B, et al. Epigenetic activation of pro-angiogenic signaling pathways in human endothelial progenitors increases vasculogenesis[J]. Stem Cell Reports, 2017, 9(5): 1573-1587.
 47. El-Badawy A, El-Badri N. Clinical efficacy of stem cell therapy for diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0151938.
 48. 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.
 49. 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.

50. 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.
51. Ohi S, Yamamoto K, Ando J. Effects of shear stress on endothelial progenitor cells[J]. J Biomed Nanotechnol, 2014, 10(10): 2586-2597.

本文引用: 郭梓, 莫朝晖. 内皮祖细胞与糖尿病血管再生障碍的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(7): 1548-1554. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.028

Cite this article as: GUO Zi, MO Zhaohui. Research progress of endothelial progenitor cells and impaired angiogenesis in diabetes[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(7): 1548-1554. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.028