

干细胞/祖细胞与动脉粥样硬化研究进展

阮秋蓉

(华中科技大学同济医学院附属同济医院病理研究所, 湖北省武汉市 430030)

[作者简介] 阮秋蓉, 教授, 博士研究生导师, 华中科技大学同济医学院附属同济医院病理研究所副所长。1986 年同济医学院本科毕业; 1989 年获同济医学院病理学硕士学位; 1995 年获同济医学院病理学博士学位。之后赴日本留学访问, 赴奥地利维也纳大学进行博士后研究。1998 年回国工作。一直从事科研、教学及临床病理诊断工作。研究方向为心血管病理学和乳腺病理学。主要研究动脉粥样硬化发病机制与防治, 擅长乳腺及女性生殖系统疾病病理诊断。先后负责或承担国家级、省级、部级科研项目十七项。对血管损伤与动脉粥样硬化的关系进行了深入的系列研究, 在国内外学术期刊发表学术论文六十余篇。从 2006 年开始进行干细胞研究工作, 主要探讨干细胞/祖细胞在动脉粥样硬化发生发展过程中的作用及机制, 并取得一些研究结果。近三年在该领域发表相关学术论文 12 篇, 其中 7 篇被 SCI 收录。担任学术兼职有: 国际动脉粥样硬化学会中国分会理事; 中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会常务委员; 中华医学会武汉市病理学分会副主任委员; 中国病理学工作者委员会常务委员; 《中华病理学杂志》编委; 《中国动脉硬化杂志》常务编委; 《中国组织化学与细胞化学杂志》编委。



[关键词] 动脉粥样硬化; 内皮祖细胞; 平滑肌祖细胞; 诱导多能干细胞

[摘要] 动脉粥样硬化及其相关并发症是人类死亡的主要原因。与其他危险因素相比, 越来越多学者认为衰老是动脉粥样硬化的主要危险因素。60 岁以上, 年龄将支配风险预测中所有其他风险因素。然而老龄化风险的具体机制尚不清楚。近年来, 干细胞/祖细胞与疾病的相关性研究突飞猛进, 血管祖细胞与血管性疾病的关系日益受到人们的关注。1997 年 Asahara 首次报道了在循环血液中有争议的内皮祖细胞的分离。这些细胞能够在体外分化为成熟的内皮细胞, 并结合于血管生成的活性位点。这一发现开创了血管生物学的新时代, 也使研究者们对动脉粥样硬化及血栓栓塞等并发症开始重新认识。提出了动脉粥样硬化风险的一个新的概念: 在动脉粥样硬化的发展过程中, 存在修复损伤内皮的内皮祖细胞耗竭, 即内皮祖细胞依赖性的动脉修复缺乏。平滑肌祖细胞则是斑块内平滑肌源性泡沫细胞的重要来源之一, 参与了斑块的形成。本文重点阐述动脉粥样硬化发生发展中干细胞/祖细胞的作用。尤其是内皮祖细胞、平滑肌祖细胞与动脉粥样硬化的关系及血管祖细胞的分化等问题。

[中图分类号] 363

[文献标识码] A

Stem/Progenitor Cells and Atherosclerosis

RUAN Qiu-Rong

(Institute of Pathology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Endothelial Progenitor Cell; Smooth Muscle Progenitor Cell; Induced Pluripotent Stem Cell

[ABSTRACT] Atherosclerosis and its associated complications are the primary cause of death in humans. Aging is the main risk factor for atherosclerosis, compared with any other risk factor. After the age of 60 years, age dominates all other risk factors in the risk prediction. But the specific mechanism that contributes to the aging risk remains unknown. For the past few years, the studies on correlations of stem or progenitor cells with disease made great progress. The correlations of vascular progenitor cells with vascular disease are also paid more and more attention. In 1997, Asahara reported, for the first time, the isolation of putative endothelial progenitor cells (EPC) in the circulating blood. These cells were able to differentiate into mature endothelial cells in vitro and to incorporate into sites of active angiogenesis. This discovery

led to a new era of vascular biology and a novel understanding of atherosclerosis and thromboembolic complications. A novel concept for atherosclerosis risk implicates a lack of endothelial progenitor cell (EPC)-dependent arterial repair in the development of atherosclerosis that is secondary to exhaustion of repair-competent EPC. And smooth muscle progenitor cell is one of the sources of smooth muscle cell derived foam cell. This article focuses on the effects of progenitor cells on atherosclerosis, especially on the correlations of endothelial progenitor cell, smooth muscle progenitor cell with atherosclerosis, and the differentiation of vascular progenitor cells.

近三十年来,有关动脉粥样硬化的研究虽然取得了一系列进展,但动脉粥样硬化及其相关并发症仍然是人类死亡的主要原因。与其他危险因素相比,越来越多学者认为衰老是动脉粥样硬化的主要危险因素。60岁以上,年龄将支配风险预测中所有其他危险因素。例如在其他已知危险因素相同时,一个70岁老人发生心肌梗死的可能性要比一个20岁人发生心肌梗死的可能性至少高100倍^[1],然而老龄化风险的具体机制尚不清楚。近年来,干细胞/祖细胞与疾病的相关性研究突飞猛进,血管祖细胞与血管性疾病的关系日益受到人们的关注。1997年Asahara等^[2]首次报道了在循环血液中有争议的内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)的分离。这些细胞能够在体外分化为成熟的内皮细胞,并结合于血管生成的活性位点。这一发现开创了血管生物学的新时代,也使研究者们对动脉粥样硬化及血栓栓塞等并发症开始从新认识。提出了动脉粥样硬化风险的一个新的概念:在动脉粥样硬化的发展过程中,存在修复损伤内皮的内皮祖细胞耗竭,即内皮祖细胞依赖性的动脉修复缺乏。动脉粥样硬化病变不是仅仅尾随于动脉损伤之后,而是在动脉修复障碍时才开始形成。平滑肌祖细胞则是斑块内平滑肌源性泡沫细胞的重要来源之一,参与了斑块的形成。本文将重点阐述动脉粥样硬化发生发展中干细胞/祖细胞的作用。

1 内皮祖细胞与动脉粥样硬化

内皮祖细胞是目前研究最多的成体祖细胞之一。虽然其确切的定义在某种程度上尚存在争议。但细胞表面标志:CD133⁺、VWF⁺、CD31⁺的细胞被认为是内皮祖细胞。内皮祖细胞也可以表达某些内皮特异性分子,如CD34、VEGFR2、血管内皮钙黏蛋白(Ve-cadherin)、内皮细胞选择素(E-selectin)。

在小鼠模型中,外源性的内皮祖细胞可有效的迁移至血管损伤部位并参与内皮再生,减轻新生内膜形成。有动脉粥样硬化倾向的区域伴有快速内皮更新^[3]。目前普遍认为内皮祖细胞在动脉粥样硬化的发展中有保护性作用,其数量多少可反应内源

性血管修复能力。内皮祖细胞数量减少与心血管危险因素相关,并预示未来心血管危险发生率增高^[4]。动脉壁的再内皮化需要骨髓来源的内皮祖细胞的动员和结合,存在心血管风险的无症状个体内皮祖细胞水平下降,这种减少与动脉功能改变有关^[5]。Rauscher等^[6]报道,在高脂血症的老年动脉粥样硬化小鼠中,内皮祖细胞动脉修复能力开始衰竭。因此提出动脉粥样硬化起因于修复动脉的活性内皮祖细胞的缺乏和耗竭,而不仅仅是动脉内膜的损伤。

Karra等^[7]研究了动脉粥样硬化小鼠动脉修复的分子标记,发现在接受重复动脉修复活性内皮祖细胞注射的动脉粥样硬化小鼠的主动脉内,有特定的基因表达谱。ApoE基因敲除并高脂饮食饲养小鼠的主动脉该基因表达谱逐渐缺失。动态研究表明该基因表达谱与正在进行的成功的动脉修复相一致。当循环血液胆固醇升高数周,动脉修复的分子标记再也检测不到时,小鼠主动脉粥样硬化病变才开始发展。这些研究表明,动脉粥样硬化可能起因于动脉修复障碍,而不是单纯接触到危险因素(如严重高胆固醇血症)刺激的结果^[7]。因此,动脉粥样硬化的发生发展需要两个因素同时存在:一是动脉粥样硬化的危险因素,如高血脂或抽烟等;二是动脉修复功能丧失。动脉修复功能丧失与内皮祖细胞过度消耗等密切相关。

但也有少量不同的报道,认为内皮祖细胞的数量与心血管危险发生率无关,而与血管病变的程度和长期他汀类药物应用有关^[8]。甚至有报道,外源注射内皮祖细胞于ApoE敲除小鼠,增加了该小鼠动脉粥样硬化斑块面积,降低了斑块的稳定性^[9]。内皮祖细胞不但可以分化为内皮细胞,还可以转分化为平滑肌祖细胞,再分化为平滑肌细胞,参与斑块的形成^[9]。尽管如此,研究者任然有理由推测,动员内源性内皮祖细胞或补充外源性内皮祖细胞可能是防治动脉粥样硬化的有效措施。

骨髓或循环血液内皮祖细胞如何到达损伤动脉发挥其修复动脉的作用?这也是动脉粥样硬化过程中关键问题之一。CXCR4/SDF-1轴在内皮祖细胞

募集至损伤动脉位点以及其后的新生血管形成中都有关键性作用^[10,11]。SDF-1 (也称为 CXCL12) 是由骨髓基质细胞产生的 CXC 型趋化因子, CXC 受体 4 (CXCR4) 是已知的 SDF-1 的唯一受体。SDF-1 也表达于缺血组织、内皮细胞、受损的平滑肌细胞和血小板内^[12,13]。SDF-1 通过特异性与干细胞/祖细胞表面 CXCR4 结合参与介导内皮祖细胞等干细胞/祖细胞的迁移和归巢^[13,14]。人类内皮祖细胞除 CXCR4 外, 还较特异地表达 CXCR2, 其配体为 CXCL1 和 CXCL7。血管受损后, CXCL1 和 CXCL7 表达上调, 内皮祖细胞被选择性地募集参与内皮细胞再生^[15]。据报道 VEGF、促红细胞生成素、G-CSF 也可以促进内皮祖细胞的迁移。他汀类药物可以诱导内皮祖细胞一过性迁移, 并与新生内皮整合, 防止新内膜的形成。

2 平滑肌祖细胞与动脉粥样硬化

平滑肌祖细胞 (smooth muscle progenitor cells, SMPC) 是指能分化为血管平滑肌细胞的前体细胞。主要来源于骨髓或外周血中, 血管壁本身也存在平滑肌祖细胞^[16,17]。骨髓干细胞和外周血单个核细胞在 PDGF-BB、b-FGF、TGF- β 持续存在下培养, 可获得平滑肌祖细胞克隆。本实验室从小鼠骨髓中成功分离出 Myocardin⁺ 的平滑肌祖细胞^[18], 该细胞在 PDGF-BB 和高浓度血清诱导下可表达 α -SMA 等平滑肌标志, 分化成平滑肌细胞。而且在 LDL 诱导下可分化为泡沫样细胞, 提示骨髓源性平滑肌祖细胞具有形成动脉粥样硬化斑块中泡沫细胞的可能^[19]。目前, 平滑肌祖细胞尚无明确的分子标志, 平滑肌祖细胞与成熟平滑肌细胞不同在于其干细胞标记阳性。

众所周知, 平滑肌细胞参与动脉粥样硬化斑块的形成, 关于斑块中的平滑肌细胞来源争论了数十年, 直到 1993 年, Ross^[20] 的炎症反应假说认为动脉粥样斑块中的平滑肌细胞来源于受损血管中膜, 中膜平滑肌细胞迁移、增生参与新内膜形成。近年来, 这一传统观点受到了挑战。Sata^[21] 用小鼠骨髓移植实验证明骨髓细胞参与了血管损伤后再狭窄新内膜形成, 而且这些骨髓来源的参与血管重构的细胞表达 α -actin 等平滑肌细胞标志。与之相似, 在性别不同的骨髓移植病人的动脉粥样硬化血管壁中发现了供体来源的平滑肌细胞^[22]。提示骨髓来源的细胞可能通过转化为平滑肌细胞参与斑块或新内膜形成。这些研究说明: 动脉粥样硬化、再狭窄新内膜等

血管病变中的平滑肌细胞至少有一部分来源于骨髓源性平滑肌祖细胞。血管壁本身的平滑肌祖细胞也有可能参与动脉粥样硬化的形成, 或有利于斑块的稳定^[23]。在 ApoE^{-/-} RAG2^{-/-} 小鼠模型中发现, 外源性注入平滑肌祖细胞可以通过稳定粥样硬化斑块和限制粥样硬化的发展达到治疗效果。Tanaka 等认为, 骨髓来源或者外周血平滑肌祖细胞主要参与动脉损伤后的血管重构, 而进展期动脉粥样硬化中的斑块稳定主要由自体血管壁来源的祖细胞参与。总之, 骨髓、循环血及血管外膜等原位平滑肌祖细胞是动脉粥样硬化斑块中平滑肌细胞的重要来源, 它们与来源于动脉中膜的平滑肌细胞一起共同参与了损伤后血管重构过程。

在 ApoE^{-/-} 小鼠的动脉损伤模型中, 阻断 SDF-1 可以使新内膜形成显著减少^[14], 这一现象提示 SDF-1/CXCR-4 轴参与了新内膜形成和骨髓来源平滑肌祖细胞的归巢。但也有相反的报道, Zernecke 等^[24] 干扰 CXCR4 表达却使饮食诱导的 ApoE 缺陷或 LDLR 缺陷的动脉粥样硬化加重。研究者认为可能由于 CXCR4/SDF-1 轴并不仅仅介导平滑肌祖细胞的归巢, 干扰 CXCR4 表达同样也可能抑制内皮祖细胞归巢至动脉损伤处发挥修复作用。因此 SDF-1/CXCR-4 轴在动脉粥样硬化过程中的作用应该是双重性的。SDF-1 基因表达由转录因子低氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 所调节。动物实验显示受损动脉 HIF-1 表达上调, 通过 SDF-1 介导 CXCR4⁺ 祖细胞的募集。平滑肌细胞的募集和 SDF-1 的表达与动脉损伤程度正性相关^[23]。巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 是 CXCR2 和 CXCR4 的双重激动剂^[25], 对内皮祖细胞和平滑肌祖细胞迁移、归巢的影响处于动态平衡。实验表明, 动脉损伤后阻断 MIF 表达, 可使动脉粥样硬化斑块变得更稳定, 甚至抑制斑块的发展。这可能缘于病变处 MIF 对 CXCR2 的作用更强。

3 血管祖细胞的分化

虽然内皮祖细胞和平滑肌祖细胞在动脉粥样硬化过程中的作用截然不同, 但它们具有共同的祖先——血管祖细胞。因此血管祖细胞的分化机制及调控显得尤为重要。血管祖细胞的分化受所在微环境的影响。微环境中高浓度的细胞因子、生长因子、细胞外基质蛋白以及由血流造成的机械力等因素, 决定了祖细胞的最终分化方向。血清反应因子 (se-

rum response factor, SRF) 选择性活化平滑肌细胞分化标志, 这种活化与 Myocardin 相关^[26]。Myocardin 是迄今发现最为关键的促平滑肌分化因子。Myocardin 基因缺陷可导致平滑肌分化功能缺失。Myocardin 相关转录因子 (myocardin-related transcription factors, MRTF) 家族转导细胞骨架信号给细胞核, 活化 SRF 依赖基因, 加速肌源性分化和细胞骨架构建。Myocardin 和 MRTF 还参与调控平滑肌分化类型。另外, 不同类型的细胞外基质对祖细胞的分化作用不同。Xiao 等^[27] 发现 IV 型胶原似乎有助于祖细胞向平滑肌细胞分化。在连接了 IV 型胶原后, 祖细胞还需要一个额外的信号来启动分化, 其中 TGF- β 和 PDGF-BB 起了关键作用。研究表明^[17, 27] TGF- β 和 PDGF-BB 促进动脉壁外膜和中膜来源的血管祖细胞分化为平滑肌细胞。其下游信号转导途径包括 FAK、磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途径。Margariti 等^[28] 发现组蛋白去乙酰化酶 7 (histone deacetylase 7, HDAC7) 介导了平滑肌细胞的分化, 尽管它在内皮细胞的迁移和血管形成中也起了作用。在胚胎干细胞的分化中, HDAC7 经过了选择性剪接, 产生短链 HDAC7。剪接型短链 HDAC7 可增强平滑肌细胞的分化。在成熟的平滑肌细胞, 主要表达 HDAC7 的剪接异构体, 而干细胞则表达未剪接的长链型 HDAC7。肌细胞增强因子 2C (myocyte enhancer factor 2C, MEF2C) 是一种负责肌性标志蛋白表达的转录因子。剪接型 HDAC7 与之结合促进 MEF2C 与平滑肌标志基因的启动子区域结合, 在平滑肌细胞分化中起重要作用。

干细胞/祖细胞向内皮细胞分化的机制并不明确。FOX 转录因子家族在血管内皮的发育中一直占有重要的地位^[29]。而 ETS 转录因子家族则广泛存在于各种不同组织中, 作用于胚胎以及胎儿发育, 并非特异性的内皮转录调节因子^[30]。研究发现, 这二种转录因子 FOX 与 ETS 可结合生成一种全新的复合顺式作用元件, 即 FOX:ETS 双基序。它可与特异性内皮细胞基因上游的增强子相结合, 专一并有效的促使下游的内皮细胞基因表达, 从而促进血管内皮细胞的分化。在进一步的体外胚胎模型实验中同时导入外源性 FoxC2 和 Ets 蛋白 Etv2, 二者共同表达可诱导内源性内皮特异性基因的表达和内皮发育, 如敲除这一双基序基因, 则能有效抑制胚胎血管的发育^[31]。提示 FOX:ETS 双基序是干细胞/祖细胞向内皮祖细胞或内皮细胞方向分化过程中的关键因子。

2006 年, 日本 Takahashi 等^[32] 在 Cell 杂志上报道, 通过转染四种转录因子 (Oct4, Sox2, Klf4 和 c-Myc) 将小鼠成纤维细胞重编程为诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPS)。由于该细胞解决了传统胚胎多能干细胞的致命缺点 (效率低; 需要大量卵细胞; 道德伦理争议等), 因此立即在全球掀起 iPS 研究的浪潮。然而, 4 种重编程转录因子中有 2 种具有潜在致癌风险, 以致 iPS 细胞的临床应用受到极大限制。2010 年 Ho 等^[33] 报道: 利用胎儿人脐静脉内皮细胞 (HUVEC), 加入 2 个非致癌性基因 OCT3/4 和 SOX2, 即可成功将人脐静脉内皮细胞转变成 iPS, 且免除了致癌风险基因, 使研究者看到了 iPS 应用潜力。如果能将 iPS 诱导成为内皮祖细胞或平滑肌祖细胞, 用于不同阶段动脉粥样硬化过程中, 抑制病变的发生发展, 将为动脉粥样硬化个体化治疗带来新的希望。但目前就 iPS 在动脉粥样硬化中的应用还仅仅是设想, 其诱导条件、安全性、稳定性等许多重要问题需要解决, 迄今尚无更深入的研究报道。相信在不久的将来, iPS 细胞会为动脉粥样硬化研究及治疗带来新的突破。

[参考文献]

- [1] Goldschmidt-Clermont PJ, Seo DM, Wang L, et al. Inflammation, stem cells and atherosclerosis genetics [J]. *Cur Opin Mol Ther*, 2010, 12 (6): 712-723.
- [2] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis [J]. *Science*, 1997, 275 (5 302): 964-967.
- [3] Foteinos G, Hu Y, Xiao Q, et al. Rapid endothelial turnover in atherosclerosis-prone areas coincides with stem cell repair in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Circulation*, 2008, 117 (14): 1 856-863.
- [4] Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353 (10): 999-1 007.
- [5] Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (7): 593-600.
- [6] Rauscher FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Davis BH, et al. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2003, 108 (4): 457-463.
- [7] Karra R, Vemullapalli S, Dong C, et al. Molecular evidence for arterial repair in atherosclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102 (46): 16 789-794.
- [8] Xiao Q, Kiechl S, Patel S, et al. Endothelial progenitor cells, cardiovascular risk factors, cytokine levels and atherosclerosis—results from a large population-based study [J]. *PLoS ONE*, 2007, 2 (10): e975.

- [9] George J, Afek A, Abashidze A, et al. Transfer of endothelial progenitor and bone marrow cells influence atherosclerotic plaque size and composition in apolipoprotein E knockout mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25 (12) : 2 636-641.
- [10] Zernecke A, Bidzhikov K, Noels H, et al. Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection [J]. *Sci Signal*, 2009, 2 (100) : ra81.
- [11] Li M, Yu J, Ruan Q, et al. CXCR4⁺ progenitors derived from bone mesenchymal stem cells differentiate into endothelial cells capable of vascular repair after arterial injury [J]. *Cell Reprogram*, 2010, 12 (4) : 405-415.
- [12] Sugiyama S, Kugiyama K, Nakamura S, et al. Characterization of smooth muscle-like cells in circulating human peripheral blood [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 187 (2) : 351-362.
- [13] Petit I, Jin D, and Rafii S. The SDF-1-CXCR4 signaling pathway: a molecular hub modulating neo-angiogenesis [J]. *Trends Immunol*, 2007, 28 (7) : 299-307.
- [14] 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.
- [15] Hristov M, Zernecke A, Bidzhikov K, et al. Importance of CXC chemokine receptor 2 in the homing of human peripheral blood endothelial progenitor cells to sites of arterial injury [J]. *Circ Res*, 2007, 100 (4) : 590-597.
- [16] Hu Y, Zhang Z, Torsney E, et al. Abundant progenitor cells in the adventitia contribute to atherosclerosis of vein grafts in ApoE-deficient mice [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113 (9) : 1 258-265.
- [17] Sainz J, Al Haj Zen A, Caligiuri G, et al. Isolation of "side population" progenitor cells from healthy arteries of adult mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26 (2) : 281-286.
- [18] 余俊, 阮秋蓉. 利用 Psm22 α -EGFP-1 质粒重组体从小鼠间充质干细胞中分选平滑肌祖细胞的研究 [J]. *中华病理学杂志*, 2007, 36 (12) : 825-831.
- [19] Yu J, Li Y, Ruan Q, et al. Oxidized LDL-induced trans-differentiation of bone marrow-derived smooth muscle-like cells into foam-like cells in vitro [J]. *Int J Exp Pathol*, 2010, 91 (1) : 24-33.
- [20] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s [J]. *Nature*, 1993, 362 (6 423) : 801-809.
- [21] Sata M, Saiura A, Kunisato A, et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Nat Med*, 2002, 8 (4) : 403-409.
- [22] Caplice NM, Bunch TJ, Stalboeger PG, et al. Smooth muscle cells in human coronary atherosclerosis can originate from cells administered at marrow transplantation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100 (8) : 4 754-759.
- [23] Zoll J, Fontaine V, Gourdy P, et al. Role of human smooth muscle cell progenitors in atherosclerotic plaque development and composition [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 77 (3) : 445-447.
- [24] Zernecke A, Bot I, Djalali-Talab Y, et al. Protective role of CXC receptor 4/CXC ligand 12 unveils the importance of neutrophils in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2008, 102 (2) : 209-217.
- [25] Bernhagen J, Krohn R, Lue H, et al. MIF is a noncognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment [J]. *Nat Med*, 2007, 13 (5) : 587-596.
- [26] Parmacek MS. Myocardin-Related transcription factors critical coactivators regulating cardiovascular development and adaptation [J]. *Circ Res*, 2007, 100 (5) : 633-644.
- [27] Xiao Q, Zeng L, Zhang Z, et al. Stem cell-derived Sca-1⁺ progenitors differentiate into smooth muscle cells, which is mediated by collagen IV-integrin α 1/ β 1/ α 5 and PDGF receptor pathways [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292: C342-C352.
- [28] Margariti A, Xiao Q, Zampetaki A, et al. HDAC7 is essential for stem cell differentiation into smooth muscle cells [J]. *Circulation*, 2007, 116 (suppl II) : II-71.
- [29] Hayashi H, Kume T. Foxc transcription factors directly regulate Dll4 and Hey2 expression by interacting with the VEGF-Notch signaling pathways in endothelial cells [J]. *PLOS ONE*, 2008, 3 (6) : e2 401
- [30] Hollenhorst PC, Shah AA, Hopkins C, et al. Genome-wide analyses reveal properties of redundant and specific promoter occupancy within the ETS gene family [J]. *Genes Dev*, 2007, 21: 1 882-894.
- [31] De Val S, Chi NC, Meadows SM, et al. Combinatorial regulation of endothelial gene expression by ets and forkhead transcription factors [J]. *Cell*, 2008, 135: 1 053-064
- [32] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors [J]. *Cell*, 2006, 126 (4) : 663-676.
- [33] Ho PJ, Yen ML, Lin JD, et al. Endogenous KLF4 Expression in human fetal endothelial cells allows for reprogramming to pluripotency with just OCT3/4 and SOX2 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30 (10) : 1 905-907.