

论著·临床研究

循环内皮祖细胞对急性缺血性脑卒中预后的预测价值

岳丹丹^{1,2}, 魏珍玉¹, 陈 昕¹, 王岬琰¹, 卢文美¹, 钟 萍³, 吴丹红¹

1. 上海交通大学医学院附属第九人民医院神经内科, 上海 201999; 2. 上海市杨浦区东医院内科, 上海 200438; 3. 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院脑病科, 上海 200082

[摘要] 目的·研究急性缺血性脑卒中(AIS)患者循环内皮祖细胞(cEPCs)发病1周内的变化,并研究cEPCs与AIS预后的关系。**方法**·选择AIS患者92例(AIS组)及危险因素控制组(Risk组)20例。AIS患者分别于入院第1日和发病第7日采血,用流式细胞术检测cEPCs(CD34⁺KDR⁺细胞)在外周血单个核细胞中的比例;在发病后90 d应用改良Rankin评分(mRS)评估患者脑卒中后功能恢复结局,比较不同预后结局患者的cEPCs比例,分析cEPCs比例与预后的关系。**结果**·与Risk组相比,AIS组入院第1日cEPCs比例降低,差异有统计学意义($P=0.016$)。在AIS组内,与预后不良组($mRS>2$ 分)比较,预后良好组($mRS\leq 2$ 分)患者发病第7日cEPCs比例显著升高($P=0.002$);多元线性回归分析结果显示,发病第7日cEPCs的比例与发病后90 d的mRS评分呈正相关($r=4.608, P=0.011$)。**结论**·AIS患者急性期外周血中cEPCs比例显著降低,发病第7日cEPCs的比例与患者预后具有相关性。

[关键词] 急性缺血性脑卒中;循环内皮祖细胞;改良Rankin评分;预后

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.07.014 **[中图分类号]** R743.33 **[文献标志码]** A

Predictive value of circulating endothelial progenitor cells in prognosis of acute ischemic stroke

YUE Dan-dan^{1,2}, WEI Zhen-yu¹, CHEN Xin¹, WANG Jia-yan¹, LU Wen-mei¹, ZHONG Ping³, WU Dan-hong¹

1. Department of Neurology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201999, China; 2. Department of Cardiology, Shidong Hospital, Shanghai 200438, China; 3. Department of Encephalopathy, Shanghai TCM-integrated Hospital, Shanghai University of TCM, Shanghai 200082, China

[Abstract] Objective·To study the change of circulating endothelial progenitor cells (cEPCs) in acute ischemic stroke (AIS) patients within one week after attack, and the correlation of cEPCs with the prognosis. **Methods**·Ninty-two patients with AIS (AIS group) and 20 patients with risk factors (Risk group) were recruited. The proportion of cEPCs (CD34⁺KDR⁺ cells) in peripheral blood mononuclear cells of AIS patients was measured by flow cytometry (FCM) on the first day of admission and the seventh day after attack. Functional recovery was assessed by modified Rankin Scale (mRS) on the 90th day after onset. The cEPCs percentages of AIS patients with different mRS were compared to analyze their correlation. **Results**·Compared with Risk group, cEPCs percentage of AIS group on the 1st day of admission was lower ($P=0.016$). In AIS group, compared with poor prognosis group ($mRS>2$), cEPCs percentage of good prognosis group on the 7th day after onset ($mRS\leq 2$) elevates ($P=0.002$). The result of multiple linear regression showed that cEPCs percentage on the 7th day after onset was positively correlated with mRS on the 90th day ($r=4.608, P=0.011$). **Conclusion**·The percentage of cEPCs in peripheral blood of AIS patients decreases significantly during the acute phase. The percentage on the 7th day after onset is correlated with prognosis of AIS patients.

[Key words] acute ischemic stroke; circulating endothelial progenitor cell; modified Rankin Scale; prognosis

Asahara 等^[1]在1997年首次从人外周血中利用内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)表达的标志物白细胞分化抗原34(CD34)和血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor/kinase insert domain-containing receptor, VEGFR/KDR)分离出EPCs。EPCs除了上述2种标志物,还有CD133、CD31、CD45、CD14、CD115、CD146、CD144、CD105、血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)、CD117、血管生成

素-2受体酪氨酸激酶受体(TIE-2)等^[2]。随后,研究发现EPCs可以出现在骨髓、脾脏、外周血及脐带血等^[3]。EPCs是一类能增殖、迁移并分化为成熟血管内皮细胞的干细胞。人体外周血循环中的EPCs又称为循环内皮祖细胞(circulating endothelial progenitor cells, cEPCs),其参与出生后血管新生和内皮损伤后的修复过程。研究表明EPCs在缺血性脑卒中发生发展过程中存在变化^[4],以及在缺血性疾病中具有一定的治疗和预后作用^[5-6]。本研究

[基金项目] 上海市科学技术委员会科研计划项目(14411972000);上海市卫生与计划生育委员会科研课题计划(201440332);上海交通大学医学院转化医学创新基金(152H2013)(Scientific Research Project of Science and Technology Committee of Shanghai Municipality, 14411972000; Scientific Research Project of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, 201440332; Innovation Fund for Translational Medicine in Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, 152H2013)。

[作者简介] 岳丹丹(1988—),女,住院医师,硕士;电子邮箱: ydjaoda2013@163.com。

[通信作者] 吴丹红,电子邮箱: wudanhong@5thhospital.com。



从外周血提取有造血干细胞标志物 CD34 和 KDR 标记的 EPCs, 研究其在缺血性脑卒中急性期是否存在变化, 同时分析 cEPCs 与急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 患者发病后 90 d 的预后相关性, 为临床研究和治疗提供借鉴。

1 对象与方法

1.1 主要试剂和仪器

胎牛血清、PBS 洗液购自江苏碧云天生物公司; 真空 EDTA 抗凝血浆管购自湖南省浏阳市医用器具厂; 淋巴细胞分离液购自挪威 Axis-Shield 公司; ECD 荧光标记的小鼠抗人 CD34 及 IgG₁ 单克隆抗体购自美国 Beckman 公司; FITC 荧光标记的小鼠抗人 KDR 及 IgG₁ 单克隆抗体购自美国 R&D 公司; RP1640 培养基购自美国 Hyclone 公司; DMSO 冻存液购自美国 Sigma 公司。EPICS XL 流式细胞仪购自美国 Beckman 公司。

1.2 研究对象

AIS 组: 选择 2015 年 6 月—2015 年 12 月发病 72 h 内至上海交通大学医学院附属第九人民医院 (简称第九人民医院) 神经内科和上海中医药大学附属上海市中西医结合医院脑病科就诊并住院的 AIS 患者。纳入标准: 入组病例均符合 1995 年中华医学会“全国第四届脑血管病学术会议”制订的《各类脑血管疾病诊断要点》中脑梗死的诊断要点, 经头颅 MRI 检查证实, 为首次发病。排除标准: 有颅内出血, 近 3 个月内有急性冠脉综合征、手术或外伤史, 肝功能异常, 血液系统异常, 肾功能异常 (即肌酐 >1.5 mg/dL), 恶性肿瘤, 急性或慢性炎症性疾病, 心房颤动或慢性心力衰竭, 发病前服用他汀类或促红细胞生成素类药物 2 个月以上。共纳入 92 例, 其中男性 71 例, 女性 21 例, 平均年龄 (65 ± 12) 岁。

危险因素控制组 (Risk 组): 为第九人民医院神经内科的门诊患者。必须至少有下列危险因素之一: 高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史、饮酒史、冠状动脉粥样硬化性心脏病等。排除标准: 在排除 AIS 的基础上, 其他标准同 AIS 组。共获取 20 例患者的完整资料。

所有患者入组前均签署知情同意书, 并经第九人民医院伦理委员会审批通过。

1.3 研究方法

1.3.1 临床资料采集 ①一般资料, 包括性别, 年龄, 高

血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、血脂异常等既往史, 吸烟饮酒史, 家族史等。②实验室及影像学检查结果, 包括血常规、血糖、血脂、肝肾功能、尿微量蛋白、尿酸、颅脑磁共振成像 (MRI) 等。

1.3.2 外周血样本采集 AIS 组患者入院后第 1 日, 以及发病后第 7 日分别抽取静脉血 2 mL 于真空 EDTA 抗凝血浆管, 分离外周血中单个核细胞, -80 °C 保存备用。Risk 组入组当天抽取静脉血 2 mL, 采用相同方法分离保存。

1.3.3 流式细胞术检测 cEPCs 数量 以 CD34 和 KDR 双阳性作为 cEPCs 标记, 以 FlowJo 软件进行流式细胞分析。将冻存细胞于 37.5 °C 快速解冻离心, 用 PBS 清洗后, $600 \times g$ 离心 5 min 得到的细胞用 200 μ L PBS 悬浮。取 100 μ L 细胞悬液, 加入 FITC 标记的小鼠抗人 KDR 单克隆抗体和 ECD 标记的小鼠抗人 CD34 单克隆抗体各 10 μ L, 4 °C 避光孵育 30 min。同型对照为 FITC 标记或 ECD 标记的小鼠抗人 IgG₁ 抗体。各管中加入 2 mL PBS, $940 \times g$ 离心 5 min, 弃去上清液, 加入 500 μ L PBS 重置, 在前向光 (FSC) 和侧向光 (SSC) 双向散射光参照点图上对单个核细胞群设窗, 收集细胞共 100 000 个, 以此群统计 CD34⁺KDR⁺ 细胞百分率, 即为 cEPCs 水平。

1.3.4 功能结局评分 在 AIS 患者发病后 90 d 进行功能结局评分, 应用改良 Rankin 量表 (modified Rankin Scale, mRS) 评估卒中后功能恢复结局。当 mRS ≤ 2 分时认为预后良好, mRS >2 分认为预后不良。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。首先用 shapiro-wilk 对所有定量资料进行正态性检验, 对于符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用 t 检验; 定性资料采用 χ^2 检验; 主要影响因素的筛选采用多元线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AIS 组与 Risk 组临床资料

本研究共获得 112 例患者的一般资料和临床数据。Risk 组和 AIS 组之间, 性别、年龄、高血压患病率、糖尿病患病率、饮酒率、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白、尿酸、尿白蛋白差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 吸烟率、高密度脂蛋白差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (表 1)。

表 1 Risk 组和 AIS 组基线资料特征
Tab 1 Baseline characteristics of Risk group and AIS group

项目	Risk 组 (N=20)	AIS 组 (N=92)	P 值
年龄 / 岁	66.5±12.0	65.0±12.0	0.771
男性 / n (%)	14 (70.0)	71 (77.2)	0.396
糖尿病 / n (%)	4 (20.0)	29 (31.5)	0.322
高血压 / n (%)	14 (70.0)	71 (77.2)	0.396
吸烟 / n (%)	3 (15.0)	39 (42.4)	0.017
饮酒 / n (%)	2 (10.0)	19 (20.7)	0.249
三酰甘油 / (mmol/L)	1.36±1.02	1.45±0.83	0.727
总胆固醇 / (mmol/L)	4.60±1.24	4.63±0.92	0.790
高密度脂蛋白 / (mmol/L)	1.58±0.51	1.12±0.24	0.000
低密度脂蛋白 / (mmol/L)	2.67±0.71	2.74±0.82	0.767
尿酸 / (μmol/L)	327.71±83.60	326.63±114.04	0.981
尿白蛋白 / (mg/L)	20.11±18.76	114.69±285.51	0.283

2.2 预后良好和预后不良 AIS 患者的临床资料比较

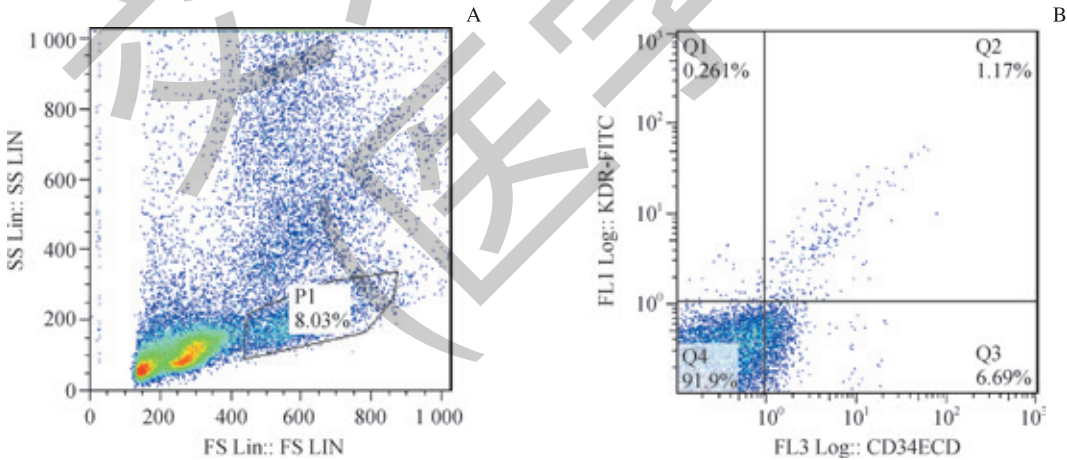
预后良好组 (mRS ≤ 2 分) 和预后不良组 (mRS>2 分) 之间, 性别、年龄、高血压患病率、糖尿病患病率、饮酒率、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、尿酸、尿白蛋白差异无统计学意义 ($P>0.05$); 预后不良 (mRS>2 分) 组的三酰甘油、尿酸均显著高于预后良好组 ($P<0.05$) (表 2)。

表 2 预后良好和预后不良 AIS 患者的基线资料
Tab 2 Baseline data for patients with good prognosis and poor prognosis in AIS patients

项目	预后良好组 (N=71)	预后不良组 (N=21)	P 值
年龄 / 岁	64.31±12.35	69.33±11.82	0.106
男性 / n (%)	56 (78.9)	15 (71.4)	0.481
糖尿病 / n (%)	21 (29.6)	8 (38.1)	0.324
高血压 / n (%)	56 (78.9)	15 (71.4)	0.481
吸烟 / n (%)	32 (45.1)	7 (33.3)	0.495
饮酒 / n (%)	16 (22.5)	3 (14.3)	0.510
三酰甘油 / (mmol/L)	1.05±0.46	1.56±0.87	0.015
总胆固醇 / (mmol/L)	4.66±0.91	4.52±0.92	0.553
高密度脂蛋白 / (mmol/L)	1.14±0.24	1.08±0.21	0.364
低密度脂蛋白 / (mmol/L)	2.73±0.84	2.77±0.77	0.834
尿酸 / (μmol/L)	318.60±132.12	329.04±107.91	0.008
尿白蛋白 / (mg/L)	104.92±293.90	158.19±239.92	0.270

2.3 cEPCs 的流式细胞术分析

使用 KDR 及 CD34 荧光抗体对分离到的内皮祖细胞行双标流式分析, 结果如下。图 1A 中所圈出的区域 P1 即为单个核细胞。对标记到的单个核细胞进一步使用十字门划定后 (图 1B), Q1 区域为 CD34⁻KDR⁺ 细胞, Q3 为 CD34⁺KDR⁻ 细胞, Q4 为 CD34⁻KDR⁻ 细胞, Q2 为 CD34⁺KDR⁺ 细胞, 即为本研究所定义的 cEPCs。



注: A. 单个核细胞群在 FSC 和 SSC 双向散射光参照图上确定, 并设门分群 (P1); B. 门内的细胞使用双抗体标记, CD34⁺KDR⁺ 细胞位于右上区域 (Q2)。

图 1 流式细胞术分析外周血单个核细胞中的 cEPCs
Fig 1 Flow cytometric analysis of cEPCs in peripheral blood mononuclear cells

2.4 AIS 患者外周血 cEPCs 的变化情况

Risk 组 cEPCs 比例 [(4.73±0.53)%] 显著高于 AIS 组入院第 1 日的比例 [(3.11±0.37)%] ($P=0.016$); 在 AIS 组, 发病第 7 日 [(3.14±0.44)%] 与入院第 1 日的 cEPCs 比例比较, 差异无统计学意义 ($P=0.968$) (图 2)。

2.5 预后良好和预后不良的 AIS 患者 cEPCs 水平的比较

预后良好组患者发病第 7 日 cEPCs 比例 [(5.84±0.56)%] 显著高于入院第 1 日 [(2.95±0.58)%] ($P=0.010$); 而预后不良组发病第 7 日 cEPCs 比例 [(2.18±0.75)%] 和入院第 1 日 [(3.07±0.57)%] 相比, 无明显变化 ($P=0.115$)。发

病第 7 日, 预后良好组 cEPCs 比例显著高于预后不良组 ($P=0.002$) (图 3)。

2.6 cEPCs 与 AIS 预后的关系

根据上述结果可知, 本研究中, AIS 发生后, cEPCs 在入院第 1 日和发病第 7 日有不同程度的差异, 在调整

了吸烟、三酰甘油、高密度脂蛋白、尿酸等因素后, 进一步使用多元线性回归分析患者入院第 1 日及发病第 7 日的 cEPCs 比例及变化率的绝对值 [$\Delta cEPCs=(cEPCs_{d7}-cEPCs_{d1})/cEPCs_{d1}$] 同时进行回归分析。结果显示, 发病第 7 日 cEPCs 比例与发病后 90 d 的 mRS 评分呈正相关 ($t=4.608, P=0.011$) (表 3)。

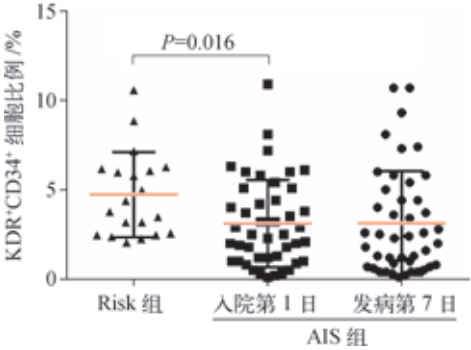


图 2 AIS 患者 cEPCs 的变化情况
Fig 2 Changes of cEPCs in AIS patients

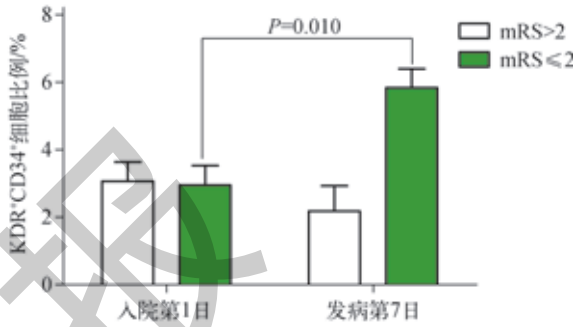


图 3 AIS 患者 cEPCs 的变化情况及与预后关系
Fig 3 Correlation between changes of cEPCs and prognosis in AIS patients

表 3 多元线性回归分析 AIS 预后与 cEPCs 的关系
Tab 3 Multivariate linear regression analysis of relationship between prognosis of AIS and cEPCs

模型	B	SE	Beta	t	P
cEPCs _{d1}	1.723	1.248	0.126	1.051	0.058
cEPCs _{d7}	0.318	0.069	0.625	4.608	0.011
$\Delta cEPCs$	0.798	0.235	0.418	0.874	0.052

3 讨论

脑卒中以其高发病率、高致死率、高致残率给社会、家庭及个人带来沉重的经济和精神负担。常见的导致卒中的危险因素我们已熟知, 越来越多的研究试图寻找更加敏感、更加早期可以预测卒中预后的标志物^[7]。自 Asahara 等^[1]首次证实外周血中存在能分化成血管内皮细胞的 EPCs 并成功分离, 且发现其参与了缺血后血管新生后, EPCs 在缺血性疾病的发生、发展、治疗及预后中的作用就备受关注。成年后 EPCs 绝大部分存在于骨髓, 当有病理事件如 AIS 发生后, 骨髓 EPCs 动员增加, 并释放入血进行血管内皮修复和血管新生。近年来国内外针对 AIS 后 EPCs 数量的变化进行了多项研究, 发现 AIS 后 EPCs 数量存在动态变化, 但对于变化趋势尚存在争论。Tsai 等^[8]发现 AIS 发病后第 1 日早期 EPCs 和晚期 EPCs 数量均显著降低, 随后逐步增加, 直至第 30 日恢复至正常水平。Paczkowska 等^[9]发现在 AIS 发病后 1 ~ 7 d 外周血早期 EPCs 和晚期 EPCs 数量都明显上升, 并且早期 EPCs 数量

在第 3 日达到高峰。本研究采用 CD34⁺KDR⁺ 标记 cEPCs, 亦发现 AIS 发病后 EPCs 在外周血单个核细胞中的比例, 与 Risk 组相比, 显著下降。考虑原因为 AIS 发生后骨髓 EPCs 动员增加并释放入外周血, 但在修复受损内皮时被大量消耗, 因而与 Risk 组相比数量下降。

国内外学者认为影响 AIS 预后的因素很多, 包括常见的性别、年龄、高血糖、发病时血压, 及 Alberta 卒中项目早期 CT 评分 (Alberta Stroke Program Early CT Score, ASPECTS) 等, cEPCs 作为预后标志物的研究兴起于最近 10 余年。在一项跟踪 44 例冠状动脉粥样硬化性心脏病和 33 例急性冠状动脉综合征患者的研究中, 发现减少的 EPCs 数量与心血管事件的高发病率相关^[10]。Sobrinho 等^[11-12]发现 48 例急性非腔隙性脑梗死患者发病第 7 日与第 1 日 cEPCs 的差值与发病后 90 d 的 mRS 评分、MRI 损伤面积之间呈正相关, 提示 cEPCs 升高的患者缺血性脑卒中预后较好及脑损伤面积较轻。Bogoslovsky 等^[13]研究发现, cEPCs 的数量与缺血损伤严重程度成反比, 较高水平的 cEPCs 代表着较小的损伤面积, 较慢的疾病进展速度, 而且可以作为脑卒中急性期严重程度的标志物。Tsai 等^[8]在评价 cEPCs 系列变化与 AIS 预后之间关系的研究中, 对 65 例 AIS 患者和对照组人群 (65 名) 进行了前瞻性研究, 在脑卒中发生后 48 h 内、第 7 日、第 30 日分别检测患者血中 cEPCs 的数量; 结果发现 AIS 患者外周血中 CD133⁺CD34⁺ 和 KDR⁺CD34⁺ 的 EPCs 显著降低, 在协方差调整后逐步逻辑回归分析, 发现入组时 KDR⁺CD34⁺ 的 EPCs 能独立预测脑卒中后 6 个月的预后, 提示较少的

cEPCs 是脑卒中后 6 个月预后不良的独立危险因素。本研究结果表明, 预后良好组 1 周内 cEPCs 呈显著升高趋势, 发病第 7 日的 cEPCs 表达水平显著高于预后不良组; 统计结果提示发病第 7 日 cEPCs 的水平与患者发病后 90 d 的预后具有相关性, 升高的 cEPCs 的水平与良好预后相关。

目前缺血性脑卒中的有效治疗措施仍十分有限, AIS 治疗最主要的任务是尽快恢复血流量。无论溶栓还是血管内治疗的目的都是为了再通堵塞血管, 促进血管新生, 挽救缺血半暗带。EPCs 移植治疗 AIS 的研究方兴未艾, EPCs 移植可能通过诱导血管新生, 增加梗死区域脑组织血液供应, 修复受损的血管内皮, 维持血脑屏障完整性方面发挥作用^[14]。此外, 一些药物如他汀类, 可能通过促进 EPCs 迁移和增殖, 减少 EPCs 凋亡而增强 EPCs 的功能^[15]。目前, 有关 EPCs 动员、迁移、归巢的分子机制仍

不十分明确^[16-19], 需进一步深入研究以有助于研发相关治疗药物。

关于 cEPCs 的定义目前仍然没有统一的标准^[12], 由此带来的检测方法的差异导致了各个研究可比性差, 难以形成大规模的实验研究数据。所以, 仍需要大量的研究探索 EPCs 的来源, 进而明确标志物, 更好地运用相关检测方法。此外, 本研究 AIS 组患者入院第 1 日采血的时间距离发病 24 h 内的为 73 例, 24 ~ 48 h 内的为 12 例, 48 ~ 72 h 内的为 7 例。鉴于 AIS 患者病情变化较快, 首次采血距离发病的时间可能会影响 AIS 患者检测到的 cEPCs 的数量。为更好地了解 cEPCs 的动态变化, 应尽量缩短患者发病到入院的时间, 增加采血的时间点来了解 cEPCs 随时间变化的规律, 增加样本量, 减少选择偏倚, 提高实验结果的准确性和客观性。

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] Pelosi E, Castelli G, Testa U. Endothelial progenitors[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2014, 52(4): 186-194.
- [3] Bai YY, Wang L, Peng XG, et al. Non-invasive monitoring of transplanted endothelial progenitor cells in diabetic ischemic stroke models[J]. *Biomaterials*, 2015, 40: 43-50.
- [4] Yip HK, Chang LT, Chang WN, et al. Level and value of circulating endothelial progenitor cells in patients after acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2008, 39(1): 69-74.
- [5] Bogoslovsky T, Chaudhry A, Latour L, et al. Endothelial progenitor cells correlate with lesion volume and growth in acute stroke[J]. *Neurology*, 2010, 75(23): 2059-2062.
- [6] Sobrino T, Hurtado O, Moro MA, et al. The increase of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome[J]. *Stroke*, 2007, 38(10): 2759-2764.
- [7] Shimoni S, Bar I, Meledin V, et al. Circulating endothelial progenitor cells and clinical outcome in patients with aortic stenosis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148766.
- [8] Tsai NW, Hung SH, Huang CR, et al. The association between circulating endothelial progenitor cells and outcome in different subtypes of acute ischemic stroke[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 427: 6-10.
- [9] Paczkowska E, Gołab-Janowska M, Bajer-Czajkowska A, et al. Increased circulating endothelial progenitor cells in patients with haemorrhagic and ischaemic stroke: the role of endothelin-1[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 325(1-2): 90-99.
- [10] 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[J]. *Circulation*, 2005, 111(22): 2981-2987.
- [11] Sobrino T, Blanco M, Pérez-Mato M, et al. Increased levels of circulating endothelial progenitor cells in patients with ischaemic stroke treated with statins during acute phase[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(12): 1539-1546.
- [12] Sobrino T, Pérez-Mato M, Brea D, et al. Temporal profile of molecular signatures associated with circulating endothelial progenitor cells in human ischemic stroke[J]. *J Neurosci Res*, 2012, 90(9): 1788-1793.
- [13] Bogoslovsky T, Spatz M, Chaudhry A, et al. Stromal-derived factor-1 α correlates with circulating endothelial progenitor cells and with acute lesion volume in stroke patients[J]. *Stroke*, 2011, 42(3): 618-625.
- [14] Chen YL, Tsai TH, Wallace CG, et al. Intra-carotid arterial administration of autologous peripheral blood-derived endothelial progenitor cells improves acute ischemic stroke neurological outcomes in rats[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201: 668-683.
- [15] Zhao H, Yun W, Zhang Q, et al. Mobilization of circulating endothelial progenitor cells by dl-3-n-butylphthalide in acute ischemic stroke patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(4): 752-760.
- [16] Wei G, Yin Y, Duan J, et al. Hydroxysafflor yellow A promotes neovascularization and cardiac function recovery through HO-1/VEGF-A/SDF-1 α cascade[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88: 409-420.
- [17] Sun J, Xie J, Kang L, et al. Amlodipine ameliorates ischemia-induced neovascularization in diabetic rats through endothelial progenitor cell mobilization[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 3182764.
- [18] Wang J, Chen Y, Yang Y, et al. Endothelial progenitor cells and neural progenitor cells synergistically protect cerebral endothelial cells from Hypoxia/reoxygenation-induced injury via activating the PI3K/Akt pathway[J]. *Mol Brain*, 2016, 9(1): 12.
- [19] Zhang J, Liu Q, Fang Z, et al. Hypoxia induces the proliferation of endothelial progenitor cells via upregulation of Apelin/APLNR/MAPK signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(2): 1801-1806.

[收稿日期] 2017-02-22

[本文编辑] 瞿麟平

