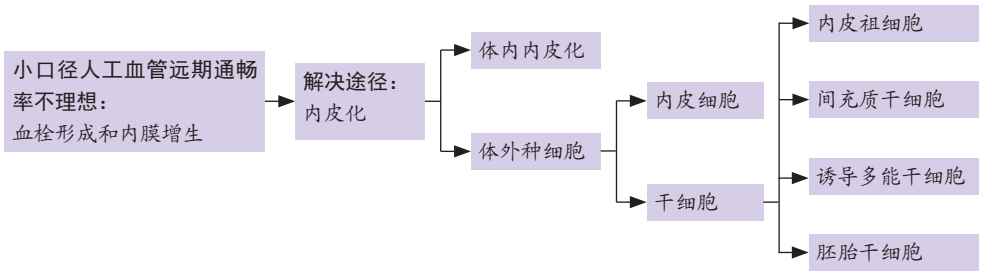
干细胞在小口径人工血管内皮化中的应用

郑安垲，刘瑞明，向秋玲

https://doi.org/10.12307/2025.021
投稿日期：2023-11-17
采用日期：2023-12-22
修回日期：2024-01-26
在线日期：2024-02-22
中图分类号：
R459.9；R363；R364
文章编号：
2095-4344(2025)01-00120-08
文献标识码：A

文章快速阅读： 干细胞可改善小口径人工血管的远期通畅率



文题释义：
小口径人工血管： 是一种直径在6 mm以下的、由人工合成材料或天然材料制备成的、可替代病变血管的管形植入物。
内皮化： 通过材料表面改性促进细胞黏附或体外种植细胞等方法，使人工血管内表面覆盖细胞，发挥类似天然内皮的生理功能。

摘要
背景： 小口径人工血管移植后由于血栓形成和内膜增生等原因造成管腔狭窄甚至闭塞，运用干细胞作为种子细胞实现人工血管的内皮化有助于改善血管移植后的远期通畅率。
目的： 总结干细胞在小口径人工血管内皮化中应用的研究进展。
方法： 由第一作者检索PubMed和万方数据库2013−2023年发表的相关文献，英文检索词为“vascular graft，tissue-engineered blood vessel/vascular tissue engineering，endothelialization，stem cells，endothelial progenitor cells，mesenchymal stem cells，induced pluripotent stem cells，embryonic stem cells”，中文检索词为“人工血管，组织工程血管/血管组织工程，内皮化，干细胞，内皮祖细胞，间充质干细胞，诱导多能干细胞，胚胎干细胞”，检索近10年国内外关于干细胞应用于小口径人工血管内皮化的相关文献，初检文献552篇，根据纳排标准最终选取81篇文献进行综述。
结果与结论： ①远期通畅率不理想限制了小口径人工血管的临床应用，造成远期通畅率低下的主要原因是血栓形成和内膜增生。天然血管内皮层具有良好的抗血栓及内膜增生性能，内皮化可以模拟天然血管的特性，是提升远期通畅率的有效手段。②小口径人工血管植入体内后会经历体内内皮化过程，但难以形成完整的内皮层。干细胞具有分化为内皮细胞的潜能，体内招募干细胞或将其作为种子细胞种植在人工血管内表面是实现内皮化的研究策略。③将内皮祖细胞、间充质干细胞、诱导多能干细胞及胚胎干细胞等作为种子细胞种植均能够一定程度改善小口径人工血管的远期通畅率，且它们各具优势。内皮祖细胞便于获取且可直接用于种植；间充质干细胞来源广泛且具有旁分泌和调节免疫的功能；诱导多能干细胞来源丰富且可消除免疫原性；胚胎干细胞增殖能力强且能多向分化。④将干细胞用于人工血管的研究目前仍未转化至临床，未来需要进一步研究并促进临床转化。
关键词： 小口径人工血管；内皮化；干细胞；内皮祖细胞；间充质干细胞；诱导多能干细胞；胚胎干细胞；综述

Application of stem cells in endothelialization of small-diameter blood vessel prosthesis

Zheng Ankai, Liu Ruiming, Xiang Qiuling
Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China
Zheng Ankai, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China
Corresponding author: Xiang Qiuling, Professor, Doctoral supervisor, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Abstract
BACKGROUND: The small-diameter blood vessel prosthesis faces the problem of lumen stenosis or even occlusion due to thrombogenesis and intimal hyperplasia after transplantation. The application of stem cells as seed cells to achieve endothelialization of blood vessel prosthesis helps to improve the long-term patency rate after vascular graft transplantation.
OBJECTIVE: To summarize the research progress of the application of stem cells in the endothelialization of small-diameter blood vessel prosthesis.
METHODS: The relevant articles published on PubMed and WanFang databases from 2013 to 2023 were retrieved by the first author. Chinese and English search terms included “vascular graft, tissue-engineered blood vessel/vascular tissue engineering, endothelialization, stem cells, endothelial progenitor cells, mesenchymal stem cells, induced pluripotent stem cells, embryonic stem cells.” The relative articles in the domestic and overseas about the application of stem

中山大学中山医学院，广东省广州市 510080
第一作者： 郑安垲，男，2003 年生，广东省东莞市人，汉族，中山大学中山医学院临床医学 (本博连读) 在读，主要从事小口径人工血管研究。
通讯作者： 向秋玲，女，教授，博士生导师，中山大学中山医学院，广东省广州市 510080
https://orcid.org/0009-0007-8517-8519 (郑安垲)
基金资助： 国家自然科学基金面上项目 (82272164)，项目负责人：向秋玲；广东省自然科学基金 (2021A1515011648)，项目负责人：向秋玲
引用本文： 郑安垲，刘瑞明，向秋玲 . 干细胞在小口径人工血管内皮化中的应用 [J]. 中国组织工程研究，2025，29(1):120-127.

cells in the endothelialization of small-diameter blood vessel prosthesis in the past 10 years were retrieved. A total of 552 articles were initially found and we finally selected 81 articles to review according to inclusion and exclusion criteria.
RESULTS AND CONCLUSION: (1) The low long-term patency rate restricts the application of small-diameter blood vessel prosthesis in clinic. The main causes of low long-term patency rate are thrombogenesis and intimal hyperplasia. The endothelium of native vessels has the function of anti-thrombogenesis and intimal hyperplasia. Endothelialization can simulate the function of native vessels, which is an effective way to improve long-term patency rate. (2) The small-diameter blood vessel prosthesis will undergo *in vivo* endothelialization after being implanted, but it is difficult to form complete endothelium. Stem cells have the potential to differentiate into endothelial cells. Recruiting stem cells *in vivo* or seeding them on the inner surface of blood vessel prosthesis *in vitro* is research strategy to achieve endothelialization. (3) The long-term patency rate of small-diameter blood vessel prosthesis has been improved to a certain extent through seeding endothelial progenitor cells, mesenchymal stem cells, induced pluripotent stem cells, and embryonic stem cells. Each has its own advantages. Endothelial progenitor cells are easy to obtain and can be directly used for seeding. Mesenchymal stem cells come from a wide range of sources and have the function of paracrine and immunological regulation. Induced pluripotent stem cells are rich in sources and the immunogenicity can be eliminated. Embryonic stem cells have a strong proliferative ability and can differentiate into many cells. (4) The application of stem cells in blood vessel prosthesis has not yet been transformed into clinic. Further researches are needed to promote clinical translation.
Key words: small-diameter blood vessel prosthesis; endothelialization; stem cell; endothelial progenitor cell; mesenchymal stem cell; induced pluripotent stem cell; embryonic stem cell; review

Funding: *National Natural Science Foundation of China, No. 82272164 (to XQL); Natural Science Foundation of Guangdong Province, China, No. 2021A1515011648 (to XQL)*
How to cite this article: *ZHENG AK, LIU RM, XIANG QL. Application of stem cells in endothelialization of small-diameter blood vessel prosthesis. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2025;29(1):120-127.*

0 引言 Introduction

心脑血管疾病居于人类死因首位，而血管置换是血管严重损伤时的重要治疗手段。目前已经用于临床的血管移植物主要包括自体血管、冷冻同种异体血管、合成假体血管、脱细胞血管支架，而种植细胞的组织工程血管移植物仍处于临床试验阶段[1]。不同类型的血管移植物各有优缺点，见**表 1**。

表 1 | 不同类型的血管移植物及其优缺点

类型	代表	优点	缺点
自体血管[3-4]	胸廓内动脉 隐静脉	金标准 无免疫原性	来源有限； 取材有创伤性； 合并基础疾病后质量不好
冷冻同种异体血管[5-6]	冷冻的供体隐静脉 冷冻的脐动脉或脐静脉	便于临床紧急应用 来源丰富	免疫原性； 细胞活性问题
合成假体血管[7-8]	膨体聚四氟乙烯 聚酯纤维	生产效率高 机械性能良好	血栓； 细菌易感性
脱细胞天然血管支架[1]	脱细胞人脐动脉 脱细胞牛颈动脉	来源丰富 低免疫原性	伦理问题； 动脉瘤形成
组织工程血管移植物[9]	以脱细胞天然血管或合成假体血管为支架种植种子细胞的人工血管	抗血栓及内膜增生血管顺应性良好	临床尚未应用

相较于大口径的血管移植物，小口径 (内径≤ 6 mm) 的血管移植物由于急性血栓形成和慢性内膜增生等原因，存在远期通畅率低的问题，制约其临床应用。天然血管内皮层具有良好的抗凝血能力和抗内膜增生能力，促进小口径人工血管内皮化可以提升远期通畅率[2]。近年来，将干细胞诱导获得内皮细胞或内皮祖细胞的研究成为热点，为干细胞作为种子细胞种植，从而实现小口径人工血管内皮化提供了坚实的研究基础[3-9]。

文章将总结近 10 年来国内外将内皮祖细胞、间充质干细胞、诱导多能干细胞和胚胎干细胞应用于小口径人工血管内皮化的最新研究进展，并总结上述干细胞的优劣之处。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者于 2023 年 10 月进行文献检索。

1.1.2 检索文献时限 检索文献发表于 2013 年 1 月至 2023 年 10 月。

1.1.3 检索数据库 PubMed 和万方数据库。

1.1.4 检索词 英文检索词为 “vascular graft, tissue-engineered blood vessel/vascular tissue engineering，endothelialization，stem cells，endothelial progenitor cells，mesenchymal stem cells，induced pluripotent stem cells，embryonic stem cells”。中文检索词为 “人工血管，组织工程血管 / 血管组织工程，内皮化，干细胞，内皮祖细胞，间充质干细胞，诱导多能干细胞，胚胎干细胞”。

1.1.5 检索文献类型 期刊论文及学位论文。

1.1.6 检索策略 包括英文及中文检索词，检索词逻辑组配见**图 1**。

PubMed 数据库	万方数据库
#1 vascular graft[Title/Abstract]	#1 主题 : 人工血管
#2 tissue-engineered blood vessel OR vascular tissue engineering[Title/Abstract]	#2 主题 : 血管组织工程 OR 组织工程血管
#3 endothelialization[All Fields]	#3 主题 : 内皮化
#4 stem cells[Title/Abstract]	#4 主题 : 干细胞
#5 endothelial progenitor cells[Title/Abstract]	#5 主题 : 内皮祖细胞
#6 mesenchymal stem cells[Title/Abstract]	#6 主题 : 间充质干细胞
#7 induced pluripotent stem cells[Title/Abstract]	#7 主题 : 诱导多能干细胞
#8 embryonic stem cells[Title/Abstract]	#8 主题 : 胚胎干细胞
#9 (#1 OR #2) AND #3 AND #4	#9 (#1 OR #2) AND #3 AND #4
#10 (#1 OR #2) AND #3 AND #5	#10 (#1 OR #2) AND #3 AND #5
#11 (#1 OR #2) AND #3 AND #6	#11 (#1 OR #2) AND #3 AND #6
#12 (#1 OR #2) AND #3 AND #7	#12 (#1 OR #2) AND #3 AND #7
#13 (#1 OR #2) AND #3 AND #8	#13 (#1 OR #2) AND #3 AND #8

图 1 | 中英文数据库检索策略图

1.1.7 检索文献量 初检文献 552 篇，其中 PubMed 数据库 518 篇，万方数据库 34 篇。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 ①将干细胞应用于小口径人工血管研究的相关文献；②干细胞发挥促进内皮化作用的相关文献。

1.2.2 排除标准 ①与此综述主要内容无关的文献；②内容重复、观点不明确及无法获取全文的文献。

1.3 文献质量评估和数据的提取 共检索到相关文献 552 篇，排除 471 篇，最终纳入 81 篇，其中 PubMed 数据库 73 篇，万方数据库 8 篇。文献检索流程见**图 2**。

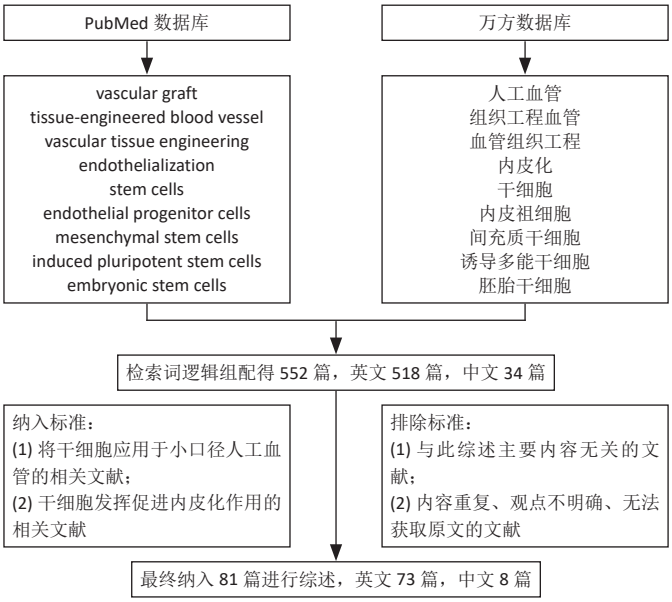
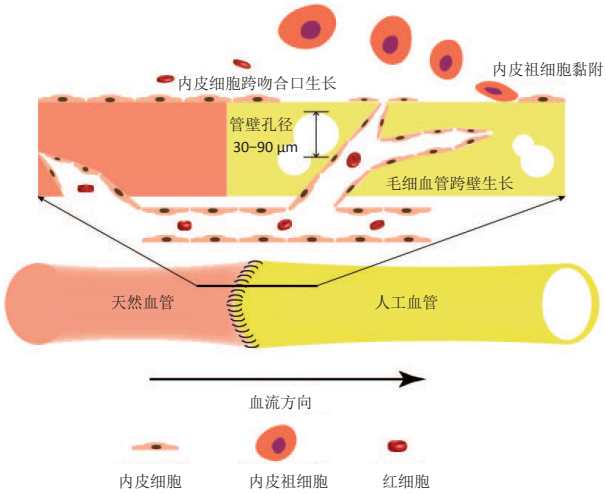


图 2 | 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 小口径人工血管的体内内皮化 内皮细胞和内皮祖细胞是参与人工血管体内内皮化的主要细胞。内皮细胞从吻合部位向人工血管的中心生长，这是对植入过程中损伤的反应[10]。跨吻合口形成的内皮层是连续的，但是仅局限于吻合口周围[11]。因此，对于较长的人工血管，中央段缺乏内皮层仍然有可能因血栓造成狭窄而影响远期通畅率。人工血管植入后，血液中的内皮祖细胞会在其表面黏附、迁移和增殖，形成内皮层[12]。然而，外周血中内皮祖细胞比例仅占约 0.01%[12-13]，而且年长者和心血管疾病患者血液中的内皮祖细胞更少，这限制了内皮祖细胞的获取[8, 14]。另外，血液中的其他细胞尤其是血管平滑肌细胞会与内皮祖细胞竞争而抑制内皮祖细胞黏附[15]，因此，依赖内皮祖细胞黏附而形成的内皮层可能是不连续的。此外，当人工血管管壁孔隙直径达到 30–90 μm 时，毛细血管通过跨壁生长促进内皮化[10]。文章概括了人工血管体内内皮化的 3 种途径：内皮细胞经吻合口内皮化、内皮祖细胞迁移黏附和毛细血管跨壁生长，见**图 3**。



图注：人工血管体内内皮化的 3 种途径：内皮细胞跨吻合口生长、内皮祖细胞黏附至人工血管、毛细血管跨壁生长。

图 3 | 人工血管体内内皮化途径

血管移植通常需要移植长度在 2 cm 以上的血管，移植后如果仅依靠体内内皮化难以形成完整的内皮层。因此，体外种植细胞后再进行移植是一种能够保证人工血管实现完整、均匀内皮化的有效途径。而且，体外种植细胞可以增强人工血管的血液相容性，减少移植后对凝血级联系统的激活，有利于人工血管移植后通畅[16]。**图 4** 列举了体外种植细胞促进小口径人工血管内皮化的重要研究。在 1978 年，研究者首次从血管组织中获取内皮细胞，体外扩增后种植在涤纶人工血管，开创了小口径人工血管体外内皮化的先河。此后 20 年间，优化内皮细胞成为提升小口径人工血管内皮化的重要研究方向。其中，通过基因编辑技术对内皮细胞进行改造从而提升其抗血栓及内膜增生性能是最为热门的研究策略。随着干细胞研究的发展，内皮祖细胞、间充质干细胞、胚胎干细胞、诱导多能干细胞陆续被应用于小口径人工血管内皮化，并逐渐取代了原代内皮细胞。目前，干细胞应用于小口径人工血管内皮化的研究聚焦于招募体内干细胞或体外种植干细胞来源内皮祖细胞或内皮细胞。

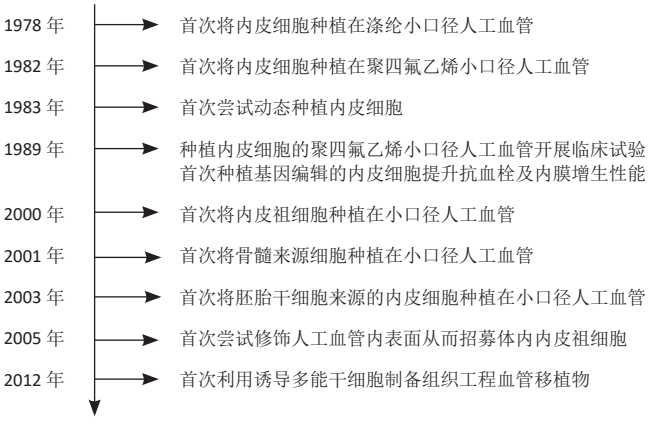
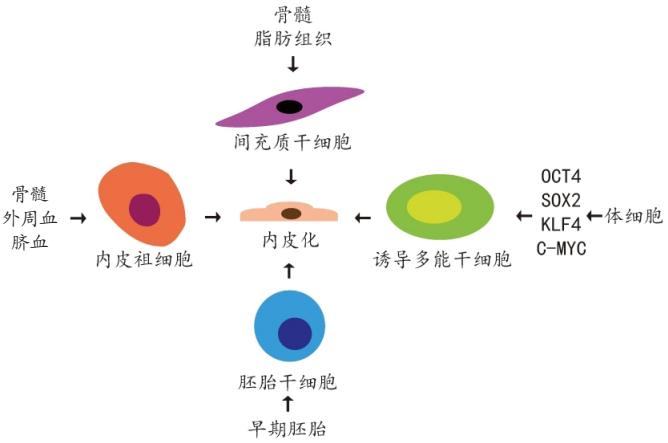


图 4 | 体外种植细胞促进小口径人工血管内皮化重要研究时间线图

2.2 小口径人工血管体外种植内皮细胞 内皮细胞可以来源于患者自体或同种异体，但是获取细胞会带来手术创伤，耗时较长，同种异体的内皮细胞存在免疫原性，而且内皮细胞的增殖能力低且来源有限，质量受生理状态或病理状态的影响[16-20]。脐静脉内皮细胞具有数量多、生长快的特点，从脐带获取血管组织不需要额外的手术创伤，相比于患者或其他供体的内皮细胞更具优势[21]。但是从多种血管细胞中纯化脐静脉内皮细胞比较困难[21]。另有研究发现脐静脉内皮细胞在动态培养之后并没有展现出与流动方向一致的排列方式，不利于防止动脉粥样硬化以及减少炎症信号[22]。此外，脐静脉内皮细胞在人工血管材料上黏附并不牢固，不利于防止血栓形成[21]。因此，直接种植内皮细胞需要面临细胞来源少、细胞质量差、准备时间长以及内皮化效果不理想等问题，而应用干细胞为解决以上问题提供了新的思路。

2.3 干细胞与小口径人工血管 干细胞具有自我更新和多向分化能力，应用于小口径人工血管展现出了巨大的潜能。目前，应用于血管组织工程的干细胞有内皮祖细胞、间充质干细胞、诱导多能干细胞和胚胎干细胞，见**图 5**。



图注：应用于小口径人工血管内皮化的干细胞有内皮祖细胞、间充质干细胞、诱导多能干细胞、胚胎干细胞。内皮祖细胞可来源于骨髓、外周血及脐血。间充质干细胞主要来源于骨髓和脂肪组织。诱导多能干细胞可通过八聚体结合转录因子 (OCT4)、性别决定区 Y 框蛋白 2(SOX2)、Kruppel 样因子 2(KLF2)、细胞－髓细胞瘤病毒癌基因 (C-MYC) 共 4 个因子重编程体细胞获得。胚胎干细胞来源于早期胚胎。

图 5 ｜干细胞应用于小口径人工血管内皮化

2.3.1 内皮祖细胞内皮化 内皮祖细胞是内皮细胞的前体细胞，存在于骨髓、外周血和脐血等[19]。根据目前共识，内皮祖细胞主要表面标记为 CD34 和血管内皮生长因子受体 2[23]，也有根据 CD45，CD14，CD133 和 CD146 等标志物对其进行更细致的分类[24]。内皮祖细胞可通过自身细胞增殖或分泌促血管生成细胞因子及生长因子直接或间接促进内皮形成[25]。MUNISWAMI 等[26]发现脐血内皮祖细胞在体外培养时可自发形成管状排列的结构，而且这些内皮祖细胞与成熟内皮细胞具有相似的功能。内皮祖细胞还可以分化出内皮生长细胞，它们也能够抗血栓和抑制内膜增生[27-28]。

内皮祖细胞用于小口径人工血管内皮化主要有两种研究策略：促进人工血管招募体内内皮祖细胞或体外种植内皮祖细胞。体内内皮祖细胞的动员、归巢和分化可以促进血管移植物的体内内皮化，因此借助特异分子招募体内内皮祖细胞或增强其附着从而促进原位内皮化是一种研究策略。常用的表面修饰分子包括多肽、核苷酸及药物等，修饰后的人工血管可以促进内皮祖细胞归巢。在人工血管上种植内皮祖细胞后再移植入体内是另一种人工血管内皮化的研究策略。汪川等[29]将兔骨髓来源的内皮祖细胞种植在脱细胞人脐动脉后移植于兔颈动脉，可以观察到移植术后 30 d 血管仍保持通畅。内皮祖细胞在体外分化为内皮细胞的功能以及在人工血管上的黏附能力会影响内皮祖细胞体外种植促进内皮化的效果。细胞因子对内皮祖细胞的动员和分化有一定作用，研究发现血管内皮生长因子或基质细胞衍生因子 1α 等均可以促进体外内皮祖细胞的动员、分化及在人工血管上的生长[25, 30-31]。此外，MELCHIORRI 等[32]借助管状灌注系统提供类似静脉系统的低水平剪切应力，发现动态培养下内皮祖细胞内皮一氧化氮合酶 3 的表达上调，有助于抑制血小板黏附聚集从而抑制血栓形成，而且内皮祖细胞在人工血管上增殖、黏附以及分化为内皮细胞的功能增强，分布也比静态培养更为密集。

表 2 列举了促进人工血管招募体内内皮祖细胞的分子[33-38]，它们在动物实验中展现出良好的远期通畅率。

表 2 ｜人工血管表面修饰招募内皮祖细胞

表面修饰	人工血管	移植部位	通畅率
重组贻贝黏附蛋白 C 末端精氨酸－甘氨酸－天冬氨酸序列[33]	聚己内酯	兔颈总动脉	4 周后为 67%
5－氨基咪唑－4－甲酰胺核苷酸[34]	脱细胞大鼠颈动脉	大鼠颈动脉	3 个月后为 70%
淫羊藿苷[35]	脱细胞大鼠颈总动脉	大鼠颈总动脉	3 个月后为 80%
腺苷 A2a 受体激动剂 CGS21680[36]	脱细胞大鼠颈总动脉	大鼠右颈动脉	6 个月后为 80%
二硫环八肽 LXW7[37]	聚己内酯 / 聚乳酸静电纺丝	大鼠颈总动脉	6 周后为 83%
辛伐他汀水凝胶[38]	聚四氟乙烯血管补片	大鼠颈动脉	2 周后为 100%

需要指出的是，内皮祖细胞在体外增殖能力弱，培养两三代后细胞活性会下降。因此，相较于体外种植内皮祖细胞，促进人工血管招募体内内皮祖细胞更具有前景。随着材料科学的发展，修饰人工血管促进招募体内内皮祖细胞从而实现内皮化是解决内皮祖细胞体外增殖能力弱的有效手段。涂层技术、水凝胶技术及纳米颗粒技术等均能够应用于人工血管表面修饰从而促进招募外周血内皮祖细胞。

2.3.2 间充质干细胞内皮化 间充质干细胞是一群高表达 CD105，CD90，CD73 及 CD44，低表达 CD34，CD45，CD11b，CD19 及 HLA-DR 等标志物的细胞，广泛存在于骨髓及脂肪等组织中，具有强大的增殖能力和分化潜能，适合作为人工血管内皮化的种子细胞。间充质干细胞可以在血管内皮生长因子的诱导下向内皮细胞分化[39]。此外，间充质干细胞具有旁分泌和免疫调节功能，可以分泌抗炎症因子并调控巨噬细胞的极化，保护人工血管免受炎症反应[21, 40]。最常用于小口径人工血管的间充质干细胞有骨髓间充质干细胞和脂肪间充质干细胞，胸腺、毛囊和羊膜等来源的间充质干细胞也被用于人工血管研究。

骨髓间充质干细胞：骨髓间充质干细胞应用于小口径人工血管内皮化的研究策略是将其诱导成内皮细胞后种植在人工血管。利用血管内皮生长因子单因子诱导骨髓间充质干细胞向内皮细胞分化是较成熟的方法，而刘明颖[41]发现血管内皮生长因子和成纤维细胞生长因子协同作用比血管内皮生长因子单独诱导效果更佳。艾文佳等[42]通过调节转化生长因子 β1 主要 I 型受体 ALK5 的活化水平从而诱导骨髓间充质干细胞分化为内皮细胞，种植到脱细胞异种动脉支架 7 d 后观察到较完整的内皮层。此外，作者课题组发现过表达 Gremlin1 可以促进骨髓间充质干细胞在缺血环境中存活并有助于血管新生[43]，提示种植过表达 Gremlin1 的骨髓间充质干细胞有助于人工血管内皮化。与上述内皮祖细胞作用相似，骨髓间充质干细胞可被招募至人工血管从而促进内皮化。SHAFIQ 等[44]发现含有 P 物质和肝素的人工血管移植到大鼠背部皮下后可以招募骨髓间充质干细胞。他们课题组还发现缓释 P 物质及基质细胞衍生因子 1α 的聚己内酯 / 胶原人工血管可以增强细胞浸润、骨髓间充质干细胞招募和血管形成，移植到兔腹主动脉 4 周后形成血管性血友病因子阳性的

单层细胞层[45]。需要指出的是，骨髓间充质干细胞仅占骨髓单个核细胞约0.01%，且随着年龄的增长，其所占比例以及分化能力会逐渐下降，制约了募集体内骨髓间充质干细胞实现人工血管内皮化的效果，提示外源性补充骨髓间充质干细胞可能是实现内皮化的有效补充。

脂肪间充质干细胞：该细胞存在于人体的脂肪组织当中，脂肪抽吸术常见手术部位为腹股沟皮下，创伤小于骨髓穿刺术。脂肪间充质干细胞应用于小口径人工血管内皮化的策略包括将其诱导为内皮细胞后种植或直接种植在人工血管。脂肪间充质干细胞具有成血管功能，可以分化为内皮细胞。BERTANHA等[46]用人血小板裂解物来源的内皮诱导剂生长因子将脂肪间充质干细胞诱导为功能性内皮细胞，种植到脱细胞血管支架上可形成内皮层以及毛细血管样结构。FERIMAN等[47]发现脂肪间充质干细胞和脂肪来源的微血管内皮细胞共同种植在聚乳酸/聚乳糖基乙醇酸人工血管上有助于血管生成和血管网络形成。LIN等[48]发现1−磷酸−鞘氨醇可以刺激种植的脂肪间充质干细胞发挥内皮样功能并防止syndecan-1脱落，增强了脱细胞人脐动脉的抗血栓性能。此外，POLICHA等[49]利用糖尿病患者来源脂肪间充质干细胞种植在人大隐静脉，发现其血管生成能力与正常间充质干细胞无显著差异，但其向内皮细胞分化的功能下降，提示疾病状态会影响脂肪间充质干细胞的质量。然而，由于获取脂肪间充质干细胞并分化扩增内皮细胞耗时长，有研究直接将脂肪间充质干细胞种植在人工血管并进行移植，一些动物实验证实远期通畅效果良好[50-53]，见**表3**。这些研究提示将脂肪间充质干细胞作为种子细胞直接种植可以发挥类似内皮细胞的功能。

表3 | 脂肪间充质干细胞直接种植在人工血管后移植入动物体内

来源	人工血管	移植部位	通畅时间
大鼠来源[50]	脱细胞牛冠状动脉	大鼠腹主动脉	30 d
人来源[51]	脱细胞人隐静脉	兔腹主动脉	8周
人来源[52]	聚氨酯人工血管	大鼠腹主动脉	8周
兔来源[53]	兔体内制备的生物管	兔颈总动脉	5个月

其他类型间充质干细胞：胸腺间充质干细胞存在于胸腺的小叶间小梁，在免疫系统的发育和功能执行中发挥重要作用，作为种子细胞的优势是免疫反应调节能力[54]。毛囊间充质干细胞可以分化为平滑肌细胞，但是目前还没有发现可以直接诱导获得内皮细胞，有研究也尝试将毛囊间充质干细胞重编程为诱导多能干细胞后再分化为内皮细胞[55-56]。羊膜间充质干细胞存在于人类胎盘，它们分泌旁分泌因子从而调节内皮功能，在体外可以增强内皮细胞的活力并促进内皮细胞网络的形成，在体内可诱导血管生成[57]。除了上述组织来源的间充质干细胞以外，以往还有研究聚焦于脐带、脐血、羊水和心包积液等来源的间充质干细胞[58-60]。

除了不同间充质干细胞来源之外，间充质干细胞亚群、氧化应激、生物力学环境等因素也会影响内皮化效果。选择促血管新生能力强的间充质干细胞亚群作为种子细胞可以有效促进内皮化。间充质干细胞在体外扩增过程中会差异性表达醛脱氢酶，醛脱氢酶可以在细胞受到氧化应激时起保护作用。SHERMAN等[61]发现高表达醛脱氢酶的间充质干细胞是促血管生成的亚群，适用于治疗性血管重建。人工血管移植过程中吻合口附近的天然内皮损伤会引起氧化应激，从而导致间充质干细胞的功能活性下降及凋亡增加。BAI等[62]利用肿瘤坏死因子α预处理静脉移植物，改善间充质干细胞在氧化应激下的存活和迁移，移植后间充质干细胞可以分泌血管内皮生长因子及肝细胞生长因子保护吻合口附近内皮细胞，同时抑制内膜增生，提示可以预处理内皮化的人工血管从而促进移植后适应局部氧化应激环境。此外，特定的生物力学环境作为一种物理信号，对间充质干细胞发挥内皮化功能有重要作用。LI等[39]发现机械力在血管内皮生长因子诱导间充质干细胞向内皮细胞的分化中起促进作用。LA等[63]对种植脂肪间充质干细胞的血管施加适当的动态剪切应力后发现其抗血小板黏附能力有所提升，而且脂肪间充质干细胞在人工血管上沿着特定方向有序排布，这种排列方式有利于人工血管移植后适应血流动力学环境。JIAO等[64]通过增加生物反应器的搏动刺激频率增强骨髓间充质干细胞在脱细胞人工血管上的黏附、增殖和分化能力。但是，ZHAO等[65]发现施加过高和过长时间的剪切应力会导致间充质干细胞的凋亡和死亡，而内源性的细胞凋亡抑制蛋白1是保护间充质干细胞在过度剪切应力下生存的重要分子。

尽管间充质干细胞在人体内分布广泛，但其在体外培养条件下易衰老，增殖和分化潜能在8−10代之后有所下降，种植后可能难以发挥令人满意的生理功能。而且，对于糖尿病患者，高血糖状态导致间充质干细胞修复和再生血管组织的能力受损，严重时间充质干细胞的免疫调节和抗炎症功能也会受到影响[40]。值得一提的是，在上述众多间充质干细胞中，脂肪间充质干细胞具有获取创伤性小、可以直接用于种植的优势，更适合作为小口径人工血管的种子细胞。

2.3.3 诱导多能干细胞内皮化 在2006年，Yamanaka在成纤维细胞利用反转录病毒诱导生成多能干细胞。这种诱导形成的干细胞在形态、增殖分化潜力、细胞表面抗原、类胚体和畸胎瘤生成能力等方面与胚胎干细胞极为相似。诱导多能干细胞来源广泛且易于获得，可来自皮肤、外周血和尿液等[8, 66]。将患者来源的细胞重编程为诱导多能干细胞可以避免伦理及免疫排斥问题。此外，如果患者的血管细胞因衰老、血管疾病或基因突变等受到损害，可通过细胞重编程或基因编辑等方式纠正[8, 67]。

诱导多能干细胞用于人工血管内皮化最常见思路是将其分化为内皮细胞后种植在人工血管。目前将诱导多能干细胞分化为内皮细胞主要有4种方法：与基质细胞共培养、类胚体途径、添加细胞因子的二维培养和三维培养[17]。近年来，上述方法也在不断改进与完善。有研究将分化培养基中所有动物来源的试剂更换为人来源的试剂并分化无异基因条件的内皮细胞，种植在脱细胞人脐动脉后发现它们能发挥类似于一般内皮细胞的功能[68]。然而，有学者认为诱导多能干细胞来源内皮细胞的功能不如人体内源性内皮细胞。BEZENAH等[69]将脐静脉内皮细胞

和诱导多能干细胞来源内皮细胞分别与成纤维细胞进行三维共培养，发现二者均能形成成熟的血管样网络，但是诱导多能干细胞来源内皮细胞形成的毛细血管芽更少。LUO 等[18]将种植诱导多能干细胞来源内皮细胞的人工血管移植到裸鼠主动脉，发现 7 d 后人工血管上存在诱导多能干细胞来源内皮细胞和大鼠内皮细胞，而 30 d 时只存在大鼠内皮细胞，说明宿主体内内皮细胞可能会更新体外种植的诱导多能干细胞来源内皮细胞。尽管诱导多能干细胞可以分化为内皮细胞，但人体内皮细胞在不同的血管类别和组织类型之间表现出高度的异质性[70]。SIVARAPATNA 等[71]利用生物反应器为诱导多能干细胞来源内皮细胞提供生理水平的剪切应力，发现内皮细胞动脉样表型相关的标志物表达上调。但是目前尚无将诱导多能干细胞分化为各器官特异性内皮细胞亚型的方法，未来的研究可以针对特定器官诱导内皮细胞并种植在人工血管用于特定部位病变血管移植。此外，诱导多能干细胞来源内皮细胞还可用于构建人工血管疾病模型，ATCHISON 等[72]利用 Hutchinson-Gilford 早衰综合征患者诱导多能干细胞来源的内皮细胞和平滑肌细胞制备人工血管，发现其表达与内皮相关的心血管疾病的标志物。

除了将诱导多能干细胞分化为内皮细胞，还可以将诱导多能干细胞分化为内皮祖细胞或间充质干细胞，直接作为种子细胞或进一步分化为内皮细胞。作者课题组发现 Gremlin1 会抑制诱导多能干细胞向中胚层分化而促进内皮祖细胞的分化与扩增，提示可以在内皮祖细胞体外扩增阶段外源性添加重组的 Gremlin1 从而获得充足的内皮祖细胞作为种子细胞[66]。SAMUEL 等[73]在人包皮成纤维细胞来源的诱导多能干细胞所分化的细胞中选择出 $CD34^+/KDR^+/NRP1^+$ 的内皮祖细胞，并利用二维的培养系统扩增并分化内皮细胞，联合同一诱导多能干细胞来源的间充质干细胞构建组织工程血管移植物。SUNDARAM 等[74]利用无血清的化学诱导分化方法，经过神经嵴中间体将诱导多能干细胞分化为间充质干细胞用于构建组织工程血管移植物。

将诱导多能干细胞应用于小口径人工血管内皮化也需要一定的考量，潜在的畸胎瘤形成风险是主要顾虑之一。细胞重编程技术的发展很大程度上解决了诱导多能干细胞的成瘤性问题，已有的非整合性重编程方法可以保证其安全性[75]。临床上利用患者细胞构建诱导多能干细胞来源内皮细胞需要耗费大量时间，而预先大规模生产和冷冻保存患者诱导多能干细胞来源内皮细胞可用于构建组织工程血管移植物[67]。若需要应用同种异体来源的诱导多能干细胞，可以通过消除人类白细胞抗原的表达来建立“通用的”诱导多能干细胞，从而降低免疫原性[20]。另外，诱导多能干细胞的重编程效率低是需要关注的问题[76]。尽管如此，诱导多能干细胞为内皮细胞、内皮祖细胞提供无创且可大量扩增的来源，能够有效解决原代内皮细胞及内皮祖细胞数量有限、质量受年龄和疾病状态影响以及体外增殖能力弱的问题，因此应用诱导多能干细胞仍然是一种很有前景的人工血管内皮化策略，其研究热度将持续上升。未来的研究需要关注诱导多能干细胞来源内皮细胞及内皮祖细胞与原代细胞之间存在的功能差异，确保诱导多能干细胞应用于小口径人工血管内皮化能够达到理想的远期通畅率。

2.3.4 胚胎干细胞内皮化 胚胎干细胞来源于早期胚胎或原始性腺，具有自我更新和多向分化的潜能，它们表达 AKP，SSEA-3 和 SSEA-4 等表面分子。理论上，胚胎干细胞可以被诱导为内皮细胞、内皮祖细胞及间充质干细胞。夏振伟等[77]发现血管内皮生长因子联合低氧的培养条件可以促进 H9 细胞向内皮细胞分化，而且这种内皮细胞能够摄取低密度脂蛋白并形成类似微血管的结构。CAMPAGNOLO 等[78]发现胚胎干细胞来源的 $c\text{-}Kit^+/Sca\text{-}1^-$ 血管祖细胞可以通过 Klf4/β-catenin 依赖的途径诱导向内皮细胞的分化而抑制向平滑肌细胞的分化，而将 $c\text{-}Kit^+$ 细胞来源的内皮细胞种植在脱细胞小鼠降主动脉并置换小鼠颈动脉 4 周后可保持 100% 的通畅率。SUNDARAM 等[79]认为人胚胎干细胞来源的间充质干细胞也可以作为种子细胞。此外，ZHAO 等[80]利用 A549 细胞的条件培养基对脱细胞大鼠腹主动脉进行预处理后，发现小鼠胚胎干细胞在人工血管上的黏附效果有所提升，分布也更均匀。

然而，胚胎干细胞的伦理及免疫排斥问题限制其应用[19，81]。胚胎干细胞具有多向分化的潜能，存在形成畸胎瘤的风险[19]，以往的研究也发现胚胎干细胞应用于人工血管可检测到软骨和骨组织的标志物[81]。因此，胚胎干细胞应用于小口径人工血管内皮化的研究向临床转化仍面临较大挑战。**表 4**

表 4 | 各种干细胞应用于小口径人工血管内皮化的优点与缺点

干细胞	优点	缺点
内皮祖细胞[12-14]	(1) 获取操作创伤性小； (2) 可直接种植而无需诱导分化	(1) 细胞数量少； (2) 受年龄和疾病影响
间充质干细胞[8，21，40，55]	(1) 来源丰富； (2) 旁分泌功能； (3) 免疫调节功能	(1) 获取有创伤性； (2) 体外增殖分化能力下降； (3) 质量受疾病影响
诱导多能干细胞[20，67，75，76]	(1) 来源丰富且无伦理问题； (2) 多向分化潜能； (3) 可消除 HLA 及纠正基因突变	(1) 肿瘤形成风险； (2) 重编程再分化过程耗时长； (3) 重编程效率低
胚胎干细胞[19，81]	(1) 增殖能力强； (2) 多向分化潜能	(1) 伦理和免疫排斥问题； (2) 畸胎瘤形成

3 小结与展望 Summary and prospects

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 干细胞应用于小口径人工血管内皮化相比于内皮细胞具有很大优势，且每种干细胞各有优劣。目前，领域内有很多关于干细胞应用于人工血管内皮化的研究，包括修饰人工血管从而促进移植后招募体内内皮祖细胞以及体外将内皮祖细胞或其他干细胞来源的内皮祖细胞、内皮细胞种植在人工血管上，这些研究均有助于提升人工血管抗血栓及抑制内膜增生的性能。也有部分研究通过动物实验展现出良好的内皮化效果及理想的远期通畅率，有助于推动内皮化的小口径人工血管转化为临床应用。组织工程血管移植物尚处于临床试验阶段，有待进一步研究为临床应用提供依据。与临床转化密切相关的问题包括：如何在保证细胞质量的同时缩短细胞获取、分化、种植和人工血管移植的周期；如何利用干细胞预先制备内皮

化的人工血管以便临床及时应用。此外，人工血管内皮化仍存在诸多挑战，例如种植后的细胞能否呈现类似天然血管内皮的排布方式；如何模拟和重现天然血管的微结构从而提高人工血管的血液相容性；如何保证干细胞在人工血管上的长期存活或更新等。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 该综述总结了近10年来将干细胞应用于小口径人工血管最新研究进展，它们的目的都是为了抑制血栓形成和内膜增生从而提升小口径人工血管的远期通畅率。在阐述体外种植内皮细胞不足之处的基础上，文章主要展示了内皮祖细胞、间充质干细胞、诱导多能干细胞、胚胎干细胞促进小口径人工血管内皮化的方式。综合上述论述，文章在此对干细胞应用于人工血管内皮化的优点予以总结：①细胞来源丰富；②取材创伤性小；③有方法减少患者或供者生理、病理状态对细胞质量的影响；④动物实验证实小口径人工血管的远期通畅率良好。

3.3 综述的局限性 ①文章侧重于干细胞在小口径人工血管内皮化的应用，但小口径人工血管的物理性能对其发挥正常生理功能也具有重要作用；②由于篇幅所限，文章未对人工血管材料制备以及干细胞其他方面作用进行论述。

3.4 综述的重要意义 文章较为完整地介绍了各种干细胞在小口径人工血管内皮化的研究进展，总结了干细胞应用于人工血管内皮化的条件，并提出今后研究需要解决的问题，为感兴趣的读者展现了干细胞应用于小口径人工血管内皮化的广阔前景与未来挑战。

3.5 课题专家组对未来的建议 近年来，在人工血管领域促进生命科学与材料科学的交叉融合成为研究热点。目前关于干细胞促进小口径人工血管内皮化的研究主要聚焦于体内招募内皮祖细胞或体外种植种子细胞，而缺乏联合体外种植与体内招募从而促进小口径人工血管内皮化的文献。在体外种植细胞的基础上，联合材料表面改性促进招募外周血内皮祖细胞是否可以进一步提升小口径人工血管的内皮化效果，值得深入研究探讨。

作者贡献：郑安垲负责综述构思、文献检索、分析总结和初稿撰写。刘瑞明负责人工血管相关内容核对和修改。向秋玲负责综述修改及项目指导。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名－非商业性使用－相同方式共享4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检索系统进行3次查重。文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] AFRA S, MATIN MM. Potential of mesenchymal stem cells for bioengineered blood vessels in comparison with other eligible cell sources. Cell Tissue Res. 2020;380(1):1-13.
[2] BIAN Q, CHEN J, WENG Y, et al. Endothelialization strategy of implant materials surface: the newest research in recent 5 years. J Appl Biomater Funct Mater. 2022;20:22808000221105332.
[3] ASLANI S, KABIRI M, HOSSEINZADEH S, et al. The applications of heparin in vascular tissue engineering. Microvasc Res. 2020;131:104027.
[4] CHEN SG, UGWU F, LI WC, et al. Vascular Tissue Engineering: advanced Techniques and Gene Editing in Stem Cells for Graft Generation. Tissue Eng Part B Rev. 2021;27(1):14-28.
[5] NIKLASON LE, LAWSON JH. Bioengineered human blood vessels. Science. 2020; 370(6513):eaaw8682.
[6] ARUTYUNYAN I, FATKHUDINOV T, SUKHIKH G. Umbilical cord tissue cryopreservation: a short review. Stem Cell Res Ther. 2018;9(1):236.
[7] KIRKTON RD, PRICHARD HL, SANTIAGO-MAYSONET M, et al. Susceptibility of ePTFE vascular grafts and bioengineered human acellular vessels to infection. J Surg Res. 2018;221:143-151.
[8] JOUDA H, LARREA MURILLO L, WANG T. Current progress in vascular engineering and its clinical applications. Cells. 2022;11(3):493.
[9] NAEGELI KM, KURAL MH, LI Y, et al. Bioengineering human tissues and the future of vascular replacement. Circ Res. 2022;131(1):109-126.
[10] SÁNCHEZ PF, BREY EM, BRICEÑO JC. Endothelialization mechanisms in vascular grafts. J Tissue Eng Regen Med. 2018;12(11):2164-2178.
[11] TALACUA H, SMITS AI, MUYLAERT DE, et al. In situ tissue engineering of functional small-diameter blood vessels by host circulating cells only. Tissue Eng Part A. 2015;21(19-20):2583-2594.
[12] JANA S. Endothelialization of cardiovascular devices. Acta Biomater. 2019;99: 53-71.
[13] FALAY M, AKTAS S. Endothelial progenitor cells (EPC) count by multicolor flow cytometry in healthy individuals and diabetes mellitus (DM) patients. Clin Lab. 2016;62(11):2161-2166.
[14] 田玲，周诺. 内皮祖细胞生物学特性的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志，2019,29(10):112-116,130.
[15] SU LC, XU H, TRAN RT, et al. In situ re-endothelialization via multifunctional nanoscaffolds. ACS Nano. 2014;8(10):10826-10836.
[16] DAHAN N, SARIG U, BRONSHTEIN T, et al. Dynamic autologous reendothelialization of small-caliber arterial extracellular matrix: a preclinical large animal study. Tissue Eng Part A. 2017;23(1-2):69-79.
[17] JANG S, COLLIN DE L'HORTET A, SOTO-GUTIERREZ A. Induced pluripotent stem cell-derived endothelial cells: overview, current advances, applications, and future directions. Am J Pathol. 2019;189(3):502-512.
[18] LUO J, QIN L, PARK J, et al. Readily available tissue-engineered vascular grafts derived from human induced pluripotent stem cells. Circ Res. 2022;130(6): 925-927.
[19] ZOU T, FAN J, FARTASH A, et al. Cell-based strategies for vascular regeneration. J Biomed Mater Res A. 2016;104(5):1297-1314.
[20] SHI X, HE L, ZHANG SM, et al. Human iPS cell-derived tissue engineered vascular graft: recent advances and future directions. Stem Cell Rev Rep. 2021;17(3): 862-877.
[21] CAI Q, LIAO W, XUE F, et al. Selection of different endothelialization modes and different seed cells for tissue-engineered vascular graft. Bioact Mater. 2021; 6(8):2557-2568.
[22] KRAUS X, VAN DE FLIERDT E, RENZELMANN J, et al. Peripheral blood derived endothelial colony forming cells as suitable cell source for pre-endothelialization of arterial vascular grafts under dynamic flow conditions. Microvasc Res. 2022; 143(1095-9319 (Electronic)):104402.
[23] MEDINA RJ, BARBER CL, SABATIER F, et al. Endothelial progenitors: a consensus statement on nomenclature. Stem Cells Transl Med. 2017;6(5):1316-1320.
[24] CHOPRA H, HUNG MK, KWONG DL, et al. Insights into endothelial progenitor cells: origin, classification, potentials, and prospects. Stem Cells Int. 2018;2018: 9847015.
[25] BRAGHIROLLI DI, HELFER VE, CHAGASTELLES PC, et al. Electrospun scaffolds functionalized with heparin and vascular endothelial growth factor increase the proliferation of endothelial progenitor cells. Biomed Mater. 2017;12(2):025003.
[26] MUNISWAMI DM, REDDY LVK, AMIRTHAM SM, et al. Endothelial progenitor/stem cells in engineered vessels for vascular transplantation. J Mater Sci Mater Med. 2020;31(12):119.
[27] GLYNN JJ, HINDS MT. Endothelial outgrowth cells regulate coagulation, platelet accumulation, and respond to tumor necrosis factor similar to carotid endothelial cells. Tissue Eng Part A. 2015;21(1-2):174-182.
[28] GLYNN JJ, HINDS MT. Endothelial outgrowth cells: function and performance in vascular grafts. Tissue Eng Part B Rev. 2014;20(4):294-303.
[29] 汪川，李京倖，辛毅，等. 人脱细胞脐动脉支架与兔骨髓内皮祖细胞构建组织工程血管的实验研究 [J]. 心肺血管病杂志，2014,33(4):586-591.
[30] GUO HF, DAI WW, QIAN DH, et al. A simply prepared small-diameter artificial blood vessel that promotes in situ endothelialization. Acta Biomater. 2017;54: 107-116.
[31] CHEN X, WANG J, AN Q, et al. Electrospun poly (L-lactic acid-co-varepsilon-caprolactone) fibers loaded with heparin and vascular endothelial growth factor to improve blood compatibility and endothelial progenitor cell proliferation. Colloids Surf B Biointerfaces. 2015;128:106-114.

[32] MELCHIORRI AJ, BRACAGLIA LG, KIMERER LK, et al. In vitro endothelialization of biodegradable vascular grafts via endothelial progenitor cell seeding and maturation in a tubular perfusion system bioreactor. Tissue Eng Part C Methods. 2016;22(7):663-670.
[33] KANG TY, LEE JH, KIM BJ, et al. In vivo endothelization of tubular vascular grafts through in situ recruitment of endothelial and endothelial progenitor cells by RGD-fused mussel adhesive proteins. Biofabrication. 2015;7(1):015007.
[34] 吴杨霄 . 调控干细胞能量代谢在体构建小口径组织工程血管 [D]. 重庆 : 第三军医大学 ,2015.
[35] 杨婧媛 . 表面修饰诱导原位抗凝及促内皮化的组织工程血管构建 [D]. 重庆 : 陆军军医大学 ,2019.
[36] CHEN W, XIAO L, BAI J, et al. The promotion of tissue engineering blood vessel patency by CGS21680 through regulating pro-inflammatory activities of endothelial progenitor cell. J Biomed Mater Res A. 2018;106(10):2634-2642.
[37] HAO D, FAN Y, XIAO W, et al. Rapid endothelialization of small diameter vascular grafts by a bioactive integrin-binding ligand specifically targeting endothelial progenitor cells and endothelial cells. Acta Biomater. 2020;108(1878-7568 (Electronic)):178-193.
[38] THITIWUTHIKIAT P, II M, SAITO T, et al. A vascular patch prepared from Thai silk fibroin and gelatin hydrogel incorporating simvastatin-micelles to recruit endothelial progenitor cells. Tissue Eng Part A. 2015;21(7-8):1309-1319.
[39] LI N, RICKEL AP, HONG Z. On-site differentiation of human mesenchymal stem cells into vascular cells on extracellular matrix scaffold under mechanical stimulations for vascular tissue engineering. Methods Mol Biol. 2022;2375 (1940-6029 (Electronic)):35-46.
[40] DHULEKAR J, SIMIONESCU A. Challenges in vascular tissue engineering for diabetic patients. Acta Biomater. 2018;70:25-34.
[41] 刘明颖 . 海藻酸钙微纤维中包封的骨髓间充质干细胞被诱导向血管内皮分化的研究 [D]. 重庆 : 重庆大学 ,2018.
[42] 艾文佳 , 李杰 , 李雯 , 等 . 调节 ALK5 受体活化水平优化间充质干细胞的内皮分化及组织工程血管的应用 [J]. 中山大学学报 (医学科学版),2013,34(2):207-214.
[43] XIANG Q, HONG D, LIAO Y, et al. Overexpression of gremlin1 in mesenchymal stem cells improves hindlimb ischemia in mice by enhancing cell survival. J Cell Physiol. 2017;232(5):996-1007.
[44] SHAFIQ M, JUNG Y, KIM SH. Covalent immobilization of stem cell inducing/recruiting factor and heparin on cell-free small-diameter vascular graft for accelerated in situ tissue regeneration. J Biomed Mater Res A. 2016;104(6):1352-1371.
[45] SHAFIQ M, ZHANG Q, ZHI D, et al. In Situ blood vessel regeneration using SP (Substance P) and SDF (Stromal cell-derived factor)-1alpha peptide eluting vascular grafts. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018;38(7):e117-e134.
[46] BERTANHA M, MOROZ A, ALMEIDA R, et al. Tissue-engineered blood vessel substitute by reconstruction of endothelium using mesenchymal stem cells induced by platelet growth factors. J Vasc Surg. 2014;59(6):1677-1685.
[47] FREIMAN A, SHANDALOV Y, ROZENFELD D, et al. Adipose-derived endothelial and mesenchymal stem cells enhance vascular network formation on three-dimensional constructs in vitro. Stem Cell Res Ther. 2016;7:5.
[48] LIN CH, LU JH, HSIA K, et al. The antithrombotic function of sphingosine-1-phosphate on human adipose-stem-cell-recellularized tissue engineered vascular graft in vitro. Int J Mol Sci. 2019;20(20):5218.
[49] POLICHA A, ZHANG P, CHANG L, et al. Endothelial differentiation of diabetic adipose-derived stem cells. J Surg Res. 2014;192(2):656-663.
[50] LIN CH, HSIA K, TSAI CH, et al. Decellularized porcine coronary artery with adipose stem cells for vascular tissue engineering. Biomed Mater. 2019;14(4):045014.
[51] MCILHENNY S, ZHANG P, TULENKO T, et al. eNOS transfection of adipose-derived stem cells yields bioactive nitric oxide production and improved results in vascular tissue engineering. J Tissue Eng Regen Med. 2015;9(11):1277-1285.
[52] HASKETT DG, SALEH KS, LORENTZ KL, et al. An exploratory study on the preparation and evaluation of a “same-day” adipose stem cell-based tissue-engineered vascular graft. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;156(5):1814-1822 e1813.
[53] TSENG YC, ROAN JN, HO YC, et al. An in vivo study on endothelialized vascular grafts produced by autologous biotubes and adipose stem cells (ADSCs). J Mater Sci Mater Med. 2017;28(10):166.
[54] IACOBAZZI D, SWIM MM, ALBERTARIO A, et al. Thymus-derived mesenchymal stem cells for tissue engineering clinical-grade cardiovascular grafts. Tissue Eng Part A. 2018;24(9-10):794-808.
[55] KOOBATIAN MT, LIANG MS, SWARTZ DD, et al. Differential effects of culture senescence and mechanical stimulation on the proliferation and leiomyogenic differentiation of MSC from different sources: implications for engineering vascular grafts. Tissue Eng Part A. 2015;21(7-8):1364-1375.
[56] GAO Y, LIU F, ZHANG L, et al. Acellular blood vessels combined human hair follicle mesenchymal stem cells for engineering of functional arterial grafts. Ann Biomed Eng. 2014;42(10):2177-2189.
[57] PFEIFFER D, WANKHAMMER K, STEFANITSCH C, et al. Amnion-derived mesenchymal stem cells improve viability of endothelial cells exposed to shear stress in ePTFE grafts. Int J Artif Organs. 2019;42(2):80-87.
[58] 王俊力 , 许慧芳 , 冯莉 , 等 . 不同组织来源间充质干细胞向血管内皮细胞诱导分化的研究与进展 [J]. 中国组织工程研究 ,2016,20(36):5466-5472.
[59] WEBER B, KEHL D, BLEUL U, et al. In vitro fabrication of autologous living tissue-engineered vascular grafts based on prenatally harvested ovine amniotic fluid-derived stem cells. J Tissue Eng Regen Med. 2016;10(1):52-70.
[60] WANG JN, KAN CD, LIN SH, et al. Potential of autologous progenitor cells and decellularized porcine artery matrix in construction of tissue-engineered vascular grafts. Organogenesis. 2021;17(3-4):72-84.
[61] SHERMAN SE, KULJANIN M, COOPER TT, et al. High aldehyde dehydrogenase activity identifies a subset of human mesenchymal stromal cells with vascular regenerative potential. Stem Cells. 2017;35(6):1542-1553.
[62] BAI X, XI J, BI Y, et al. TNF-alpha promotes survival and migration of MSCs under oxidative stress via NF-kappaB pathway to attenuate intimal hyperplasia in vein grafts. J Cell Mol Med. 2017;21(9):2077-2091.
[63] LA A, TRANQUILLO RT. Shear conditioning of adipose stem cells for reduced platelet binding to engineered vascular grafts. Tissue Eng Part A. 2018;24(15-16):1242-1250.
[64] JIAO Y, ZHANG Y, XIAO Y, et al. The crescendo pulse frequency of shear stress stimulates the endothelialization of bone marrow mesenchymal stem cells on the luminal surface of decellularized scaffold in the bioreactor. Bioengineered. 2022;13(3):7925-7938.
[65] ZHAO D, SUN Y, WEI X, et al. cIAP1 attenuates shear stress-induced hBMSC apoptosis for tissue-engineered blood vessels through the inhibition of the mitochondrial apoptosis pathway. Life Sci. 2015;137:81-88.
[66] CHEN H, ZHANG Z, WANG Z, et al. Stage-specific regulation of Gremlin1 on the differentiation and expansion of human urinary induced pluripotent stem cells into endothelial progenitors. J Cell Mol Med. 2020;24(14):8018-8030.
[67] CONG X, ZHANG SM, BATTY L, et al. Application of human induced pluripotent stem cells in generating tissue-engineered blood vessels as vascular grafts. Stem Cells Dev. 2019;28(24):1581-1594.
[68] LUO J, SHI X, LIN Y, et al. Efficient differentiation of human induced pluripotent stem cells into endothelial cells under xenogeneic-free conditions for vascular tissue engineering. Acta Biomater. 2021;119:184-196.
[69] BEZENAH JR, KONG YP, PUTNAM AJ. Evaluating the potential of endothelial cells derived from human induced pluripotent stem cells to form microvascular networks in 3D cultures. Sci Rep. 2018;8(1):2671.
[70] KLEIN D. iPSCs-based generation of vascular cells: reprogramming approaches and applications. Cell Mol Life Sci. 2018;75(8):1411-1433.
[71] SIVARAPATNA A, GHAEDI M, LE AV, et al. Arterial specification of endothelial cells derived from human induced pluripotent stem cells in a biomimetic flow bioreactor. Biomaterials. 2015;53:621-633.
[72] ATCHISON L, ABUTALEB NO, SNYDER-MOUNTS E, et al. iPSC-derived endothelial cells affect vascular function in a tissue-engineered blood vessel model of hutchinson-gilford progeria syndrome. Stem Cell Reports. 2020;14(2):325-337.
[73] SAMUEL R, DAHERON L, LIAO S, et al. Generation of functionally competent and durable engineered blood vessels from human induced pluripotent stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(31):12774-12779.
[74] SUNDARAM S, ONE J, SIEWERT J, et al. Tissue-engineered vascular grafts created from human induced pluripotent stem cells. Stem Cells Transl Med. 2014;3(12):1535-1543.
[75] JI J, XU H, LI C, et al. Small-caliber tissue-engineered vascular grafts based on human-induced pluripotent stem cells: progress and challenges. Tissue Eng Part B Rev. 2023;29(4):441-455.
[76] GENERALI M, CASANOVA EA, KEHL D, et al. Autologous endothelialized small-caliber vascular grafts engineered from blood-derived induced pluripotent stem cells. Acta Biomater. 2019;97:333-343.
[77] 夏振伟 , 王纪文 , 李向东 , 等 . 低氧条件下诱导人胚胎干细胞向血管内皮前体细胞的分化 [J]. 中国组织工程研究 ,2014,18(45):7255-7259.
[78] CAMPAGNOLO P, TSAI TN, HONG X, et al. c-Kit^{+} progenitors generate vascular cells for tissue-engineered grafts through modulation of the Wnt/Klf4 pathway. Biomaterials. 2015;60:53-61.
[79] SUNDARAM S, ECHTER A, SIVARAPATNA A, et al. Small-diameter vascular graft engineered using human embryonic stem cell-derived mesenchymal cells. Tissue Eng Part A. 2014;20(3-4):740-750.
[80] ZHAO L, CHEN HL, XIE LQ, et al. Modification of decellularized vascular scaffold with conditioned medium to enhance cell reseeding. J Biomater Sci Polym Ed. 2016;27(11):1115-1125.
[81] WANG L, HU J, SOREK CE, et al. Fabrication of tissue-engineered vascular grafts with stem cells and stem cell-derived vascular cells. Expert Opin Biol Ther. 2016;16(3):317-330.

(责任编辑：WJ，ZN，QY，ZM)