

· 论著 ·

内皮祖细胞与冠心病患者 CD14⁺⁺CD16⁺ 单核细胞
共培养后移植心肌梗死大鼠对血管密度及心肌梗死面积的影响

黄柳 张瑞宁 田小超 郭炳彦 刘素云 李拥军
(河北医科大学第二医院心血管内科, 河北 石家庄 050000)

【摘要】目的 研究内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)与冠心病患者 CD14⁺⁺CD16⁺单核细胞共培养后移植心肌梗死大鼠对血管密度及心肌梗死面积的影响。**方法** 比较冠心病患者及健康志愿者外周血中 CD14⁺⁺CD16⁺单核细胞水平,将冠心病患者外周血中分选出的 CD14⁺⁺CD16⁺单核细胞与健康志愿者的 EPC 体外共培养观察其对 EPC 的增殖、迁移、黏附的影响后,将 CD14⁺⁺CD16⁺单核细胞与 EPC 共培养,将细胞移植进入心肌梗死大鼠模型,观察其对大鼠缺血心肌新生血管密度、坏死心肌面积及心功能指标的影响。**结果** 冠心病患者外周血中 CD14⁺⁺CD16⁺单核细胞水平显著高于健康志愿者($P < 0.05$);冠心病患者外周血中 CD14⁺⁺CD16⁺单核细胞与健康志愿者的 EPC 体外共培养后增殖能力、黏附细胞数、迁移细胞数均显著降低($P < 0.05$);与假手术组大鼠相比,移植 4 周后模型组、EPC 组、CD14⁺⁺CD16⁺共培养组左室梗死面积均显著升高($P < 0.05$),且 EPC 组 $<$ CD14⁺⁺CD16⁺共培养组 $<$ 模型组($P < 0.05$),新生毛细血管密度、左室射血分数、左室短轴缩短率均显著降低($P < 0.05$),且 EPC 组 $>$ CD14⁺⁺CD16⁺共培养组 $>$ 模型组($P < 0.05$)。**结论** 冠心病患者外周血中 CD14⁺⁺CD16⁺单核细胞水平升高,并抑制 EPC 修复及逆转左室重塑,改善心肌功能的生理作用。

【关键词】 冠心病;心肌梗死;CD14⁺⁺CD16⁺单核细胞;内皮祖细胞

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.027

Effects of Co-cultured Endothelial Progenitor Cells and CD14⁺⁺CD16⁺ Monocytes from Coronary Heart Disease Patients on Vascular Density and Myocardial Infarction Size in Transplanting Myocardial Infarction Rats

HUANG Liu, ZHANG Ruining, TIAN Xiaochao, GUO Bingyan, LIU Suyun, LI Yongjun

(Department of Cardiology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

【Abstract】Objective To study the effects of co-cultured endothelial progenitor cells (EPC) and CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes of coronary heart disease (CHD) patients on vascular density and myocardial infarction size in transplanting myocardial infarction rats. **Methods** The level of CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes in peripheral blood was compared between CHD patients and healthy volunteers. The in vitro co-culture was performed on CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes in peripheral blood of CHD patients and EPC of healthy volunteers, the influences which on proliferation, migration and adhesion of EPC cells were observed. The co-cultured cells of CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes and EPC were transplanted into myocardial infarction rat models. The influences on neovascular density of ischemic myocardium, necrosis myocardial area and cardiac function indexes were observed. **Results** The level of CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes in peripheral blood of CHD patients was significantly higher than that of healthy volunteers ($P < 0.05$). After in vitro co-culture with CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes from CHD patients, the proliferation ability, number of adhesion cells and number of migration cells of EPC were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with sham operation group, at 4 weeks after transplantation, left ventricular infarction area was significantly increased in model group, EPC group, and CD14⁺⁺CD16⁺ co-culture group ($P < 0.05$). Arranging the area from small to large, the corresponding order was EPC group, CD14⁺⁺CD16⁺ co-culture group and model group ($P < 0.05$), while new capillary density, left ventricular ejection fraction and left ventricular fractional shortening were significantly decreased ($P < 0.05$) in these three groups, which were of the highest value in EPC group, followed by CD14⁺⁺CD16⁺ co-culture group and model group ($P < 0.05$). **Conclusion** The level of CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes in peripheral blood of CHD patients is increased, which can inhibit EPC repairing, reversing of left ventricular remodeling, and

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81400217);国家自然科学基金面上项目(81570345);河北省医学科学研究重点课题计划(20190501)

通讯作者:李拥军, E-mail: lyjbs2009@163.com

improving physiological role of myocardial function.

【Key words】Coronary heart disease; Myocardial infarction; CD14⁺⁺CD16⁺ monocyte; Endothelial progenitor cell

冠心病(coronary heart disease, CHD)是中国人死亡三大主要疾病之一^[1],作为一种慢性、进展性、隐匿性疾病,高血压、高血脂是 CHD 目前公认的主要危险因素^[2],随着研究的不断深入,外周血单核细胞水平异常升高也被证实为 CHD 的一种独立危险因子,其在急性心肌梗死后的炎症发生过程中发挥着关键作用^[3]。根据国际共识可以将单核细胞分为典型(CD14⁺⁺CD16⁻)、中间型(CD14⁺⁺CD16⁺)和非典型(CD14⁺CD16⁺⁺)三个亚群^[4],其中中间型单核细胞可以增加透析患者发生心脏事件的风险,并与急性心肌梗死后心室功能恶化有关^[5]。内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)是具有向内皮细胞分化潜能的一种多能干细胞,兼有内分泌、内皮修复、血管再生等多种生物功能^[6]。研究发现,心血管病的危险因素如高血压、高脂血症、吸烟、糖尿病、冠状动脉疾病家族史等均存在 EPC 数量减少和功能障碍情况^[7]。但目前中间型单核细胞对 EPC 体内外心肌修复功能的相关研究鲜有报告,本研究旨在分析比较 CHD 患者及健康志愿者外周血中 CD14⁺⁺CD16⁺ 单核细胞水平,并通过体外试验及动物实验,研究其对 EPC 体外功能及其体内修复缺血心肌能力的影响,为临床诊治 CHD 提供新的理论和实验依据。

1 材料与方法

1.1 对象

选取 2018 年 7 月—9 月本院收治的 CHD 患者和健康志愿者各 20 例,CHD 诊断标准参照 WHO 1979 年的诊断标准,排除合并心力衰竭、心肌病、急性或陈旧性心肌梗死或电解质紊乱等情况,CHD 患者中男性 14 例,女性 6 例,年龄 54~67 岁,平均(58.5±7.25)岁,合并高血压 9 例,糖尿病 3 例,血脂异常 14 例,CHD 家族史 6 例。健康志愿者中男性 13 例,女性 7 例,年龄 51~65 岁,平均(57.5±6.25)岁,两组患者的性别、年龄、基础疾病等无统计学差异($P < 0.05$)。入组者均自愿签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 实验动物来源

健康雄性 SD 大鼠 40 只,体重 200~220 g,购于中国食品药品检定研究院[许可证号:SCXK(京)2017-0005],所有 SD 大鼠均饲养在中国检验检疫科学研究院屏障环境动物房[SYXK(京)2014-0033],培育室温度 20~25℃,湿度保持在 65%~70%,进行人工光照(12 h/昼、12 h/夜),大鼠全天自由饮水,常规饲料饲养。实验过程中均严格遵循“3R”原则。

1.3 主要试剂及仪器

APC 标记的小鼠抗人单克隆抗体 CD14、FITC 标

记的小鼠抗人单克隆抗体 CD16、阴性对照 IgG(购自美国 BD 公司);M199 培养液(购自 Gibco 公司)BD FACSCalibur 流式细胞仪(美国 BD 公司)。

1.4 流式细胞术检测 CHD 及健康志愿者外周血中单核细胞水平

收集患者清晨空腹肘静脉血 5 mL 于肝素抗凝试管中,3 000 r/min 低温离心后,取 2 个流式管,分别加入 50 μL 全血,在 1 号流式管中加入 10 μL IgG 作为阴性对照,在 2 号流式管中分别加入 CD14-APC、CD16-FITC 各 10 μL,轻轻混匀后,室温遮光条件下静置 15 min 后,加入 1.5 mL 溶血剂,静置反应 15 min 后,3 000 r/min 离心 10 min,弃上清后,再次加入 200 μL PBS 后上机检测,Cell Quest 软件分析计算单核细胞水平。

1.5 体外 EPC 分离培养

取健康志愿者空腹外周血 15 mL 于肝素抗凝试管中,利用磷酸盐缓冲液以等比例的方式进行稀释,将稀释后的 2 倍血液体积及淋巴细胞分离液 1 倍体积加入到离心管中,室温下 2 000 r/min 离心 25 min,吸取上层与中层交界处的单个核细胞,磷酸缓冲液洗涤 2 次后接种在含 0.1% 明胶的培养板上,并添加 M199 培养液培养 7 d 后,洗掉没有贴壁及死掉的细胞,进行细胞化学分析。

1.6 中间型(CD14⁺⁺CD16⁺)单核细胞对体外 EPC 生理功能的影响

将 1.4 中经流式分选出来的中间型(CD14⁺⁺CD16⁺)单核细胞和 1.5 中培养的 EPC 共培养后,消化贴壁细胞,吹打均匀并进行计数后,接种到 96 孔板上,并选取未加入中间型(CD14⁺⁺CD16⁺)单核细胞共培养的 EPC 同样加入板上,培养 48 h 后,在 490 nm 处测定吸光度(OD 值),将培养后的 96 孔板置于显微镜下随机选取 3 个高倍镜视野下对贴壁细胞进行计数;将两组细胞数目条调整为 2×10^5 个/mL 后,加入 24 孔培养板上后转移到 Transwell 小室上,室内加入 500 μL 完全 M199 培养液,取 100 μL 细胞悬液注入上室,培养 24 h 后,将侵入并黏附于微孔膜下层的 EPC 固定 5 min 后,Giensa 染色 15 min,显微镜下随机选择 3 个高倍视野对迁移到滤膜下的细胞进行计数。

1.7 心肌梗死模型制备

所有 SD 大鼠均利用 30 mg/kg 戊巴比妥钠腹腔麻醉后,仰卧位固定于手术台上,气管插管,机械通气,用肢体 II 导联进行心电监测;经观察自主呼吸消失 10 min 后,模型制备组经左侧第 4 肋骨处钝性分离打开胸腔,将心脏暴露后,用镊子提起心包壁层,剪开心包,暴露血管,用力加压胸部及腹部至心脏显露于胸

腔外,辨认左冠状动脉前降支段并结扎,观察到心脏变大、心肌颜色变暗、左室前壁局部心肌运动减弱,及肢体Ⅱ导联出现 0.2 mV 以上 ST 段上抬,确定为心肌梗死形成,假手术组除不进行冠状动脉结扎外其他操作相同,缝合切口后,放入笼中饲养,肌肉注射青霉素 40×10^4 U,预防感染 7 d。

1.8 动物分组及处理

除假手术组外,将心肌梗死模型制备成功的大鼠随机分为 3 组,EPC 移植组在大鼠左室前壁梗死灶边缘分 5 点注射 BrdU 标记的 EPC 悬液 100 μ L,EPC⁺ (CD14⁺⁺CD16⁺) 共培养移植组,同样在左室前壁梗死灶边缘分 5 点注射 BrdU 标记的 EPC 和 CD14⁺⁺CD16⁺ 单核细胞共培养悬液 100 μ L,模型组注射等量的培养液基质,饲养 4 周后进行相关检测。

1.9 心功能检测

将各组大鼠进行常规麻醉后,仰卧位固定后,进行备皮,利用 GE Vivid7 彩色多普勒超声诊断仪,在左胸骨旁取左心长轴观和左室乳头肌短轴观,进行 3 个心动周期的二维图像检测并贮存,主要测量左室舒张末期容积、收缩末期容积(end systolic volume,ESV),并计算左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)和左心室短轴缩短率(fractional shortening,FS)。

1.10 心肌梗死面积及新生毛细血管数测定

取各组大鼠断头处死后,冰上取心脏组织,放入 4% 甲醛中固定后,常规石蜡包埋切片后,进行 HE 染色,光镜下观察心肌坏死情况,并利用 BI2000 医学图像分析仪比较心肌梗死面积和左心室面积比;利用Ⅷ因子抗体对切片进行染色,在显微镜下随机选取每张切片瘢痕边缘区的 10 个视野,计算Ⅷ因子检测阳性的毛细血管,以平均值作为新生血管数。

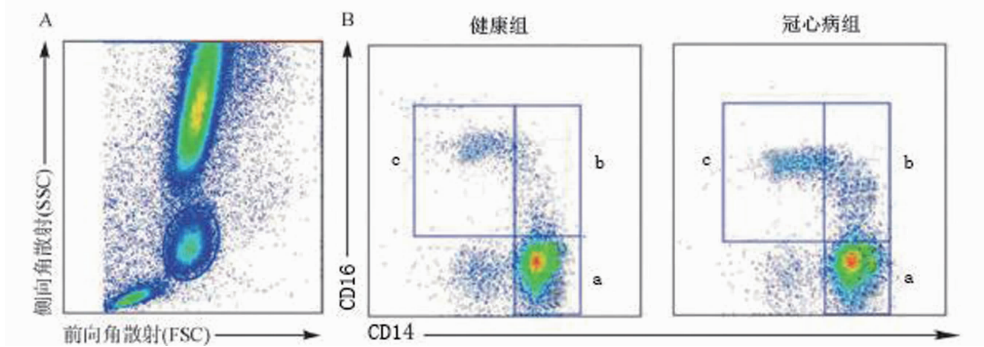
1.11 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析,对于服从正态分布的连续型实验数据结果用均数 \pm 标准差表示,采用单因素方差分析(one-way ANOVA)进行多组间比较,组间差异有统计学意义时,采用配对 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHD 患者与健康志愿者外周血单核细胞水平

全血经过多色荧光抗体染色后,流式细胞检测可见外周血单核细胞群体分布清晰,通过光散射性质设定了单核细胞区(以椭圆圈定),见图 1A;根据 CD14 和 CD16 分子的表达强度,可见 3 个亚群,如图 1B 中所示(a、b、c),CHD 患者外周血中 CD14⁺⁺CD16⁺ 型单核细胞因子水平显著高于健康组($P < 0.001$),CD14⁺CD16⁺ 高于健康组($P < 0.05$),CD14⁺⁺CD16⁻ 与健康组相比差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。



注:A:外周血单核细胞圈门策略;B:健康组和 CHD 组典型单核细胞亚群分布图(a:CD14⁺⁺CD16⁺;b:CD14⁺CD16⁺;c:CD14⁺⁺CD16⁻)。

图 1 外周血单核细胞流式细胞检测结果

表 1 CHD 患者与健康志愿者外周血单核细胞水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ (%)	CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ (%)	CD14 ⁺ CD16 ⁺ (%)
CHD 组	20	78.24 \pm 8.32	10.12 \pm 2.13	7.30 \pm 1.85
健康组	20	80.16 \pm 8.52	4.68 \pm 1.14	5.96 \pm 1.32
<i>t</i>		0.809	10.070	2.637
<i>P</i>		0.410	<0.001	0.012

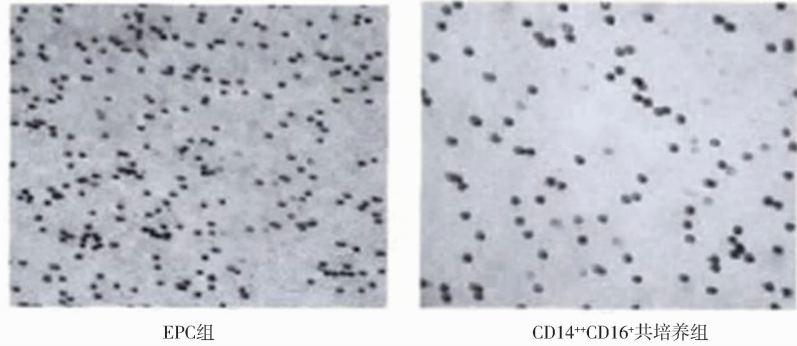
2.2 CHD 患者外周血 CD14⁺⁺CD16⁺ 对体外 EPC 生理功能的影响

与 EPC 组相比,EPC⁺ (CD14⁺⁺CD16⁺) 共培养组

中 EPC 增殖能力、黏附细胞数、迁移细胞数均显著降低($P < 0.05$),见表 2、图 2。

表 2 CHD 患者外周血 CD14⁺⁺CD16⁺ 对体外 EPC 生理功能的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	增殖吸光度	黏附细胞数(个)	迁移细胞数(个)
EPC 组	10	0.057 ± 0.012	24.12 ± 4.61	165.38 ± 19.54
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ 共培养组	10	0.031 ± 0.008	11.67 ± 3.14	103.51 ± 12.37
<i>t</i>		5.701	7.058	8.460
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

图 2 EPC 和 CD14⁺⁺CD16⁺ 共培养后迁移能力降低

2.3 各组大鼠血管密度及心肌梗死面积比较

与假手术组大鼠相比,移植 4 周后模型组、EPC 组、CD14⁺⁺CD16⁺ 共培养组心肌梗死面积均显著升高,且 EPC 组 < CD14⁺⁺CD16⁺ 共培养组 < 模型组,新

生毛细血管密度显著降低,且 EPC 组 > CD14⁺⁺CD16⁺ 共培养组 > 模型组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 各组大鼠血管密度及心肌梗死面积比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血管密度(根/视野)	心肌梗死面积(%)
假手术组	8	12.4 ± 2.5	0.018 ± 0.003
模型组	8	31.6 ± 4.3 ^a	0.164 ± 0.034 ^a
EPC 组	8	18.2 ± 3.6 ^{ab}	0.067 ± 0.012 ^{ab}
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ 共培养组	8	24.4 ± 3.9 ^{abc}	0.110 ± 0.019 ^{abc}
<i>F</i>		41.132	74.020
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与假手术组相比,^a $P < 0.05$;与模型组相比,^b $P < 0.05$;与 EPC 组相比,^c $P < 0.05$ 。

2.4 各组大鼠心肌功能指标比较

与假手术组大鼠相比,移植 4 周后模型组、EPC 组、CD14⁺⁺CD16⁺ 共培养组 LVEF、FS 均显著降低,且

EPC 组 > CD14⁺⁺CD16⁺ 共培养组 > 模型组,ESV 显著升高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

表 4 各组大鼠心肌功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ESV(mL)	LVEF(%)	FS(%)
假手术组	8	0.05 ± 0.02	80.68 ± 2.03	40.35 ± 3.42
模型组	8	0.36 ± 0.13 ^a	46.14 ± 6.34 ^a	21.15 ± 5.47 ^a
EPC 组	8	0.24 ± 0.08 ^{ab}	65.37 ± 5.12 ^{ab}	35.73 ± 3.68 ^{ab}
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ 共培养组	8	0.30 ± 0.09 ^a	54.81 ± 5.91 ^{abc}	27.16 ± 4.84 ^{abc}
<i>F</i>		18.314	67.088	30.068
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与假手术组相比,^a $P < 0.05$;与模型组相比,^b $P < 0.05$;与 EPC 组相比,^c $P < 0.05$ 。

3 讨论

CHD 是因为心脏血管的粥样病变,引起血管壁增

厚,弹性降低,管腔出现堵塞,使心脏供血不足,缺血缺氧引起心肌损伤的心脏病^[8]。单核细胞亚群的变

化与心脑血管类疾病关系密切,有研究显示,在心肌梗死后的炎症期,单核细胞亚群均会集中到心肌细胞梗死中心边界区,而 CD14⁺⁺CD16⁺ 型单核细胞主要通过高表达炎性反应因子如同种异体抑制炎症因子、转化生长因子 β 1,还可以与 Toll 样受体 2 和 Toll 样受体 4 相结合,激活病原体分子模式^[9],同时 CD14⁺⁺CD16⁺ 型单核细胞本身就是鱼类产生活性氧簇的细胞,损伤靶器官^[10]。本研究结果显示,CHD 患者外周血中 CD14⁺⁺CD16⁺ 型单核细胞因子水平显著高于健康志愿者,这主要是因为 CHD 患者急性心肌梗死后心肌组织缺血缺氧引起严重的炎症及氧化应激反应,激活 CD14⁺⁺CD16⁺ 型单核细胞表面的炎性趋化因子受体,表现出较强的促炎活性,加重心肌细胞损伤,与张朝峰等^[11]的研究一致。

CHD 患者通常会出现血管内皮损伤及生物学功能障碍的情况,而血管内皮细胞在维持内皮功能方面具有重要作用^[12]。EPC 又称为成血管细胞,早期的 EPC 主要分泌血管内皮生长因子、碱性成纤维生长因子等细胞因子,通过旁分泌效应来促进局部内皮细胞的增殖^[13],而晚期的 EPC 则直接通过自身增殖分化形成新生血管,不通过原来的血管系统来完成血管内皮细胞损伤的修复,改善病灶区供血情况^[14]。本研究结果显示,将体外分离的 EPC 和 CHD 患者分选出的 CD14⁺⁺CD16⁺ 共培养后,EPC 的增殖、黏附及迁移功能均受到了抑制,与赵勇等^[15]的研究结果一致。为了进一步研究 CD14⁺⁺CD16⁺ 在体内对 EPC 生理功能的作用,本研究通过建立心肌梗死模型大鼠,并分别移植 CD14⁺⁺CD16⁺ 共培养 EPC 和 EPC 进入心肌梗死模型大鼠体内发现,EPC 移植 4 周后,心肌梗死病灶旁边新生血管数目显著升高,心肌梗死面积显著降低,而 CD14⁺⁺CD16⁺ 共培养 EPC 组大鼠新生血管数目显著低于单独移植 EPC 组,但依然显著高于模型组,心肌面积虽然大于单独移植 EPC 组,但低于模型组,同时对各组大鼠心肌功能指标检测发现,单独移植 EPC 组大鼠左室 ESV 较模型组升高,LVEF 及 FS 均显著升高,CD14⁺⁺CD16⁺ 共培养组后,降低了 LVEF 及 FS,表明 EPC 能改善心肌梗死大鼠左室结构来提高心肌功能,而 CD14⁺⁺CD16⁺ 能抑制这种作用,与杨亚荣等^[16]的研究结果一致。

综上所述,CHD 患者外周血中 CD14⁺⁺CD16⁺ 型单核细胞因子水平升高,会激活表面炎性趋化因子表达,促进炎症细胞因子分泌,促进易损斑块的形成,并

抑制 EPC 的生理功能,抑制其修复血管内皮细胞,因此通过降低 CD14⁺⁺CD16⁺ 型单核细胞因子,促进 EPC 功能是 CHD 治疗的一个潜在靶点。但 CD14⁺⁺CD16⁺ 型单核细胞抑制 EPC 生物学的具体作用机制尚不清楚,还有待继续深入研究。

参考文献

- [1] Yang L, Liu Y, Wang S, et al. Association between Lp-PLA2 and coronary heart disease in Chinese patients[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(1):159-169.
- [2] Xu L, Borges MC, Hemani G, et al. The role of glycaemic and lipid risk factors in mediating the effect of BMI on coronary heart disease: a two-step, two-sample Mendelian randomisation study[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(11):2210-2220.
- [3] Brown RA, Lip GYH, Varma C, et al. Impact of Mon2 monocyte-platelet aggregates in human coronary artery disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(5):e12911.
- [4] 唐康,金伯泉. 单核细胞亚群的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(6):840-844.
- [5] 缪俊,张峻恺,姬文婕,等. ST 段抬高型心肌梗死后 CD14⁺⁺CD16⁺ 单核细胞升高与左室功能下降:基于中介分析的预后研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(2):27-32.
- [6] Medina RJ, Barber CL, Sabatier F, et al. Endothelial progenitors: a consensus statement on nomenclature[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(5):1316-1320.
- [7] Amini H, Rezaie J, Vosoughi A, et al. Cardiac progenitor cells application in cardiovascular disease[J]. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2017, 9(3):127-132.
- [8] Qin C, Zhang L, Wang X, et al. Evaluation of carotid plaque neovascularization in patients with coronary heart disease on contrast-enhanced ultrasonography[J]. *J Ultrasound Med*, 2018, 37(4):823-831.
- [9] Neuser J, Galuppo P, Fracarrolo D, et al. Intermediate CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes decline after transcatheter aortic valve replacement and correlate with functional capacity and left ventricular systolic function. [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8):e0183670.
- [10] Zhao C, Tan YC, Wong WC, et al. The CD14(+/low)CD16(+) monocyte subset is more susceptible to spontaneous and oxidant-induced apoptosis than the CD14(+)CD16(-) subset[J]. *Cell Death Dis*, 2010, 1(11):e95.
- [11] 张朝峰,周吉航,黄燕燕. 脑梗死患者单核细胞 CD14⁺⁺CD16⁺ 亚群及单核细胞-血小板聚集水平的检测及其意义[J]. *放射免疫学杂志*, 2011, 24(2):187-189.
- [12] 何姗姗,王晓燕,赵英帅,等. 冠心病患者冠状动脉病变程度与血清胱抑素 C 及内皮功能相关性分析[J]. *重庆医学*, 2017, 46(1):64-67.
- [13] Watt J, Kennedy S, Ahmed N, et al. The relationship between oxidised LDL, endothelial progenitor cells and coronary endothelial function in patients with CHD[J]. *Open Heart*, 2016, 3(1):e000342.
- [14] Liao S, Luo C, Cao B, et al. Endothelial progenitor cells for ischemic stroke: update on basic research and application[J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017:2193432.
- [15] 赵勇,哈小琴,张秋珊,等. 肝细胞生长因子对冠心病患者外周血内皮祖细胞迁移、粘附功能的影响[J]. *标记免疫分析与临床*, 2013, 20(5):281-290.
- [16] 杨亚荣,曾秋棠,郎明健,等. 内皮祖细胞移植对大鼠心肌梗死后缺血性心血管再生及心功能的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2008, 12(25):4815-4818.

收稿日期:2019-09-17