

# 内皮祖细胞与氧化应激研究进展☆

陈树春, 宋光耀

## Research progress of endothelial progenitor cells and oxidative stress

Chen Shu-chun, Song Guang-yao

### Abstract

**BACKGROUND:** Endothelial progenitor cells (EPCs), known as the precursor cells of mature endothelial cells, is a type of stem/progenitor cells in peripheral blood. Recently, the relationship of EPCs to oxidative stress has become a hotspot in research area.

**OBJECTIVE:** To review the new publications on the relationship between EPCs and oxidative stress.

**METHODS:** The articles on EPCs and oxidative stress were searched through CNKI and Pubmed database published from January 1997 to May 2010. The key words were "endothelial progenitor cells, oxidative stress" that were searched in titles and abstracts. The articles concerning endothelial progenitor cells and oxidative stress were selected. In the same field, articles published recently or in authoritative journals were selected. A total of 212 articles were selected through the first search, and finally 34 papers were reviewed by the inclusion criterion.

**RESULTS AND CONCLUSION:** EPCs were closely associated with oxidative stress. The anti-oxidative stress capability of EPCs was better than that in mature endothelial cells. However, with the chronic oxidative stress, the apoptosis is promoted by the decreased expression of antioxidantase and increased expression of oxidase, which impairs the function and decreases the quantities of EPCs. Therefore, oxidative stress is one of factors leading to the changes in the quantity and function of EPCs. The intervention of statins, angiotensin converting enzyme inhibitor/receptor antagonist and peroxisome activator may release the oxidative stress in EPCs and protect the function of EPCs.

Chen SC, Song GY. Research progress of endothelial progenitor cells and oxidative stress. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(6): 1119-1122. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

### 摘要

**背景:** 内皮祖细胞是外周血中存在的一种干/祖细胞, 是成熟内皮细胞的前体细胞, 其与氧化应激的关系越来越受到人们的关注, 而且国内外研究正日趋增多。

**目的:** 对国内外内皮祖细胞与氧化应激关系的现状及新进展作一综述。

**方法:** 应用计算机检索 CNKI 和 Pubmed 数据库中 1997-01/2010-05 关于内皮祖细胞与氧化应激的文章, 在标题和摘要中以“内皮祖细胞, 氧化应激”或“endothelial progenitor cells, oxidative stress”为检索词进行检索。选择文章内容与内皮祖细胞与氧化应激有关者, 同一领域文献则选择近期发表或发表在权威杂志文章。初检得到 212 篇文献, 最终选择有代表性的 34 篇文献进行综述。

**结果与结论:** 内皮祖细胞与氧化应激关系密切, 虽然内皮祖细胞具有比成熟内皮细胞更强的抗氧化能力, 但在长期氧化应激存在的情况下, 氧化应激通过减弱其抗氧化酶的表达, 增加氧化酶的表达而促进内皮祖细胞的凋亡而影响其功能及数量, 故氧化应激是导致内皮祖细胞数量改变及功能受损的影响因素之一, 而通过他汀类药物、血管紧张素转换酶抑制剂/受体拮抗剂及过氧化物酶体激动剂的干预可改善内皮祖细胞的氧化应激状态, 保护其功能。

**关键词:** 氧化应激; 内皮祖细胞; 谷胱甘肽过氧化物酶; 血红素加氧酶 1; 超氧化物歧化酶

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.06.038

陈树春, 宋光耀. 内皮祖细胞与氧化应激研究进展[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(6):1119-1122. [http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

## 0 引言

内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)是 Asahara 等<sup>[1]</sup>于 1997 年在外周血中发现的一种干/祖细胞, 是成熟内皮细胞的前体细胞, 它具有增殖、迁移、分化成成熟内皮细胞和聚集成新生血管的作用。循环中 EPCs 水平可作为评估内皮功能和预测心血管疾病的指标。研究报道, EPCs 水平降低可独立预测动脉粥样硬化的病程和预测冠状动脉粥样硬化性

心脏病(冠心病)患者的不良预后<sup>[2]</sup>。而且, 在排除了其他影响因素, EPCs 减少可使患心血管病的概率增加 4 倍<sup>[3]</sup>。另外, EPCs 集落形成能力和衡量冠心病严重程度之间独立相关<sup>[4]</sup>, EPCs 集落形成每增加 10 单位, 冠心病减少 20%。EPCs 数量和功能的缺乏与再梗率、缺血后新生血管形成密切相关<sup>[5]</sup>。这些数据表明 EPCs 的数量减少可能是心血管疾病的标志物。肥胖、高血压、高血糖、脂代谢紊乱等代谢综合征患者存在 EPCs 功能受损<sup>[6]</sup>。氧化应激是导致 EPCs 数量改变及功能受损的影响因素之一<sup>[7]</sup>。现就内皮祖

First Department of Endocrinology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Chen Shu-chun☆, Doctor, Chief physician, Professor, Master's supervisor, First Department of Endocrinology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China guang6701@sina.com

Correspondence to: Song Guang-yao, Doctoral supervisor, Professor, First Department of Endocrinology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Received: 2010-09-27  
Accepted: 2010-11-16

河北省人民医院内分泌科, 河北省石家庄市 050051

陈树春☆, 女, 1967 年生, 河北省涿州市人, 汉族, 2010 年河北医科大学毕业, 博士, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 主要从事糖尿病肾病血管并发症的研究。 guang6701@sina.com

通讯作者: 宋光耀, 博士生导师, 教授, 河北省人民医院内分泌科, 河北省石家庄市 050051

中图分类号: R318  
文献标识码: B  
文章编号: 1673-8225 (2011)06-01119-04

收稿日期: 2010-09-27  
修回日期: 2010-11-16  
(20100927010/M·Q)

细胞与氧化应激关系的研究现状及新进展作一综述。

## 1 资料和方法

**1.1 资料来源** 由第一作者应用计算机检索 CNKI 数据库(<http://dlib.cnki.net/kns50/>); Pubmed 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>)相关文献。检索时间范围: 1997-01/2010-05。中文检索词为“内皮祖细胞, 氧化应激, 谷胱甘肽过氧化物酶, 血红素加氧酶 1、超氧化物歧化酶”; 英文检索词为“endothelial progenitor cells, oxidative stress, glutathion peroxidase, erythrocyte, haem oxygenase”。共检索到文献 212 篇。

### 1.2 入选标准

纳入标准: ①具有原创性, 论点论据可靠的文章。②针对性强, 相关度高的文献。③对同一领域的文献选择近期发表或权威杂志的文献。

排除标准: 较陈旧的理论观点以及一些重复性研究。

**1.3 质量评估** 文献筛选和质量评价由第一作者独立进行并核对。计算机初检得到 212 篇文献, 包括中文 20 篇, 英文 192 篇。阅读标题和摘要进行初筛, 排除与研究目的不符和重复性文章; 查阅全文, 判断与纳入标准一致的文章, 最后选择 34 篇符合标准的文献进行归纳总结。

## 2 结果

**2.1 纳入文献基本情况** 纳入的 34 篇文献中, 文献[1-7]分别介绍内皮祖细胞和氧化应激以及它们的相关性; 文献[8-12]探讨 EPCs 对氧化应激的反应以及其机制; 文献[13-22]主要探讨 EPCs 的各种抗氧化酶在氧化应激状态下的改变; 文献[23-34]主要探讨各种干预措施对 EPCs 功能的影响。

### 2.2 结果描述

**2.2.1 EPCs 对氧化应激的反应** 活性氧作为第二信还可影响整个细胞的氧化还原状态<sup>[8]</sup>, 另外, 过量的活性氧可直接诱导凋亡或通过把刺激信号由细胞膜传至细胞内激发细胞内信号级联反应, 影响凋亡相关的细胞内信号转导和基因表达, 诱导凋亡。细胞内的氧化还原环境在控制凋亡, 增殖, 自我更新, 衰老和分化过程中起着关键作用。氧化应激在动脉硬化的发生发展中起着重要作用, 而且在 EPCs 的动员和功能状态方面也起着关键作用。

氧化应激通过促进 EPCs 的凋亡而影响其功能及数量, 其分子机制为: ①氧化应激可通过依赖凋亡信号调控激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1) 的机制来诱导的 EPCs 凋亡, ASK1 活性可以被

很多复杂的氧化还原蛋白所调控, 包括硫氧还原蛋白, 谷胱甘肽转移酶和谷氧还原蛋白, 这 3 个蛋白的氧化导致 ASK1 活性增加。有研究表明, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 干预的 EPCs ASK1 活性比对照组明显增加<sup>[9]</sup>, 而 ASK1 活化后可通过下游的效应分子 JNK 及 P38 激酶来启动凋亡、衰老、增殖和炎症因子的分泌, 以及 EPCs 血管形成能力消失。②forkhead 转录因子调控的促凋亡蛋白 Bim 的表达是 EPCs 凋亡的一个关键信号通路, 氧化应激可通过诱导 Bim 的表达水平上调, 引起 EPCs 凋亡<sup>[10]</sup>。HMG2CoA 还原酶抑制剂 statins 可通过 PI3/Akt 信号通路磷酸化 forkhead 转录因子, 使其失活, 从而下调 Bim 表达水平, 保护 EPCs 不发生氧化应激引起的细胞凋亡。③氧化应激还可通过 ROS-p53-Bax 途径引起 EPCs 的凋亡<sup>[11]</sup>。④氧化应激可以诱导 EPCs 端粒酶的失活而促进其衰老及凋亡<sup>[12]</sup>。

**2.2.2 EPCs 的抗氧化能力** EPCs 的功能取决于其抗氧化能力。抗氧化酶包括超氧化物歧化酶(SOD)(线粒体内主要为 Mn-SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)等。近年来血红素加氧酶 1(haemoxygenase 1, HO-1)在拮抗氧化应激方面越来越受到关注, 它是体内唯一催化血红素分解代谢的限速酶, 具有抗氧化、抗炎、抗凋亡、信号传导和免疫调节等作用, 这使得 HO-1 具有广泛的组织器官保护作用。

GSH-Px 存在一些亚型, 含量最多的是硒代半胱氨酸包含蛋白谷胱甘肽过氧化物酶 1(GPx-1)。GPx-1 存在于所有细胞的胞质和线粒体内, 通过特异性催化谷胱甘肽对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的还原反应, 并分解脂质过氧化物从而对抗氧化应激, 当体内脂质过氧化物堆积或 GPx-1 减少时会产生大量过氧化脂质, 损伤细胞功能。GPx-1 过表达可导致抗氧化应激蛋白增加<sup>[13]</sup>, 使高浓度半胱氨酸培养的内皮细胞免受氧化应激的损伤, 使血管内皮功能保持正常, 而 GPx-1 表达下调会导致细胞内 GPx-1 活性下降, 氧化应激的增加, 一氧化氮生化活性的下降, 出现血管内皮功能失调, 而且存在心脏和血管结构异常。目前认为 GPx-1 活性下降是冠状动脉疾病患者心血管事件的独立危险因素<sup>[14]</sup>。HO 有 3 种同工酶, 其中的 HO-1 基因是体内最重要的内源性抗氧化保护因子之一, EPCs 也存在 HO-1 表达<sup>[15]</sup>。研究认为, HO-1 在拮抗高糖所致氧化损伤中发挥了十分重要的保护作用。

高糖诱导的活性氧生成增加在糖尿病慢性血管并发症的发生和发展中具有重要作用<sup>[16]</sup>。增加的 O<sub>2</sub><sup>-</sup>形成和 HO-1 诱导不足使内皮功能紊乱甚至细胞凋亡, 但可被抗氧化剂或通过诱导抗氧化酶而逆转, 诱导 HO-1 表达可拮抗氧化应激从而提供血管保护作用。糖尿病鼠体内活性氧含量明显增高、HO-1 活性不足、内皮细胞凋亡增加, 给予 HO-1 诱导剂后内皮受到了保护, 相反给

予 HO-1 抑制剂后上述损害加重<sup>[17]</sup>。HO-1 在调节动脉粥样硬化进展过程中的发挥了多重作用<sup>[18]</sup>。当在血管功能受损时 HO-1 可通过促进 EPCs 的骨髓动员、增殖、分化过程, 从而修复受损血管内皮。研究发现, 糖尿病大鼠循环 EPCs 功能受损、内皮型一氧化氮合酶及血栓调节素表达减少、AMPK 蛋白表达减少, 而给予 HO-1 诱导剂 CoPP 后可逆转上述蛋白的表达, 保护 EPCs 功能, 说明 HO-1 能够增加 EPCs 的抗氧化能力, 并保护其正常功能<sup>[19]</sup>。

Dernbach 等<sup>[20]</sup>通过研究健康成人 EPCs 的氧化敏感性, 并与脐静脉内皮细胞比较, 发现健康成人的 EPCs 细胞内活性氧水平及氧化剂介导的凋亡较脐静脉内皮细胞低, 而 EPCs 表面的抗氧化剂 MnSOD、GSH-PX 和 CAT 的表达较脐静脉内皮细胞增加, 从而增加抗氧化能力来抵御细胞凋亡, 说明 EPCs 具有较脐静脉内皮细胞更强的抗氧化能力, 故其能够在富含活性氧的微环境中生存并促进新生血管形成。但在高水平以及长期氧化应激存在的情况下, EPCs 内的氧化还原状态失衡, 导致细胞凋亡和衰老, 从而损伤其功能<sup>[21]</sup>, 而抗氧化应激治疗可以可使 EPCs 分泌一氧化氮增加, 从而恢复其功能<sup>[22]</sup>。

**2.2.3 针对 EPCs 受损的治疗措施** 改善血管内皮功能是治疗和预防动脉硬化及其相关疾病的重要措施, 药物治疗来促进 EPCs 的数量及功能可促进损伤血管的修复, 因此更好的了解 EPCs 功能及数量减少的分子机制具有重要意义。本文前面已经提到, 过度氧化应激刺激会导致 EPCs 的功能改变。一些研究报道对伴有心血管疾病患者的抗氧化应激药物治疗可以保护 EPCs 功能。

**他汀类药物:** 他汀类药物具有增加 EPCs 的功能及活性的作用, 从而导致损伤血管的再内皮化。能增加一氧化氮活性并且产生有效的抗炎症及抗氧化应激效应, 超过了其降胆固醇作用从而对 EPCs 具有良好的影响<sup>[23]</sup>。他汀刺激 EPCs 的增殖和生存, 部分通过磷脂酰肌醇-3 激酶/Akt 途径, 它激活内皮型一氧化氮合酶, 用阿伐他汀孵化剂量依赖性减少了 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 介导的 EPCs 的凋亡<sup>[24]</sup>。这表明他汀通过改变氧化还原反应而减少了 EPCs 的凋亡。

**血管紧张素转换酶抑制剂/受体拮抗剂:** 血管紧张素 II 通过增加氧化应激促进 EPCs 衰老, 动物实验表明, 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)能够动员 EPCs<sup>[25]</sup>。ACEI 通过使骨髓基质金属蛋白酶 9 活性的增加而增加了心肌梗死鼠的 EPCs 水平<sup>[26]</sup>; 临床研究表明, 雷米普利可增加冠状动脉疾病患者 EPCs 功能, 说明 ACEI 对冠状动脉疾病患者有益作用<sup>[27]</sup>。受体拮抗剂治疗也取得了相似的效果, 奥美沙坦或依贝沙坦还能增加 2 型糖尿病患者 EPCs 再生数量, 且独立于其降压作用<sup>[28]</sup>。故受体拮抗剂促进了 EPCs 的动员, 从而修复受损的血管内皮。

**过氧化物酶体(PPAR-γ)激动剂:** 过氧化物酶体激动剂能够促进一氧化氮的生化活性, 减少动脉炎症和氧化应激<sup>[29]</sup>。罗格列酮能够促进了血管源祖细胞向内皮细胞的分化<sup>[30]</sup>, 匹格列酮治疗可以增加 EPCs 的数量和迁移能力, 减少其凋亡率, 而这些影响独立于内皮型一氧化氮合酶<sup>[31]</sup>。罗格列酮还能够消除 CRP 导致的 EPCs 分化和血管形成能力受损, 表明抗炎症治疗药物对 EPCs 的有益影响<sup>[32]</sup>, 罗格列酮还能降低 NADPH 氧化酶活性, 改善了糖尿病患者的 EPCs 的再内皮化能力, 这揭示了过氧化物酶体激动剂通过抗氧化应激机制促进血管修复<sup>[33]</sup>。

**抗氧化策略:** 从理论上讲, 氧化应激状态的减少能够促进 EPCs 的功能和动员, 抗氧化治疗能够预防 EPCs 的功能失调, 给予糖尿病大鼠超氧化物歧化酶治疗能够减少骨髓源 EPCs 内活性氧的形成, 增加其数量及分化能力, 大量临床试验检测了抗氧化应激对心血管危险的影响, 但在关于抗氧化治疗对人体 EPCs 的影响还有待于进一步研究。

**其他治疗:** 促红素减少炎症因子和氧化应激, 从而对维持 EPCs 的功能具有益处<sup>[34]</sup>, 雌激素通过内皮型一氧化氮合酶介导的基质金属蛋白酶 9 表达的增加而促进 EPCs 的动员和增殖; 运动能上调脑卒中小鼠模型内皮型一氧化氮合酶的表达并增加 EPCs 数量导致新生血管形成。

### 3 结论

EPCs 与氧化应激关系密切, 虽然 EPCs 具有较成熟内皮细胞更强的抗氧化能力, 但在长期氧化应激存在的情况下, 氧化应激通过减弱其抗氧化酶的表达, 增加抗氧化酶的表达而促进内皮祖细胞的凋亡而影响其功能及数量, 故氧化应激是导致 EPCs 数量改变及功能受损的影响因素之一, 而通过他汀类药物、血管紧张素转换酶抑制剂/受体拮抗剂及过氧化物酶体激动剂的干预可改善 EPCs 的氧化应激状态, 保护其功能。

### 4 参考文献

- [1] Asahara T, Masuda H, Takahashi T, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res*. 1999;85(3):221-228.
- [2] Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2005;353(10):999-1007.
- [3] Schmidt-Lucke C, Rössig L, Fichtlscherer S, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation*. 2005;111(22):2981-2987.
- [4] Kunz GA, Liang G, Cuculi F, et al. Circulating endothelial progenitor cells predict coronary artery disease severity. *Am Heart J*. 2006;152(1):190-195.

- [5] Matsuo Y, Imanishi T, Hayashi Y, et al. The effect of senescence of endothelial progenitor cells on in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting. *Intern Med.* 2006;45(9):581-587.
- [6] Fadini GP, Agostini C, Boscaro E, et al. Mechanisms and significance of progenitor cell reduction in the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009;7(1):5-10.
- [7] Case J, Ingram DA, Haneline LS. Oxidative stress impairs endothelial progenitor cell function. *Antioxid Redox Signal.* 2008;10(11):1895-1907.
- [8] Fujino G, Noguchi T, Takeda K, et al. Thioredoxin and protein kinases in redox signaling. *Semin Cancer Biol.* 2006;16(6):427-435.
- [9] Ingram DA, Krier TR, Mead LE, et al. Clonogenic endothelial progenitor cells are sensitive to oxidative stress. *Stem Cells.* 2007;25(2):297-304.
- [10] Urbich C, Knau A, Fichtlscherer S, et al. FOXO-dependent expression of the proapoptotic protein Bim: pivotal role for apoptosis signaling in endothelial progenitor cells. *FASEB J.* 2005;19(8):974-976.
- [11] Cheng J, Cui R, Chen CH, et al. Oxidized low-density lipoprotein stimulates p53-dependent activation of proapoptotic Bax leading to apoptosis of differentiated endothelial progenitor cells. *Endocrinology.* 2007;148(5):2085-2094.
- [12] Fujii H, Li SH, Szmítka PE, et al. C-reactive protein alters antioxidant defenses and promotes apoptosis in endothelial progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(11):2476-2482.
- [13] Zhang Y, Handy DE, Loscalzo J. Adenosine-dependent induction of glutathione peroxidase 1 in human primary endothelial cells and protection against oxidative stress. *Circ Res.* 2005;96(8):831-837.
- [14] Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2003;349(17):1605-1613.
- [15] Lin HH, Chen YH, Yet SF, et al. After vascular injury, heme oxygenase-1/carbon monoxide enhances re-endothelialization via promoting mobilization of circulating endothelial progenitor cells. *J Thromb Haemost.* 2009;7(8):1401-1408.
- [16] Abraham NG, Kappas A. Heme oxygenase and the cardiovascular-renal system. *Free Radic Biol Med.* 2005;39(1):1-25.
- [17] Abraham NG, Kappas A. Heme oxygenase and the cardiovascular-renal system. *Free Radic Biol Med.* 2005;39(1):1-25.
- [18] Song J, Sumiyoshi S, Nakashima Y, et al. Overexpression of heme oxygenase-1 in coronary atherosclerosis of Japanese autopsies with diabetes mellitus: Hisayama study. *Atherosclerosis.* 2009;202(2):573-581.
- [19] Sambucetti G, Morbelli S, Vanella L, et al. Diabetes impairs the vascular recruitment of normal stem cells by oxidant damage, reversed by increases in pAMPK, heme oxygenase-1, and adiponectin. *Stem Cells.* 2009;27(2):399-407.
- [20] Dernbach E, Urbich C, Brandes RP, et al. Antioxidative stress-associated genes in circulating progenitor cells: evidence for enhanced resistance against oxidative stress. *Blood.* 2004;104(12):3591-3597.
- [21] Shantsila E, Watson T, Lip GY. Antioxidant protection: yet another function of endothelial progenitor cells? *J Hum Hypertens.* 2007;21(5):343-346.
- [22] Hamed S, Brenner B, Aharon A, et al. Nitric oxide and superoxide dismutase modulate endothelial progenitor cell function in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2009;8:56.
- [23] Endres M. Statins: potential new indications in inflammatory conditions. *Atheroscler Suppl.* 2006;7(1):31-35.
- [24] Urbich C, Knau A, Fichtlscherer S, et al. FOXO-dependent expression of the proapoptotic protein Bim: pivotal role for apoptosis signaling in endothelial progenitor cells. *FASEB J.* 2005;19(8):974-976.
- [25] Yao EH, Yu Y, Fukuda N. Oxidative stress on progenitor and stem cells in cardiovascular diseases. *Curr Pharm Biotechnol.* 2006;7(2):101-108.
- [26] Thum T, Fraccarollo D, Galuppo P, et al. Bone marrow molecular alterations after myocardial infarction: Impact on endothelial progenitor cells. *Cardiovasc Res.* 2006;70(1):50-60.
- [27] Min TQ, Zhu CJ, Xiang WX, et al. Improvement in endothelial progenitor cells from peripheral blood by ramipril therapy in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2004;18(3):203-209.
- [28] Bahlmann FH, de Groot K, Mueller O, et al. Stimulation of endothelial progenitor cells: a new putative therapeutic effect of angiotensin II receptor antagonists. *Hypertension.* 2005;45(4):526-529.
- [29] Michalik L, Wahli W. Involvement of PPAR nuclear receptors in tissue injury and wound repair. *J Clin Invest.* 2006;116(3):598-606.
- [30] Wang CH, Ciliberti N, Li SH, et al. Rosiglitazone facilitates angiogenic progenitor cell differentiation toward endothelial lineage: a new paradigm in glitazone pleiotropy. *Circulation.* 2004;109(11):1392-1400.
- [31] Gensch C, Clever YP, Werner C, et al. The PPAR-gamma agonist pioglitazone increases neoangiogenesis and prevents apoptosis of endothelial progenitor cells. *Atherosclerosis.* 2007;192(1):67-74.
- [32] Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation.* 2004;109(17):2058-2067.
- [33] 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. *Circulation.* 2007;116(2):163-173.
- [34] George J, Goldstein E, Abashidze A, et al. Erythropoietin promotes endothelial progenitor cell proliferative and adhesive properties in a PI 3-kinase-dependent manner. *Cardiovasc Res.* 2005;68(2):299-306.

**关于作者:** 第一作者调研、分析文献, 并完成综述, 第一作者对本文负责; 通讯作者指导论文构架、审校论文并提出了重要修改意见。

**利益冲突:** 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

**伦理批准:** 没有与相关伦理道德冲突的内容。

**此问题的已知信息:** EPCs 是存在于外周血的一种干细胞, 是成熟内皮细胞的前体细胞, 它具有增殖、迁移、分化为成熟内皮细胞和聚集成新生血管的作用。循环中 EPCs 水平可作为评估内皮功能和预测心血管风险和预后的指标。EPCs 集落形成能力和衡量冠心病严重程度之间独立相关, EPCs 数量和功能的缺乏与再梗死率和缺血后新生血管形成密切相关。这些数据表明 EPCs 的数量减少可能是心血管疾病的标志物。肥胖、高血压、高血糖、脂代谢紊乱等代谢综合征患者存在 EPCs 功能受损和氧化应激。

**本综述增加的新信息:** 在氧化应激增加的一些条件下, 骨髓内皮型一氧化氮合酶解偶联。骨髓超氧化物生成增加导致超氧自由基的产生最终引起了 EPCs 数量下降, 功能受损。氧化应激通过促进 EPCs 的凋亡而影响其功能及数量。EPCs 的功能取决于其抗氧化能力。抗氧化酶包括超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶、血红素加氧酶 1 等, 在高水平以及长期氧化应激存在的情况下, EPCs 内的氧化还原状态失衡, 导致细胞凋亡和衰老, 从而损伤其功能, 而抗氧化应激治疗可以可使 EPCs 分泌一氧化氮增加, 从而恢复其功能。而通过他汀类药物、血管紧张素转换酶抑制剂/受体拮抗剂及过氧化物酶体激动剂的干预可改善内皮祖细胞的氧化应激状态, 保护其功能。

**临床应用的意义:** 观察代谢综合征患者的氧化应激水平, EPCs 抗氧化酶的表达及功能的改变, 以及一些干预措施的影响, 探讨糖尿病血管并发症的发病机制及治疗措施, 为预防及治疗糖尿病血管并发症的发生发展提供依据。