

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.
Tian L, Zhou N. Progress in research on the biological characteristics of endothelial progenitor cells [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(10): 112-116,130.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2019.10.019

内皮祖细胞生物学特性的研究进展

田玲¹,周诺^{2*}

(1.浙江省立同德医院口腔科,杭州 310000; 2.广西医科大学附属口腔医院口腔颌面外科,南宁 530021)

【摘要】 内皮祖细胞(endothelial progenitor cells,Epcs)是内皮细胞的前体细胞,主要来源于骨髓,外周血中的含量只有 0.01%。Epcs 在机体受到损伤或某些刺激时,它可通过血液循环动员到该处,形成新的血管。它还具有很高的分化潜能,可分化为内皮细胞、平滑肌细胞、成骨细胞、心肌细胞等。由于内皮祖细胞可动员到机体受损伤区域形成新的血管及它作为祖细胞具有很高的分化潜能,组织工程与再生医学常作为种子细胞来修复受损伤区域的血管或分化为其他细胞修复缺损,但内皮祖细胞来源少,分离培养较难,研究学者们发现了很多与增强内皮祖细胞生物学特性有关的因素,本文就与促进内皮祖细胞生物学特性的相关因素做一综述。

【关键词】 内皮祖细胞;生物学特性;分化

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 10-0112-05

Progress in research on the biological characteristics of endothelial progenitor cells

TIAN Ling¹, ZHOU Nuo^{2*}

(1. Department of Stomatology, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310000, China.
2. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Stomatology, Guangxi Medical University, Nanning 530021)

【Abstract】 Endothelial progenitor cells (Epcs) are precursors of endothelial cells and are mainly derived from bone marrow, with only 0.01% content in peripheral blood. When a blood vessel is injured or otherwise stimulated, Epcs can migrate to the site of stimulation through the blood circulation to form new blood vessels. Epcs also have a high differentiation potential and can differentiate into endothelial cells, smooth muscle cells, osteoblasts, or cardiomyocytes. Because Epcs can migrate to injured areas to form new blood vessels and have the potential to differentiate into many kinds of cells, they are often used as seed cells to repair damaged areas of blood vessels or differentiate into other cells to repair defects. However, Epcs are difficult to isolate and cultivate. Researchers have found factors related to enhancement of the biological characteristics of Epcs. This article reviews the factors related to the biological characteristics of Epcs.

【Keywords】 endothelial progenitor cells; biological characteristics; differentiation

内皮祖细胞自 1997 年被 Asahara 教授^[1]发现以来,与内皮祖细胞相关的研究接踵而至,学者们发现内皮祖细胞可在多个领域中发挥重要作用。内皮祖细胞主要来源于骨髓,外周血及脐带,其中骨髓中含量最高,且骨髓中内皮祖细胞的增殖能力是外周血的 50 倍^[2],但 Epcs 从骨髓中获取较难,培

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目(8167040353)。
【作者简介】 田玲(1992—),女,硕士,住院医师,主要从事牵张成骨相关研究。E-mail: 467282620@qq.com
【通信作者】 周诺,博士,教授,主要从事牵张成骨相关研究。E-mail: nuozhou@hotmail.com

培养基昂贵,如何促进其扩增及增强其生物学特性一直是一大难题。近年来,研究者在研究中发现了多种促进内皮祖细胞增殖、迁移和动员等相关生物学特性有关的信号因子及信号通路,祖国传统医学中的多种中药亦发现对内皮祖细胞的功能有良好的促进效果,很多疾病通过改善内皮祖细胞的功能特性达到了良好的治疗效果,现将相关文献进行综述。

1 促进内皮祖细胞生物学特性的细胞因子

影响内皮祖细胞功能特性的细胞因子较多,这些细胞因子一方面给内皮祖细胞提供营养,一方面调控内皮祖细胞的增殖、迁移、动员能力,近年来人们研究较多的有以下几种:

1.1 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)

血管内皮生长因子家族由以下成员组成: VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、VEGF-F、PLGF。最近,该家族又加入了内分泌腺衍生的血管内皮生长因子(EG-VEGF)。VEGF 的受体称为 VEGFR,主要有以下几种: VEGFR-1、VEGFR-2 (又称 KDR)、VEGFR-3 (又称 Flt-4)。VEGFR-1 和 VEGFR-2 主要在血管内皮细胞上表达, VEGFR-3 主要在淋巴内皮细胞上表达。血管内皮生长因子 (VEGF) 是一种重要的促血管生成活性的生长因子,对内皮细胞具有促进分裂和抗凋亡作用,还可增加血管通透性,促进细胞迁移,它在调节正常和病理性血管生成过程中起积极作用,对内皮祖细胞的生长也存在重要作用。张文斌等^[3]用含不同浓度的 VEGF 的培养基培养内皮祖细胞,发现用较低浓度的 VEGF 培养内皮祖细胞时,内皮祖细胞的粘附能力、迁移能力、增殖能力等都得到了增强,但 VEGF 浓度较高时增强效果反而不明显^[4];崔斌等^[5]用含 VEGF 的培养基培养内皮祖细胞后,发现其能促进 Epcs 的数量及分泌 eNOS 的功能。王伟等^[6]转染了 VEGF 基因到 Epcs 后,发现 Epcs 分泌 VEGF 的能力和内皮祖细胞的增殖能力均得到了提高。

1.2 缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor 1, HIF-1)

HIF-1 是一种调节新生血管形成的转录因子。HIF-1 α 是 HIF-1 的 α 亚单位,是调控 HIF-1 转录活性的缺氧传感器。缺氧时,脯氨酰羟化酶 (PHDs)

的活性受到抑制,进而抑制 HIF-1 α 的泛素化,导致 HIF-1 的激活^[7]。HIF-1 还能促进新生血管化和神经发生,有利于神经从缺血性损伤中恢复。但是,在脑缺血的急性阶段,过度激活的 HIF-1 会损害血脑屏障。Liu 等^[8]用慢病毒沉默了小鼠 HIF-1 α 基因,发现其降低了内源性和外源性骨髓来源的内皮祖细胞的归巢功能,并发现其可能导致了 VEGF-A、VEGF-A/FLK-1、NRP1 和 DLL4 表达的降低,推测 HIF-1 α 可能通过 CXCL12/CXCR4 和 Hmg1 参与 EPCs 归巢,并通过 VEGF-A/flk1-nrp1/dll4 信号通路促进骨髓来源的 EPCs 形成新生血管。姜萌等^[9]用质粒转染 HIF 基因到 Epcs 中,使 Epcs 过表达 HIF,检测后发现 HIF 基因转染成功后 Epcs 表达 FLK、VEGF、eNOS 等下游蛋白均增多。

1.3 基质生长因子 (stromal cell-derived factor- 1, SDF-1)

SDF-1 是由间充质干细胞分泌的一种细胞因子,是一种重要的调节干细胞和祖细胞进出骨髓微环境的细胞因子,血清中 SDF-1 的浓度与循环中内皮祖细胞的含量关系较密切。有学者比较发生了高风险非损伤性脑血管和低风险非损伤性脑血管的两组患者外周血中 SDF-1 含量和 Epcs 数量及迁移情况,发现发生了高风险非损伤性脑血管组的患者血清中 SDF-1 浓度低于低风险非损伤性脑血管组,而 EPCs 的增殖和迁移率也低于低风险非损伤性脑血管组,对于短暂性脑缺血发作和轻微脑卒中患者,可用循环 EPCs 和血清 SDF-1 浓度来预测高风险非损伤性脑血管发生,他们认为循环内皮祖细胞增殖和迁移的减少可能与高风险非损伤性脑血管发生有关,表明血清中 SDF-1 的浓度与循环中内皮祖细胞的含量存在一定关系^[10]。

1.4 去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)

有研究证明 NE 可促进内皮祖细胞的增殖、迁移能力,姜其钧等^[11]给左下肢缺血的实验组小鼠持续性注入去甲肾上腺素,对照组给予生理盐水注射,结果发现实验组小鼠外周血、骨髓、脾脏的内皮祖细胞数量较对照组均上升,并证明 NE 是通过 Akt-eNOS 信号通路调节了此过程。

还有很多细胞因子也可影响内皮祖细胞的生物学特性,如 Chen 等^[12]发现 BMP-2 可促进 Epcs 的迁移和成管,有研究发现整合素 $\alpha 6$ 的上调与 Epcs 的血管生成功能有关^[13]。

2 信号通路

目前许多正在进行的工作集中在通过操纵信号通路来改变细胞内蛋白的表达,如操控 Wnt/ β -catenin 和骨形态发生蛋白通路,减少了干细胞的异质性,促进了干细胞移植治疗的可行性^[14];激活 SDF-1/CXCR4 信号通路调控内皮祖细胞动员到受损区域等。当前研究较多的通路有以下几条:

2.1 基质衍生因子/趋化因子受体-4 (SDF-1/CXCR4) 信号通路

SDF-1,即基质衍生因子-1,又称 CXCL12,属于 CXC 趋化因子家族。它的 N 段是受体结合所必需的,特征是 7 个跨膜结构域与 G 蛋白结合,是结合及激活趋化因子受体的区域。SDF-1 的受体是 CXCR4,CXCR4 是由 352 个氨基酸分子组成的蛋白质,当 CXCR4 被激活时,它会将多种信号转换成对细胞的趋化,分化,凋亡等生物功能的控制。CXCR4 表达在多种细胞上,包括淋巴细胞,单核细胞等血细胞,造血干细胞及胚胎干细胞,在内皮细胞上也有表达,已有研究证明其激活无论在体内或体外均能促进血管形成^[15]。

SDF-1/CXCR4 轴在胚胎发育过程中起着至关重要的作用,主要功能之一是调节胚胎发育过程中祖细胞的运输,调控细胞趋化和归巢到机体受损伤的部位^[16]。SDF-1/CXCR4 对 Epcs 的影响一方面在于 SDF-1 吸引了 Epcs 从骨髓动员到外周血,另一方面在于目前公认内皮祖细胞表达 CD34,Askari 等人^[5]研究发现 CD34⁺细胞表达 CXCR4,而 SDF-1 可诱导 CD34⁺细胞迁移和血管生成。

近年来,此信号通路介导的祖细胞动员还被广泛应用于临床研究中,如运用于器官移植、球囊血管成形术或支架植入术后观察到的血管损伤诱导的再狭窄模型中进行研究^[17-18]。

2.2 磷脂酰肌醇-3-激酶/丝氨酸蛋白激酶 (PI3K/AKT) 信号通路

PI3K 是由一个 110×10^3 大小的催化亚基 (p110) 和一个 85×10^3 大小的调节亚基 (p85) 组成的二聚体。PI3K 下游可影响细胞凋亡,细胞分化,细胞内囊泡转运等。P110 亚基在细胞膜内表面产生 pip3, pip3 可吸收 pdk1,然后 pdk1 磷酸物激活 AKT,进而激活下游通路。AKT,即丝氨酸/苏氨酸激酶,称作蛋白激酶 B 或 PKB,是一种原癌基因,AKT 激酶家族包含三种亚型,AKT1、AKT2、AKT3,

与细胞生存生长有着密切关系。其中 AKT1 是最多的,由 pdk1 和 pdk2 磷酸化。AKT2 在对胰岛素起反应的组织中表达,如肌肉组织,它对葡萄糖代谢起着重要作用。Akt3 在脑和睾丸中表达较多。PI3K/AKT 的下游可调节 eNOS 的表达。NO 主要由 eNOS 合成,eNOS 通路能促进 eNOS 的表达,从而使 NO 的分泌增多,刁玉刚等^[19]将 eNOS 基因转入大鼠的 Epcs 后,发现培养基中 NO 含量明显增高。

Cao 等^[20]对糖尿病小鼠和健康小鼠的 Epcs 分别进行培养,MTT 法结果表明糖尿病患者 Epcs 的活力低于健康小鼠,用西红花酸治疗后,糖尿病组 Epcs 的增殖能力得到了改善,且迁移能力得到了提高,研究人员发现此现象与 PI3K/AKT 信号通路有关,西红花酸增加了 pAKT 和 p-eNOS 的表达,从而激活了 PI3K/AKT/eNOS 信号通路,恢复受损伤 Epcs 产生 eNOS 的能力。Li 等^[21]使 Epcs 的 LncRNA WTAPP1 基因分别过表达和沉默,发现 LncRNA WTAPP1 可通过 PI3K/AKT 调节 MMP-1 的表达,积极调节 Epcs 的迁移、侵袭功能和体内外成管能力。

马颖等^[22]用差速贴壁法培养内皮祖细胞,检测 PI3K/AKT、AC133、vWF 等的 mRNA 及蛋白的表达水平,发现 AC133、PI3K/AKT 的表达随时间推移逐渐减弱,vWF 的表达没有变化,提示 PI3K/AKT 信号通路参与了内皮祖细胞分化为内皮细胞的过程,可能促进了内皮祖细胞的分化。

2.3 Wnt 信号通路

Wnt 信号通路是由 Wnt 蛋白与胞膜上的受体结合激活,根据其是否有 β -catenin 分为经典 Wnt 信号通路和非经典 Wnt 通路。刘凯等^[23]用机械力及成血管诱导液共同刺激内皮祖细胞,发现 β -catenin 及下游的 VEGFA 蛋白表达均显著增强,同时 PCR 结果显示与 Wnt 信号通路相关的一系列相关蛋白的基因表达亦增强。崔斌等^[24]用氯化锂抑制 Wnt 信号通路负性调控蛋白 GSK-3 的表达,以激活 Wnt 信号通路,发现 Wnt 通路关键调控蛋白 β -catenin 及下游 Cyclin D1 表达均增加,内皮祖细胞的增殖也明显增加;余涛^[25]在体外构建沉默 Wnt3a 基因的重组质粒,用脂质体作为介导将质粒转入小鼠内皮祖细胞中,发现沉默了 Wnt3a 的小鼠内皮祖细胞的增殖受到了明显抑制。Wnt 非经典通路亦被研究发现可调控内皮祖细胞的生物学特性,杨栋等^[26]在培养内皮祖细胞的培养基中加入外源性的 Wnt5a,发现内皮

祖细胞的增殖能力、迁移能力和成管能力均增加。

还有很多信号通路也被报道与 Epcs 有关,如李小林等^[27]发现 NOTCH 信号通路可促进内皮祖细胞的增殖分化,尹华曦等^[28]发现雌激素可通过 MAPK 通路促进内皮祖细胞的增殖和迁移能力,战丽丽等^[29]发现补肾活血中药可通过激活 MMP-9 信号通路促进内皮祖细胞从骨髓动员到血液循环。

3 中药对内皮祖细胞的影响:

近年来很多学者发现中药可作为内皮祖细胞功能的调节剂调节内皮祖细胞的功能,研究较多的主要有以下几种:

3.1 黄芪多糖

吴青等^[30]用含黄芪多糖的 M199 培养基培养内皮祖细胞,发现 800 mg/L 的黄芪多糖能显著促进 Epcs 的增殖,且此现象能被 PI3K 阻断剂 LY294002 阻断,Western blot 结果提示黄芪多糖能促进 Epcs 的 Akt、eNOS 磷酸化,表明黄芪多糖可能是通过此通路促进内皮祖细胞功能。

3.2 补肾活血中药

戴国华等^[31]每日用补肾活血中药给心肌缺血的小鼠灌胃,对照组仅给予生理盐水,一个月后取两组小鼠的外周及骨髓的 Epcs 进行培养,发现给药组 Epcs 的数量较对照组明显增多,同时 VEGF、SDF-1 α 的表达亦增多,此中药可有效促进 Epcs 的增殖及相关功能。

3.3 丹酚酸

封亚丽等^[32]从健康人的外周血中分离出 Epcs 并进行培养,7 d 后换成含丹酚酸的培养基进行培养,然后对内皮祖细胞的增殖、分化和旁分化能力进行测定,发现丹酚酸处理后的内皮祖细胞的增殖能力及培养基上清液中 VEGF、SDF-1 及 IL-8 水平均增加。刘璐菴等^[33]做了类似的实验,也得出来了相似的结果,表明丹酚酸可促进内皮祖细胞的增殖功能及自分化、旁分化功能。

3.4 姜黄素

骆明炎等^[34]用不同浓度的姜黄素处理内皮祖细胞,发现低浓度姜黄素对内皮祖细胞的增殖、迁移、粘附等功能有促进作用,高浓度则相反,并发现适宜浓度的姜黄素可能抑制骨钙素的表达,从而改善心血管患者的血管功能。

3.5 鹿茸

贺怡然等^[35]发现鹿茸可促进骨髓来源的内皮

祖细胞修复内皮的功能,他们给予下肢缺血的小鼠分高、中、低三个剂量进行灌胃给药,然后抽取小鼠的腹主动脉血进行培养,发现高剂量的鹿茸能显著促进 Epcs 的增殖和 VEGF、NO 的表达,从而促进内皮修复,改善机体的缺血状况。

3.6 柚皮苷

赵志虎等^[36]用不同浓度的柚皮苷培养来自骨髓的 Epcs,发现 500 μ g/mL 的柚皮苷能显著促进内皮祖细胞增殖及 SDF-1 α 、CXCR-4 等基因及蛋白的表达,而加入柚皮苷组与加入 CXCR-4 抑制剂及 PI3K 抑制剂组比,成血管能力上升,表明柚皮苷促进内皮祖细胞的增殖及生物学特性可能与 SDF-1 α /CXCR-4/PI3K/AKT 功能轴有关。

目前,中药促进内皮祖细胞生物学特性的影响机制还不甚了解,未来还需做更多的研究,方能更恰当的将中药运用到内皮祖细胞的调节中来。

4 内皮祖细胞在临床疾病治疗的研究进展

近年来学者们发现有很多疾病可通过改变内皮祖细胞生物性能来进行治疗或改善症状,如光疗促进内皮祖细胞的生物学性能:有研究者发现光疗能显著促进 Epcs 动员到循环中,他们运用光疗治疗患有呼吸窘迫综合征的患儿,发现光疗可增加循环中 Epcs 的数量,促进 Epcs 增殖,成管,趋化等,改善肺的功能,从而改善了其呼吸功能,未来有望通过此方法改善患有呼吸窘迫综合征患儿的呼吸情况从而达到预防支气管肺发育不良^[37]。还有研究者同样用光疗治疗患有严重高胆红素血症的婴儿,发现光照促进 Epcs 的动员,证明光疗能促进 Epcs 在循环中富集,并能影响 Epcs 的生物学特性,而在体外实验中发现光疗后,Epcs 的迁移和成管能力也会增加^[38]。Epcs 还与糖尿病有关,Epcs 参与了内皮功能障碍和新生血管的形成,故内皮祖细胞功能紊乱可能是糖尿病引发的血管并发症的基础。许多研究中表明糖尿病患者的 Epcs 功能受损^[39],故目前很多糖尿病治疗的研究都着力于恢复 Epcs 功能上,Cao 等^[20]用含西花黄素的培养基培养糖尿病小鼠骨髓来源的 Epcs,发现原本受损伤的 Epcs 的活力,迁移能力以及 eNOS 生成能力均得到恢复,他们认为西花黄素有希望作为潜在的治疗糖尿病的药物。Simin 等^[40]发现胰岛素联合二甲双胍治疗能促进糖尿病病人的 Epcs 进入循环的量,同时伴有 Epcs 增殖、迁移、分泌、克隆和成管活性的增加,从而保护

了糖尿病患者的血管,胰岛素是一种对 Epcs 至关重要的生长因子,它能刺激内皮细胞的血管形成,修复内皮损伤。但二甲双胍需与胰岛素共同作用,仅使用二甲双胍则会抑制血管形成,降低血清中 VEGF 的量。

5 展望

与 Epcs 相关的研究仍在继续开展,希望未来能有更多更有效的细胞因子、信号通路及其他药物被发现,具体机制也能被研究的更清楚,以使内皮祖细胞实现在体外高效扩增,生物学特性得到显著增强,与它有关的疾病能得到更好的改善甚至治愈,Epcs 亦可以运用到更多的领域中。

参考文献:

- [1] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis [J]. *Science*, 1997, 275(5302): 964-967.
- [2] Lin Y, Weisdorf DJ, Solovey A, et al. Origins of circulating endothelial cells and endothelial outgrowth from blood [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(1): 71-77.
- [3] Melincovici CS, Bosca AB, Susman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59(2): 455-467.
- [4] 张文斌,宋筱筱,方英,等. 血管内皮生长因子对外周血内皮祖细胞功能的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2007, 23(10): 1896-1899.
- [5] 崔斌,黄岚,谭虎,等. 血管内皮生长因子调节内皮祖细胞生物学功能 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2009, 8(3): 265-268.
- [6] 王伟,刘德红,李卓成,等. 转染 VEGF 基因对内皮祖细胞生长的影响研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(3): 355-358.
- [7] 魏建行,李利华. 低氧诱导因子 HIF-1 α 与高血压关系的研究进展 [J]. *中国高原医学与生物学杂志*, 2018, 39(4): 276-281.
- [8] Liu Y, Ran H, Xiao Y, et al. Knockdown of HIF-1 α impairs post-ischemic vascular reconstruction in the brain via deficient homing and sprouting bmEPCs [J]. *Brain Pathol*, 2018, 28(6): 860-874.
- [9] 姜萌,王长谦,王彬尧,等. 低氧诱导因子促内皮祖细胞活性的可行性研究 [J]. *上海第二医科大学学报*, 2005, 48(11): 30-35.
- [10] Zhao W, Zhao L, Liao J, et al. Early risk assessment of circulating endothelial progenitor cells and plasma stromal cell-derived factor-1 for nondisabling ischemic cerebrovascular events [J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 22.
- [11] 姜其钧,龚志刚,李志刚,等. Akt-eNOS 信号通路介导去甲肾

- 上腺素调节内皮祖细胞动员 [J]. *重庆医学*, 2016, 45(19): 2602-2605.
- [12] Chen WC, Chung CH, Lu YC, et al. BMP-2 induces angiogenesis by provoking integrin α 6 expression in human endothelial progenitor cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 150: 256-266.
- [13] Bouvard C, Gafsou B, Dizier B, et al. α 6-Integrin subunit plays a major role in the proangiogenic properties of endothelial progenitor cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(8): 1569-1575.
- [14] Singh AM, Terada N. Bypassing heterogeneity: the road to embryonic stem cell-derived cardiomyocyte specification [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2007, 17(3): 96-101.
- [15] Cencioni C, Capogrossi MC, Napolitano M. The SDF-1/CXCR4 axis in stem cell preconditioning [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(3): 400-407.
- [16] Broxmeyer HE. Chemokines in hematopoiesis [J]. *Curr Opin Hematol*, 2008, 15(1): 49-58.
- [17] Schober A, Karshovska E, Zernecke A, et al. SDF-1 α -mediated tissue repair by stem cells: a promising tool in cardiovascular medicine? [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2006, 16(4): 103-108.
- [18] Nadin BM, Goodell MA, Hirschi KK. Phenotype and hematopoietic potential of side population cells throughout embryonic development [J]. *Blood*, 2003, 102(7): 2436-2443.
- [19] 刁玉刚,金强,李林,等. eNOS 基因重组腺病毒载体在大鼠骨髓来源内皮祖细胞中的表达分析 [J]. *中国比较医学杂志*, 2013, 23(10): 26-30.
- [20] Cao W, Cui J, Li S, et al. Crocetin restores diabetic endothelial progenitor cell dysfunction by enhancing NO bioavailability via regulation of PI3K/AKT-eNOS and ROS pathways [J]. *Life Sci*, 2017, 181: 9-16.
- [21] Li WD, Zhou DM, Sun LL, et al. LncRNA WTAPP1 promotes migration and angiogenesis of endothelial progenitor cells via MMP1 through microRNA 3120 and akt/PI3K/autophagy pathways [J]. *Stem Cells*, 2018, 36(12): 1863-1874.
- [22] 马颖,杨向红. PI3K/Akt 参与内皮祖细胞分化的体外观察 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(24): 4704-4708.
- [23] 刘凯. miRNA 调控内皮祖细胞 Wnt 信号通路参与牵张成骨血管发生机制的初步研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2018.
- [24] 崔斌,刘曦,李佳蓓,等. 氯化锂通过激活 Wnt 信号通路促进内皮祖细胞的增殖能力 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(10): 985-988.
- [25] 余涛,杜怡斌,杜公文,等. Wnt3a 基因沉默对内皮祖细胞增殖的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(9): 1211-1214.
- [26] 杨栋,辛世杰,李凤贺,等. 外源性 Wnt-5a 对小鼠内皮祖细胞增殖、迁移和成管效应的影响 [J]. *中国医科大学学报*, 2012, 41(3): 228-230.