

高血压前期循环内皮祖细胞数量和功能的性别差异

蒋艳平¹, 曾高峰¹, 任姿², 曾海涛^{2,3}, 杨震⁴(¹南华大学附属第二医院心内科, 湖南省衡阳市 421001; ²中山大学附属第六医院生殖中心, 广东省广州市 510000; ³中山大学附属第三医院妇产科, 广东省广州市 510000; ⁴中山大学附属第一医院心内科, 广东省广州市 510080)

文章亮点:

文章首次探讨了高血压前期循环内皮祖细胞数量和功能的性别差异, 结果发现与高血压前期的男性患者相比, 绝经前高血压前期女性患者循环内皮祖细胞数量增多、功能增强, 可能与机体内较高的雌激素水平有关, 提示维持较强的内源性血管损伤修复能力可能是绝经前高血压前期女性血管保护机制之一。

关键词:

干细胞; 培养; 内皮祖细胞; 高血压前期; 性别差异; 雌激素; 细胞增殖; 细胞迁移; 国家自然科学基金

主题词:

血管疾病; 雌激素类; 细胞运动; 细胞增殖

基金资助:

国家自然科学基金资助项目(31270992, 30800215); 广东省自然科学基金(2014A030313086); 广东省科技计划项目(2013B021800275); 广州市科技计划珠江新星项目(2013J2200019); 高校基本科研业务费中山大学青年教师培育项目(13yky20)

摘要

背景: 目前对高血压前期循环内皮祖细胞数量和功能的性别差异尚不明确。

目的: 探讨性别差异对高血压前期循环内皮祖细胞数量和功能的影响。

方法: 选择 79 例年龄(46.4±4.5)岁的人群作为研究对象, 其中绝经前健康女性志愿者 18 例、绝经前高血压前期女性患者 21 例、健康男性志愿者 21 例和高血压前期男性患者 19 例, 取外周血用流式细胞仪测定 CD34 和 KDR 双阳性循环内皮祖细胞水平, ac-LDL 及 lectin 荧光标记方法评估体外培养内皮祖细胞数量, MTT 法和 Transwell 小室评估内皮祖细胞的增殖能力和迁移能力, 测定各组血浆雌激素水平。

结果与结论: 与高血压前期男性患者和健康男性志愿者比较, 绝经前高血压前期女性患者和绝经前健康女性志愿者的 CD34⁺/KDR⁺双阳性循环内皮祖细胞数量、ac-LDL 及 lectin 抗体双阳性内皮祖细胞数量增加(P 均 < 0.05), 内皮祖细胞迁移和增殖能力明显增强($P < 0.05$), 血浆雌激素水平增高($P < 0.05$)。绝经前高血压前期女性患者与绝经前健康女性的内皮祖细胞迁移和增殖能力无明显差异($P > 0.05$), 而高血压前期男性患者的内皮祖细胞迁移和增殖能力较健康男性减弱。血浆雌激素水平与循环内皮祖细胞数量及功能呈明显的直线相关关系($P < 0.05$)。这些结果证实, 高血压前期循环内皮祖细胞数量和功能存在性别差异, 相比高血压前期男性患者, 绝经前高血压前期女性患者循环内皮祖细胞数量增多, 增殖和迁移能力增强, 其可能与机体内较高的雌激素水平有关。

蒋艳平, 曾高峰, 任姿, 曾海涛, 杨震. 高血压前期循环内皮祖细胞数量和功能的性别差异[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(19):3061-3066.

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.19.019

Sex differences in the number and activity of circulating endothelial progenitor cells in prehypertension

Jiang Yan-ping¹, Zeng Gao-feng¹, Ren Zi², Zeng Hai-tao^{2,3}, Yang Zhen⁴ (¹Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China; ²Center for Reproductive Medicine, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China; ³Department of Obstetrics and Gynaecology, the Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China; ⁴Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China)

Abstract

BACKGROUND: The sex differences in circulating endothelial progenitor cells under the condition of prehypertension are still unclear.

OBJECTIVE: To investigate whether there is a sex difference in circulating endothelial progenitor cells in prehypertension.

METHODS: Seventy-nine volunteers, (46.4±4.5) years old, were divided into four groups: normotensive

蒋艳平, 女, 1988 年生, 湖南省道县人, 汉族, 在读硕士, 主要从事心血管内科方面的研究。

通讯作者: 杨震, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 中山大学附属第一医院心内科, 广东省广州市 510080

并列通讯作者: 曾高峰, 博士, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 南华大学附属第二医院心内科, 湖南省衡阳市 421001

中图分类号:R394.2

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2015)19-03061-06

稿件接受: 2015-04-10

http://www.crter.org

Jiang Yan-ping, Studying for master's degree, Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Corresponding author: Yang Zhen, M.D., Associate chief physician, Master's supervisor, Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Corresponding author: Zeng Gao-feng, M.D., Chief physician, Professor, Master's supervisor, Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Accepted: 2015-04-10

premenopausal women ($n=18$), prehypertensive premenopausal women ($n=21$), normotensive men ($n=21$) and prehypertensive men ($n=19$). Flow cytometry analysis was used to evaluate the number of CD34 and KDR double-positive labeled circulating endothelial progenitor cells in the four groups, and acetylated low density lipoprotein (LDL) and lectin fluorescent staining method were used to evaluate the number of cultured endothelial progenitor cells. The migration and proliferation of endothelial progenitor cells were detected. In addition, the estradiol level in plasma was measured in the four groups.

RESULTS AND CONCLUSION: Flow cytometry analysis showed that the number of CD34⁺/KDR⁺ circulating endothelial progenitor cells in normotensive and prehypertensive premenopausal women was higher than that in normotensive and prehypertensive men (all $P < 0.05$). The acetylated-LDL and lectin fluorescent staining method indicated that the cultured endothelial progenitor cells also increased in normotensive and prehypertensive premenopausal women ($P < 0.05$). The proliferative and migratory activities of cultured endothelial progenitor cells were higher in normotensive and prehypertensive premenopausal women compared with normotensive and prehypertensive men ($P < 0.05$). There was no difference in the migratory or proliferative activity of endothelial progenitor cells between normotensive and prehypertensive premenopausal women ($P > 0.05$). However, the migratory or proliferative activity of endothelial progenitor cells was higher in normotensive men than in prehypertensive men ($P < 0.05$). The level of plasma estradiol in normotensive women and prehypertensive premenopausal women was significantly higher than that in normotensive and prehypertensive men ($P < 0.05$). The plasma estradiol level showed a linear correlation with the number or activity of circulating endothelial progenitor cells ($P < 0.05$). In all, sex differences in the number or activity of endothelial progenitor cells exist in prehypertension. Therefore, the number and activity of circulating endothelial progenitor cells in prehypertensive premenopausal women were preserved when compared with prehypertensive men, which may be related to the enhanced plasma estradiol level.

Subject headings: Vascular Diseases; Estrogens; Cell Movement; Cell Proliferation

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 31270992, 30800215; the Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 2014A030313086; the Science and Technology Plan of Guangdong Province, No. 2013B021800275; Zhujiang Star Project of Guangzhou Science and Technology Plan, No. 2013J2200019; the Fundamental Research Fund for Young Teacher Culture in Sun Yat-sen University, No. 13ykpy20

Jiang YP, Zeng GF, Ren Z, Zeng HT, Yang Z. Sex differences in the number and activity of circulating endothelial progenitor cells in prehypertension. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2015;19(19):3061-3066.

0 引言 Introduction

高血压前期作为正常血压到确诊高血压的过渡阶段,其发生各类心血管事件的风险远高于正常人群,并且高血压前期者在尚未确诊高血压前已有潜在的靶器官损害如血管内皮功能障碍^[1-3]。大量研究发现骨髓、脐血和外周血中存在能分化为内皮细胞并具有特定细胞表面标志物的内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs),可有效修复血管内皮损伤和参与血管新生,改善内皮功能^[4-6]。流行病学资料显示绝经前女性和年龄相仿的男性及绝经后女性相比心脑血管疾病的风险降低^[7-9],证实了雌激素具有多种机制的心血管保护作用,其中之一可能通过循环内皮祖细胞实现^[10]。而目前对高血压前期循环内皮祖细胞数量和功能性别差异尚不确定,所以本研究探讨高血压前期循环内皮祖细胞数量和功能的性别差异及其与雌激素水平的关系,旨在阐明绝经前女性血管保护的可能机制,并为高血压前期相关血管损伤修复寻找新的干预靶点。

1 对象和方法 Subjects and methods

设计: 对照观察。

时间及地点: 资料于2013年7月至2014年5月在中山大学附属第一、第三、第六医院收集。

对象: 在中山大学附属第一、第三、第六医院招募了79例志愿者,平均年龄(46.4±4.5)岁,分为4组:绝经前健康女性18例、绝经前高血压前期女性患者21例、健康男性

21例、高血压前期男性患者19例。

诊断标准: 血压水平按照JNC8指南的标准^[11]: 正常血压:收缩压<120 mm Hg(1 mm Hg= 0.133 kPa)和/或舒张压< 80 mm Hg; 高血压前期:收缩压120~139 mm Hg和/或舒张压80~89 mm Hg。

纳入标准: ①所有志愿者进行病史询问、详细的体格检查和实验室检查。②志愿者对各项研究均知情同意。③研究符合医学伦理学标准。

排除标准: ①心血管疾病、糖尿病、恶性肿瘤、感染或炎症性疾病,以避免对循环内皮祖细胞数量和功能产生影响。②孕妇、哺乳期妇女、子宫切除及吸烟者。

基本临床资料见表1。

材料: CD34流式细胞荧光抗体购于BD公司, EGM-2培养基购于Clonetics公司, 纤维连接蛋白购于Hematologic Technologies公司, ac-LDL 购于Molecular Probes公司, Lectin购于Sigma公司, 二苯基四氮唑溴盐(MTT)购自Fluka公司。

方法:

流式细胞仪测定循环内皮祖细胞水平: 取200 μL外周血与FLK-1流式细胞荧光抗体一抗孵育20 min, 再加入FLK-1二抗孵育20 min, 之后加入CD34流式细胞荧光抗体孵育20 min。最后将红细胞溶解, 剩余细胞用20 g/L多聚甲醛固定, 以流式细胞仪进行检测, CD34和KDR双阳性细胞为循环内皮祖细胞。

表 1 四组间临床生化指标比较

($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Clinical and biochemical characteristics in the four groups

项目	绝经前健康女性(n=18)	绝经前高血压前期女性(n=21)	健康男性(n=21)	高血压前期男性(n=19)
年龄(岁)	45.1±4.2	46.1±3.8	47.2±3.8	46.7±4.5
身高(cm)	161.2±6.5	161.0±6.5	165.1±5.9 ^b	166.6±6.5 ^b
体质量(kg)	58.9±5.8	59.2±5.7	63.9±4.4 ^b	64.4±4.9 ^b
体质量指数(kg/m ²)	22.7±2.2	22.9±2.1	23.4±1.2	23.3±2.1
收缩压(mm Hg)	111.4±7.2	130.4±5.1 ^a	112.5±5.5	132.1±5.4 ^a
舒张压(mm Hg)	69.0±5.2	81.0±5.1 ^a	70.0±3.9	80.5±5.8 ^a
心率(次/min)	72.3±8.4	72.9±7.5	75.1±7.4	74.6±8.7
谷草转氨酶(mmol/L)	24.6±6.1	27.7±5.9	25.6±6.3	24.9±6.4
谷丙转氨酶(mmol/L)	22.7±8.6	25.6±5.8	23.6±5.0	21.7±6.1
尿素氮(mmol/L)	5.4±1.3	5.4±1.1	5.2±0.7	5.1±1.0
肌酐(mmol/L)	69.3±14.3	68.5±15.9	63.5±16.2	67.2±16.7
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.88±0.47	2.94±0.47	2.88±0.48	3.04±0.37
总胆固醇(mmol/L)	4.92±0.54	4.97±0.50	4.90±0.53	5.06±0.47
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.44±0.27	1.42±0.25	1.38±0.23	1.37±0.17
三酰甘油(mmol/L)	1.39±0.24	1.42±0.19	1.43±0.17	1.52±0.13
空腹血糖(mmol/L)	4.76±0.59	4.46±0.53	4.74±0.70	4.64±0.65
超敏C-反应蛋白(mmol/L)	1.108±0.665	1.282±0.840	1.383±0.881	1.671±0.882
雌激素(pmol/L)	217.3±39.8	216.4±39.1	106.5±19.7	105.3±19.5

表注: 与健康组比较, ^a $P < 0.05$; 与女性组比较, ^b $P < 0.05$ 。1 mm Hg=0.133 kPa。

荧光标记方法评估培养内皮祖细胞数量: 取各组外周血约 20 mL 置于肝素管中, 并以 PBS 稀释。加入 Ficoll-Paque 分离液后离心, 小心提取血清和 Ficoll 分离液交界处的单个核细胞层, 置于以纤维连接蛋白预衬的 EGM-2 培养基中。

将上述含有外周血单个核细胞的培养基置于含有体积分数 5% CO₂、37 °C 孵箱中培养, 在倒置荧光显微镜下动态观察细胞形态学变化。细胞培养 2 周后取一部分贴壁细胞在一定浓度乙酰化低密度脂蛋白溶液中孵育 1 h, 之后 20 g/L 多聚甲醛固定, 以一定浓度凝集素抗体溶液孵育 1 h, 并置于荧光显微镜下观察拍片, 红色和绿色双染色细胞为内皮祖细胞。

内皮祖细胞迁移能力检测: 将含 50 μg/L 血管内皮生长因子的 DMEM 培养液加入改良 Boyden 小室的下室, 用 2.5 g/L 胰酶消化贴壁细胞, 悬浮于 DMEM 培养液中。将 2 × 10⁴ 内皮祖细胞悬浮于 500 μL DMEM 培养液注入上室, 培养 24 h 后, 轻轻刮去滤膜上面的未迁移细胞, 用甲醇固定, Giemsa 溶液染色, 计数迁移的细胞数。

内皮祖细胞能力增殖检测: 内皮祖细胞培养 7 d 后, 如上述用 0.25% 胰酶消化贴壁细胞, 悬浮于 DMEM 培养液中。将相同数量的内皮祖细胞接种到包被有人纤维连接蛋白的 96 孔培养板, 每孔加 10 μL MTT (5 g/L), 培养 4 h 后, 弃去上清液, 再加入二甲基亚砜 (150 μL/孔) 充分振荡 10 min 后, 在酶标仪下于波长 490 nm 处测吸光度值。

主要观察指标: ① 循环内皮祖细胞的数量。② 内皮祖细胞的迁移和增殖能力。③ 血浆雌激素水平。

统计学分析: 采用 SPSS 11.0 统计学软件进行数据分析, 图表结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 组间差异采用方差分析及两两

比较, 雌激素和内皮祖细胞数量或功能增加水平之间关系采用单因素直线相关分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 各组循环内皮祖细胞数量比较 流式细胞仪检测显示绝经前高血压前期女性患者与健康绝经前女性志愿者循环内皮祖细胞数量差异无显著性意义 ($P > 0.05$); 高血压前期男性患者与健康男性志愿者循环内皮祖细胞数量差异无显著性意义 ($P > 0.05$); 而绝经前高血压前期女性患者和健康绝经前女性志愿者循环内皮祖细胞数量及活性较高血压前期男性患者和健康男性志愿者增加 (P 均 < 0.05), 见图 1, 2。

2.2 各组循环内皮祖细胞功能比较 与绝经前高血压前期女性患者与健康绝经前女性志愿者相比, 高血压前期男性患者与健康男性志愿者循环内皮祖细胞的迁移能力和增殖能力明显减弱 (P 均 < 0.05); 绝经前高血压前期女性患者与健康绝经前女性志愿者循环内皮祖细胞迁移能力或增殖能力差异无显著性意义 ($P > 0.05$); 而高血压前期男性患者循环内皮祖细胞的迁移和增殖能力较健康男性志愿者减弱 ($P < 0.05$), 见图 3, 4。

2.3 各组血浆雌激素水平比较 绝经前高血压前期女性患者与健康绝经前女性志愿者血浆雌激素水平差异无显著性意义 ($P > 0.05$); 同样, 高血压前期男性患者与健康男性志愿者血浆雌激素水平差异无显著性意义 ($P > 0.05$); 而与健康男性志愿者和高血压前期男性患者相比, 健康绝经前女性志愿者和绝经前高血压前期女性患者血浆雌激素水平明显增高 (P 均 < 0.05), 见图 5。

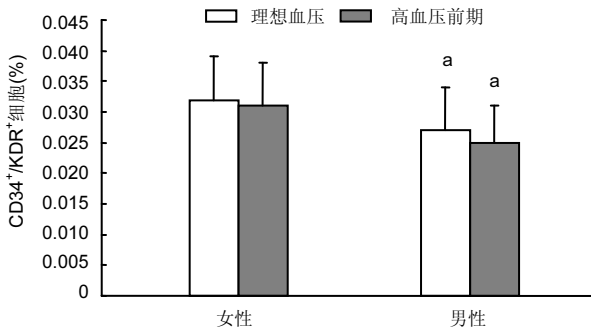


图1 四组 CD34⁺/KDR⁺双阳性细胞数比较
Figure 1 The number of CD34 and KDR double-positive labeled circulating endothelial progenitor cells in the four groups
图注: 与女性组比较, ^a $P < 0.05$.

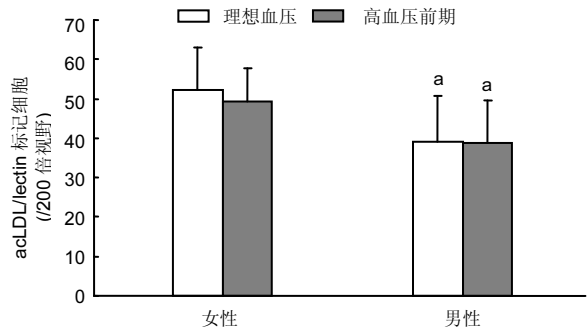


图2 四组 acLDL/lectin 双阳性细胞数比较
Figure 2 The number of acLDL and lectin double-positive labeled circulating endothelial progenitor cells in the four groups
图注: 与女性组比较, ^a $P < 0.05$.

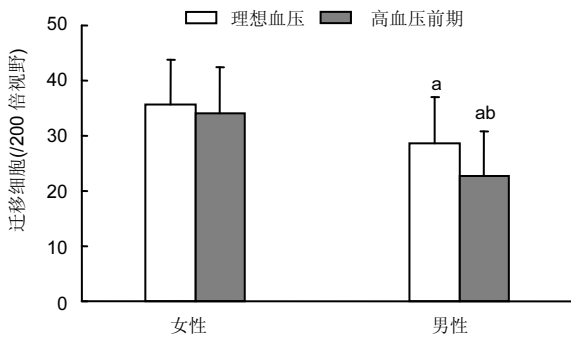


图3 四组循环内皮祖细胞迁移能力比较
Figure 3 The migratory activity of circulating endothelial progenitor cells in the four groups
图注: 与女性组比较, ^a $P < 0.05$, 与正常组比较, ^b $P < 0.05$.

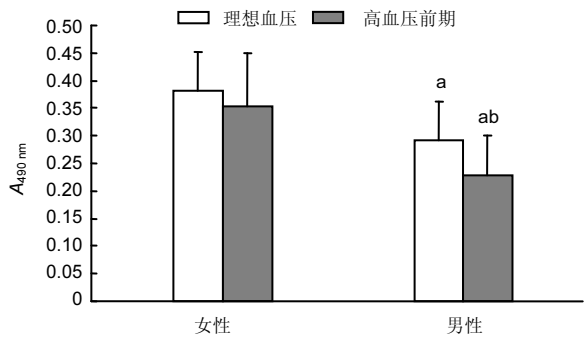


图4 四组循环内皮祖细胞增殖能力比较
Figure 4 The proliferative activity of circulating endothelial progenitor cells in the four groups
图注: 与女性组比较, ^a $P < 0.05$, 与正常组比较, ^b $P < 0.05$.

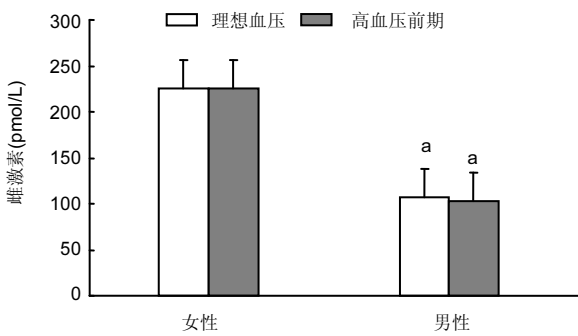


图5 四组血浆雌激素水平比较
Figure 5 Plasma estradiol levels in the four groups
图注: 与女性组比较, ^a $P < 0.05$.

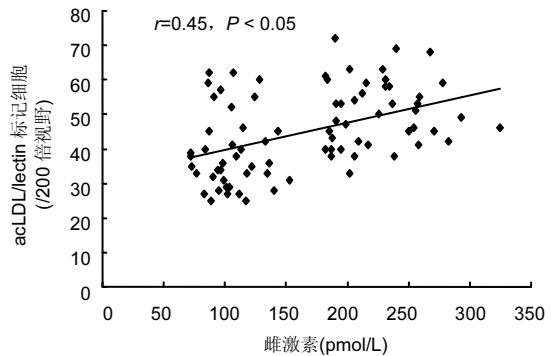


图6 血浆雌激素水平与 acLDL/lectin 细胞数量的相关性
Figure 6 The correlation between plasma estradiol level and the number of acLDL/lectin cells

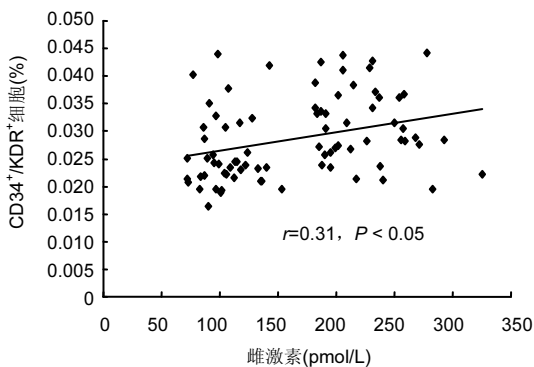


图7 血浆雌激素水平与 CD34⁺/KDR⁺细胞数量的相关性
Figure 7 The correlation between plasma estradiol level and the number of CD34⁺/KDR⁺ cells

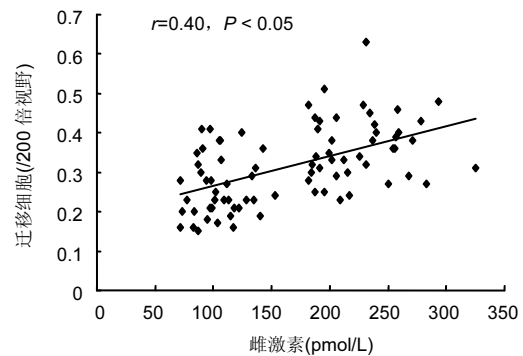


图8 血浆雌激素水平与内皮祖细胞细胞迁移能力的相关性
Figure 8 The correlation between plasma estradiol level and the migratory activity of circulating endothelial progenitor cells

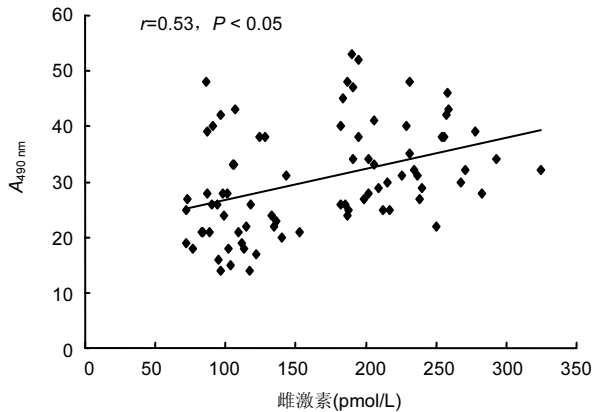


图9 血浆雌激素水平与内皮祖细胞增殖能力的相关性
Figure 9 The correlation between plasma estradiol level and the proliferative activity of circulating endothelial progenitor cells

2.4 各组血浆雌激素水平与循环内皮祖细胞数量或功能的关系 将4组血浆雌激素水平和循环内皮祖细胞数量或功能进行了直线相关回归分析, 结果发现, 血浆雌激素水平与循环内皮祖细胞数量呈显著的直线相关(P 均 < 0.05), 见图6, 7。同时两组血浆雌激素水平与循环内皮祖细胞增殖或迁移能力也呈明显的直线相关(P 均 < 0.05), 见图8, 9。

3 讨论 Discussion

内皮祖细胞是一类具有特异性归巢于损伤区域并能分化增殖为成熟内皮细胞的一群干/祖细胞, 表达干细胞及内皮细胞的相关抗原。内皮祖细胞可由骨髓、外周血、脐血及脾脏中分离获得, 在血管损伤时, 内皮祖细胞从骨髓动员到外周血, 迁移、黏附到损伤区域, 增殖、分化为成熟内皮细胞, 促进损伤血管再内皮化, 维持内皮细胞单层完整性, 从而起到修复损伤血管, 预防心血管疾病的发生发展。研究发现, 高血压前期是发展为高血压状态的过渡阶段, 其循环内皮祖细胞数量减少, 迁移和增殖能力减弱^[12-13], 导致内皮细胞得不到修复及更新, 血管内皮受损修复能力下降^[14-16], 加重高血压血管损伤及靶器官损害的发生^[17]。因此, 维护循环内皮祖细胞的数量和功能, 修复损伤的血管内皮, 对于防治动脉粥样硬化性心血管疾病具有重要意义。

有研究发现健康成年男女循环内皮祖细胞存在差异, 相对同龄成年男性和绝经后女性, 绝经前女性内皮祖细胞数量和功能增强, 患心血管疾病的风险降低^[18], 提示绝经前女性可改善血管内皮修复能力, 而目前还没关于高血压前期循环内皮祖细胞性别差异的系统研究, 所以本实验主要以高血压前期男女患者为研究对象, 测定外周血的循环内皮祖细胞数量, 明确高血压前期男女循环内皮祖细胞数量和功能存在性别差异, 结果发现高血压前期循环内皮祖细胞数量和功能存在性别差异, 相比绝经前高血压前期女性患者, 高血压前期男性患者循环内皮祖细胞数量减少, 迁移和增殖能力减弱。这表明在高血压前期阶段, 绝经前女性比男性具有更强的内源性血管损伤修复能力, 可能是绝经前女

性低心血管事件风险的重要因素。

近年来研究表明, 雌激素在心血管疾病的发生发展中发挥重要的作用, 它不仅可以改善内皮功能, 使血管扩张从而增加血流量, 还能刺激成熟内皮细胞释放一氧化氮并产生抗内皮细胞凋亡和促增殖作用, 同时还可以增加外周血内皮祖细胞的数量, 减轻损伤血管内膜增厚, 提示雌激素介导的内皮功能改善可能也与其对内皮祖细胞的作用有关^[19-20]。因此, 进一步检测各组血浆雌激素水平, 并与内皮祖细胞数量或功能进行相关分析, 结果显示, 绝经前高血压前期女性患者和健康女性血浆雌激素水平较高血压前期男性患者和健康男性高, 同时相关分析显示血浆雌激素水平不仅与循环内皮祖细胞数量呈显著的直线相关, 还与循环内皮祖细胞迁移或增殖能力呈直线相关。这些结果提示绝经前女性维持高水平的内皮祖细胞的数量和功能可能与血浆雌激素水平有关。

此外, 还发现循环内皮祖细胞数量和功能变化仅发生在高血压前期男性患者中, 而绝经前高血压前期女性患者未发生改变, 该结果表明高血压前期男性循环内皮祖细胞存在功能障碍, 内源性血管损伤修复能力下降, 这可能是高血压前期男性心血管事件发生风险高于女性的原因之一, 通过提高循环内皮祖细胞功能, 上调血管损伤修复能力, 可作为高血压前期血管内皮损伤修复的新靶点。

总之, 与高血压前期男性相比, 绝经前高血压前期女性患者循环内皮祖细胞数量和功能明显增加, 可能与机体内较高的雌激素水平有关。因此, 维持较强的内源性血管损伤修复能力可能是绝经前高血压前期女性血管保护的机制之一。而循环内皮祖细胞数量可作为男性高血压前期血管内皮损伤修复防治的新靶点。

致谢: 感谢中山大学附属第一、第三、第六医院的支持和帮助。

作者贡献: 杨震、曾高峰、任姿、曾海涛、蒋艳平均参与实验设计、实施、评估及资料收集。第一作者成文, 通讯作者审核, 杨震、曾高峰、任姿、曾海涛、蒋艳平对文章负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 参与试验的患病个体及其家属自愿参加, 对试验过程完全知情同意, 在充分了解试验方案的前提下签署“知情同意书”; 研究方案获医院伦理委员会批准。

学术术语: 内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)是血管内皮细胞的前体细胞, 亦称为成血管细胞, 在生理或病理因素刺激下, 可从骨髓动员到外周血参与损伤血管的修复。1997年, Asahara 等首次证明循环外周血中存在能分化为血管内皮细胞的前体细胞, 并将其命名为血管内皮祖细胞。研究显示, 内皮祖细胞在心脑血管疾病、外周血管疾病、肿瘤血管形成及创伤愈合等方面均发挥重要作用, 并为缺血性疾病的研究治疗提供了新思路。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Wu S, Huang Z, Yang X, et al. Cardiovascular events in a prehypertensive Chinese population: four-year follow-up study. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):2196-2199.
- [2] Weil BR, Westby CM, Greiner JJ, et al. Elevated endothelin-1 vasoconstrictor tone in prehypertensive adults. *Can J Cardiol.* 2012;28(3):347-353.
- [3] Redwine KM, Falkner B. Progression of prehypertension to hypertension in adolescents. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14(6):619-625.
- [4] Dubsy M, Jirkovska A, Bem R, et al. Both autologous bone marrow mononuclear cell and peripheral blood progenitor cell therapies similarly improve ischaemia in patients with diabetic foot in comparison with control treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29(5):369-376.
- [5] Mehta JL, Szewdo J. Circulating endothelial progenitor cells, microparticles and vascular disease. *J Hypertens.* 2010;28(8):1611-1613.
- [6] Du F, Zhou J, Gong R, et al. Endothelial progenitor cells in atherosclerosis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2012;17:2327-2349.
- [7] Gavin KM, Seals DR, Silver AE, et al. Vascular endothelial estrogen receptor alpha is modulated by estrogen status and related to endothelial function and endothelial nitric oxide synthase in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3513-3520.
- [8] Moreau KL, Hildreth KL, Meditz AL, et al. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4692-4700.
- [9] Pérez-López FR, Larrad-Mur L, Kallen A, et al. Gender differences in cardiovascular disease: hormonal and biochemical influences. *Reprod Sci.* 2010;17(6):511-531.
- [10] Herrmann JL, Abarbanell AM, Weil BR, et al. Gender dimorphisms in progenitor and stem cell function in cardiovascular disease. *J Cardiovasc Transl Res.* 2010;3(2):103-113.
- [11] James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311(5):507-520.
- [12] Di Stefano R, Barsotti MC, Felice F, et al. Endothelial progenitor cells in prehypertension. *Curr Pharm Des.* 2011;17(28):3002-3019.
- [13] Fernandes T, Nakamuta JS, Magalhães FC, et al. Exercise training restores the endothelial progenitor cells number and function in hypertension: implications for angiogenesis. *J Hypertens.* 2012;30(11):2133-2143.
- [14] Urbina EM, Khoury PR, McCoy C, et al. Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(5):332-342.
- [15] MacEneaney OJ, DeSouza CA, Weil BR, et al. Prehypertension and endothelial progenitor cell function. *J Hum Hypertens.* 2011;25(1):57-62.
- [16] Giannotti G, Doerries C, Mocharla PS, et al. Impaired endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in prehypertension: relation to endothelial dysfunction. *Hypertension.* 2010;55(6):1389-1397.
- [17] Kissel CK, Anderson TJ. Role of endothelin-1 and endothelial dysfunction in prehypertension. *Can J Cardiol.* 2012;28(3):251-253.
- [18] Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, et al. Impact of lower range of prehypertension on cardiovascular events in a general population: the Hisayama Study. *J Hypertens.* 2012;30(5):893-900.
- [19] Baruscotti I, Barchiesi F, Jackson EK, et al. Estradiol stimulates capillary formation by human endothelial progenitor cells: role of estrogen receptor- α / β , heme oxygenase 1, and tyrosine kinase. *Hypertension.* 2010;56(3):397-404.
- [20] Imanishi T, Tsujioka H, Akasaka T. Endothelial progenitor cell senescence—is there a role for estrogen. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2010;4(1):55-69.