

•综述•

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2015.05.03

## 高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化的新机制: 调节造血干/祖细胞的功能

展恩欣<sup>1) 2)</sup>, 杨娜娜<sup>1)</sup>, 秦树存<sup>1) 2)\*</sup>

(<sup>1)</sup> 山东省高校动脉粥样硬化重点实验室, 泰山医学院动脉粥样硬化研究所;

<sup>2)</sup> 泰山医学院护理学院, 山东 泰安 271000)

**摘要** 高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 血浆水平与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 性心血管疾病呈负相关, 成为抗 AS 的重要靶点和热点。然而, 近年来多个临床试验未能证明升高血浆 HDL 的水平对心血管的保护作用, 使得人们开始重新审视 HDL 抗 AS 功能生物学特性的复杂性。近 5 年来的研究发现, HDL 可通过对造血干细胞 (hematopoietic stem cells, HSCs) 和内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 功能的调节发挥抗 AS 的作用, 本文就这一新机制进行综述, 期待为 HDL 迄今尚不完全清楚的复杂心血管保护机制提供研究思路。

**关键词** 高密度脂蛋白; 动脉粥样硬化; 造血干细胞; 内皮祖细胞

中图分类号 R363

### The Mechanism of High Density Lipoprotein for Anti-atherosclerosis: Regulatory Functions of hematopoietic Stem /Progenitor Cells

ZHAN En-Xin<sup>1) 2)</sup>, YANG Na-Na<sup>1)</sup>, QIN Shu-Cun<sup>1) 2)\*</sup>

(<sup>1)</sup> Key Laboratory of Atherosclerosis in Universities of Shandong, Institute of Atherosclerosis, Taishan Medical University, Taian 271000, Shandong, China;

<sup>2)</sup> Nursing College of Taishan Medical University, Taian 271000, Shandong, China

**Abstract** High-density lipoprotein (HDL) has become an important target for anti-atherosclerosis for its level of cholesterol content negatively correlated with the risk of cardiovascular disorders. Several recent clinical trials have indicated that increasing HDL cholesterol levels has not contributed to the protection of cardiovascular pathogenesis, which prompted researchers to re-examine the complex of HDL's role for anti-atherogenic function. Studies have revealed that HDL regulated the functions of hematopoietic stem/progenitor cells and inhibited the development of atherosclerosis. This review focused the research progress in this aspect.

**Key words** high-density lipoprotein; atherosclerosis; hematopoietic stem cells; endothelial progenitor cells

近 30 年来, 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 在胆固醇与脂蛋白领域的研究取得了一系列进展, 降低血浆低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 胆固醇的药物对保护人类健康做出了重要贡献。但流行病学调查发现, AS 及其相关并发症仍然是人类死亡的主要原因。高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 血浆水平与 AS 性心血管疾病呈负相关, 成为继 LDL 之后抗 AS 的重要靶点和热点。不容乐观的是, 近年来多个临床试验未能证明升高血浆 HDL 的水平对心血管的保护作用, 使得人们开始重新审视 HDL 抗 AS 功能生物学特性的复杂性。近

收稿日期: 2014-09-11; 接受日期: 2014-11-20

国家自然科学基金项目 (No. 81170785; No. 81370381); 山东省泰山学者岗位基金项目 (No. 200867); 山东省自然科学基金项目 (No. NZR2012HL18) 和山东省高校科技计划项目 (No. J14LK03)

\* 联系人 Tel: 0538-6222986; E-mail: shucunqin@hotmail.com

Received: September 11, 2014; Accepted: November 20, 2014

Supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81170785; No. 81370381), Taishan Scholars Foundation of Shandong Province (No. 200867), Natural Science Foundation of Shandong Province (No. NZR2012HL18), and Project of Higher Educational Science and Technology Program of Shandong Province (No. J14LK03)

\* Corresponding author Tel: 0538-6222986;

E-mail: shucunqin@hotmail.com

5 年来的研究发现, HDL 可通过对造血干细胞 (hematopoietic stem cells, HSCs) 和内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 功能的调节发挥抗 AS 的作用<sup>[1-43]</sup>. 本文就 HDL 对 HSCs 和 EPCs 的调节机制进行综合阐述, 期待为 HDL 迄今尚不完全清楚的复杂心血管保护机制提供研究思路.

## 1 造血干细胞和内皮祖细胞分化等功能与动脉粥样硬化的可能关系

HSCs 和 EPCs 均来源于共同的中胚层前体细胞—成血管干细胞. HSCs 是一类多向分化潜能细胞, 具有自我更新、增殖、分化的能力<sup>[14]</sup>. 自 1997 年 Asahara 等<sup>[15]</sup>首次分离出 EPCs, 人们对其进行了大量研究. EPCs 可分化为成熟内皮细胞, 具有增殖、迁移、粘附和成血管等功能<sup>[16-18]</sup>. Bertrand 等<sup>[19]</sup>发现 斑马鱼胚胎中最先形成的 HSCs 直接产生于背主动脉腹侧血管内皮, 而通过定向诱导 CD34<sup>+</sup> HSCs 可分化为 EPCs<sup>[14, 15]</sup>. 可见 HSCs 和 EPCs 在不同环境条件下可进行相互转分化, 而二者在外周血中的数量和功能对 AS 的发生发展具有不同的作用.

HSCs 具有向血液和免疫系统的各种细胞多向分化发育的能力. 可分化为各种类型血细胞和免疫细胞, 如红细胞、粒细胞、单核细胞、淋巴细胞和血小板等. 研究显示, HSCs 的扩增与白细胞增多有关, 而白细胞尤其是单核细胞的增多能促进 AS 斑块的发展<sup>[1, 2, 20, 21]</sup>. 高胆固醇血症可促进 HSCs 的动员和增殖<sup>[22]</sup> 并分化为白细胞迁移到动脉, 导致 AS 斑块的发展<sup>[23]</sup>. 提示抑制 HSCs 这条促炎分化通路可抑制 AS 的发生发展.

内皮细胞损伤和功能异常是 AS 发生的起始环节, 受损内皮细胞的修复对于 AS 病变的发生和发展至关重要. EPCs 可介导内皮再生、促进损伤血管的再内皮化和缺血病变区的新生血管形成, 在内皮维护和修复中起必不可少的作用<sup>[3, 16, 17]</sup>. Tso 等<sup>[4]</sup>发现, 内毒素损伤的 C57BL/6J 小鼠和 AS 模型鼠的主动脉内皮中 EPCs 的数目增加. 何国厚等<sup>[24]</sup>经过临床研究发现, 晚期 EPCs 的数量和功能变化与颈动脉狭窄程度呈负相关, 可间接预测颈动脉狭窄的严重程度. 循环 EPCs 水平的下降可能参与 AS 的发生发展, 并与缺血性疾病的预后相关<sup>[3, 4, 16, 17, 25]</sup>.

HDL 主要通过促进胆固醇逆转运机制减轻 AS 的发生发展. HDL 还可通过抑制 HSCs 的动员、增殖及分化; 促进 EPCs 的动员、增殖及分化, 提高 EPCs 的迁移、粘附能力, 延缓其衰老和凋亡来抑制 AS 的

发生发展 (Fig. 1). 因此, 任何影响 HDL 数量和功能的体内微环境的改变均有可能通过对造血干细胞和内皮祖细胞功能调节影响 AS 的发生发展.

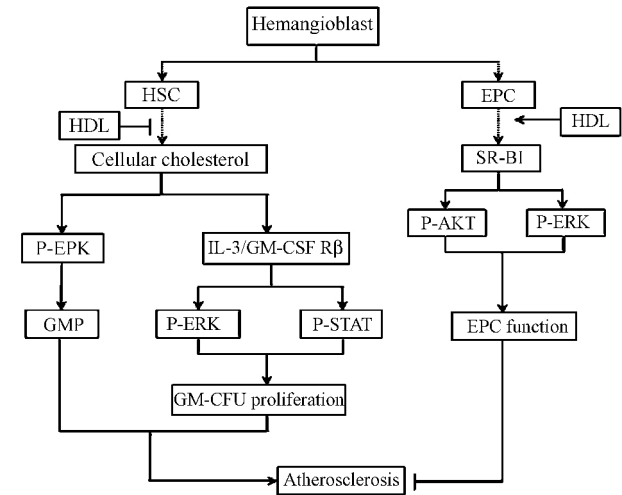


Fig. 1 The effect of HDL on hematopoietic stem / progenitor cells functions and pathway

Excess cholesterol accumulation in HSC increase ERK phosphorylation and IL-3/GM-CSF receptor common  $\beta$  subunit expression, which respectively induces HSC differentiation and proliferation to promote the development of AS. HDL mediates reverse cholesterol transport to inhibit HSC proliferation and differentiation, and stimulates ERK and AKT phosphorylation by binding to SR-BI to increase EPC function, which both inhibit the development of AS. IL-3/GM-CSF R $\beta$ : interleukin-3/granulocyte colony-stimulating factor common  $\beta$  subunit; SR-BI: scavenger receptor B I; GMP: granulocyte-monocyte progenitor; p-ERK: phospho-signal regulated kinase; p-STAT: phospho-signal transduction and activator of transcription; GM-CFU: granulocyte-macrophage colony-forming units

## 2 高密度脂蛋白调节造血干细胞的功能及其机制

### 2.1 抑制造血干细胞的动员

HDL 通过提高粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 的表达抑制 HSCs 的动员, 比如给小鼠注入 G-CSF 后可明显增加 HSCs 的动员<sup>[5, 26]</sup>. ATP 结合盒转运蛋白 A I (ATP-binding cassette transporter A I, ABCA I) 和 ATP 结合盒转运蛋白 G I (ATP-binding cassette transporter G I, ABCG I) 的缺失使 G-CSF 的水平上升从而加快了 HSCs 的动员. Westerterp 等<sup>[6]</sup>发现, 升高 *Abca1*<sup>-/-</sup> *Abcg1*<sup>-/-</sup> 和 *apoE*<sup>-/-</sup> 小鼠体内 HDL 的水平可减缓 HSCs 的动员. 同时还发现, FAM 样酪氨酸

酸激酶3-内部串联重复(Fams-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication, Flt3-ITD)突变可降低血浆HDL的水平,注入Flt3-ITD后小鼠HDL及G-CSF的水平均下降,HSCs的动员增加;而注入HDL主要蛋白成分载脂蛋白A-I(Apolipoprotein-I, apoA-I)后减弱了HSCs的动员.表明HDL可抑制HSCs的动员.

## 2.2 抑制造血干细胞的增殖、分化及其机制

Tolani等<sup>[7]</sup>的动物实验显示,HDL的水平与外周血HSCs、单核细胞和中性粒细胞的数目呈负相关.人体试验中,HDL水平较低的家族性高胆固醇血症儿童单核细胞数目较多.由此可知,高胆固醇血症和HDL水平降低可促进HSCs的增殖及分化.体外LDL可直接促进HSCs的增殖及分化,HDL同时存在的情况下,抑制了LDL的这种作用<sup>[7,8]</sup>.有实验进一步证明,HDL可显著抑制高胆固醇血症模型鼠HSCs的增殖及分化<sup>[20]</sup>.

### 2.2.1 通过与ABCA I、ABCG I结合促进细胞内胆固醇外排抑制造血干细胞的增殖及分化

胆固醇含量的稳定有助于维持HSCs处于静止期,细胞内胆固醇外排缺陷的小鼠表现出HSCs增殖的现象.提示胆固醇外排减少可能是促进HSCs增殖的一个因素.ABCA I、ABCG I在促进胆固醇外排中起关键作用<sup>[14,21,27]</sup>,且均在HSCs高度表达.Abca<sup>-/-</sup>Abcg<sup>-/-</sup>小鼠出现显著地HSCs增殖、白细胞增多和巨噬泡沫细胞在多器官渗透的现象.肝X受体(liver X receptors, LXR)能增强ABCA I、ABCG I的表达.高脂高胆固醇饮食apoE<sup>-/-</sup>小鼠同时获得rHDL和LXR时,对HSCs增殖及分化的抑制作用更加显著<sup>[20]</sup>.这表明,HDL与ABCA I、ABCG I结合促进HSCs游离胆固醇(free cholesterol, FC)外排,从而抑制HSCs的增殖及分化.

### 2.2.2 通过抑制信号调节激酶1/2(signal regulated kinase, ERK1/2)和信号转导转录活化蛋白5(signal transduction and activator of transcription, STAT5)抑制造血干细胞的增殖及分化

在体外,LDL可促进HSCs的增殖及向粒、单核细胞的方向分化.但当加入重组HDL(reconstituted HDL, rHDL)/apoA-I或p-ERK抑制剂后抑制了LDL诱导的HSCs增殖及分化<sup>[8]</sup>.Yvan-Charvet等<sup>[20]</sup>发现,Abca<sup>-/-</sup>Abcg<sup>-/-</sup>小鼠HSCs亚群Lin<sup>-</sup>Sca<sup>+</sup>cKit<sup>+</sup>(LSK)ERK1/2被激活.白细胞介素3(interleukin-3, IL-3)和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)分别在HSCs增殖及分化

为单核、巨噬细胞中起促进作用<sup>[7]</sup>.ABC转运子的缺失增强了IL-3和GM-CSF受体 $\beta$ 亚基的表达,从而导致Ras/ERK通路的激活(Ras蛋白的增加及Ras鸟苷三磷酸酶活性增强激活ERK通路);而HDL减弱了它们的活性,抑制了ERK的激活<sup>[8]</sup>.Murphy等<sup>[2]</sup>研究表明,锚定到细胞表面的apoE与ABCA I、ABCG I联合促进FC和磷脂外排发挥抑制HSCs增殖及分化的作用.apoE<sup>-/-</sup>小鼠外周血HSCs、单核、中性粒细胞的数目增加;ERK1/2、STAT5被激活,rHDL可抑制apoE<sup>-/-</sup>小鼠ERK1/2、STAT5的激活,降低HSCs膜脂筏含量及IL-3/GM-CSF受体 $\beta$ 亚基的表达.由此推断,HDL部分通过抑制ERK1/2、STAT5的激活<sup>[2,8,28]</sup>来抑制HSCs的增殖及向粒、单核细胞的方向分化,从而抑制AS发生发展.

### 2.2.3 通过与清道夫受体B I结合调节Akt的磷酸化抑制造血干细胞的增殖及分化

Gao等<sup>[1]</sup>的研究中,清道夫受体B I敲除鼠(scavenger receptor B I knockout mice, SR-B I<sup>-/-</sup>)HSCs的数目与野生型小鼠相比显著增加.高脂饮食进一步促进了SR-B I<sup>-/-</sup>小鼠HSCs的增殖、分化及活性氧(reactive oxygen species, ROS)的表达.ROS含量增多可激活HSCs亚群,促进HSCs的增殖及分化为白细胞<sup>[29,30]</sup>.pAkt为ROS的激活剂<sup>[31]</sup>.pAkt和ROS的抑制剂均可抑制高脂饮食诱导的SR-B I<sup>-/-</sup>小鼠HSCs的增殖、白细胞的增多及AS的发生.HDL对高脂饮食SR-B I<sup>-/-</sup>小鼠没有明显影响,却能够抑制高脂饮食Ldlr<sup>-/-</sup>apoA I<sup>-/-</sup>小鼠HSCs的增殖,白细胞的增多、Akt的磷酸化、ROS的产生及AS斑块的发展.这提示,HDL通过与清道夫受体B I(scavenger receptor BI, SR-B I)结合抑制Akt的磷酸化及ROS的产生,进而抑制造血干细胞的增殖及分化.

## 3 高密度脂蛋白调节内皮祖细胞的功能及其机制

HDL可通过丝裂酶原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)影响内皮细胞的部分功能<sup>[9]</sup>.EPCs作为内皮细胞的前体细胞<sup>[17]</sup>,也受到HDL的影响.Tso等<sup>[4]</sup>将rHDL注入内毒素损伤的C57BL/6J小鼠和apoE<sup>-/-</sup>鼠后发现,小鼠主动脉内皮上EPCs的数目进一步增加,可见HDL能够提高EPCs介导的内皮损伤修复的功能.

### 3.1 内皮祖细胞的动员及其机制

使骨髓中的 EPCs 尽可能多地出现在外周血中,这一过程称为 EPCs 的动员.研究表明,HDL 通过 SR-B I /PI3K/Akt/eNOS 通路促进 EPCs 的动员. Lemarié 等<sup>[32]</sup>和 Laufs 等<sup>[33]</sup>的研究均证实了 eNOS 及其产生的 NO 在 EPCs 的动员中的关键作用. C57BL/6 LDL<sup>-/-</sup>小鼠 HDL 的水平升高后,其 EPCs 的动员增加<sup>[10]</sup>. Sumi 等<sup>[34]</sup>的研究表明,rHDL 通过 PI3K/Akt 途径增加 EPCs 中 eNOS 的表达,进而增加 NO 的产生,从而加快 EPCs 的动员.这与 Noor 等<sup>[35]</sup>的结果一致. Feng 等<sup>[18]</sup>将 SR-B I<sup>+/+</sup>骨髓移植到 C57BL/6 小鼠体内,apoA-I 增加了其 EPCs 的动员,外周血中 EPCs 的数目增长了 2 倍.但 apoA-I 对移植 SR-B I<sup>-/-</sup>骨髓的小鼠没有明显的影响.由此推断,HDL 与 EPCs 的 SR-B I 结合促进 EPCs 的动员.

### 3.2 内皮祖细胞的分化及其机制

HDL 通过 SR-B I /PI3K/Akt 通路促进 EPCs 的分化. Sumi 等<sup>[34]</sup>的体外实验中,rHDL 能促使 EPCs 分化为内皮样细胞.同时他们研究了 rHDL 调节 EPCs 分化的机制.结果显示,rHDL 激活了 EPCs Akt 的磷酸化;增加了内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS) mRNA 的表达.PI3K/Akt 途径抑制剂减弱了 rHDL 诱导 EPCs 分化的能力. Mineo 等<sup>[36]</sup>的结果与此吻合.主动脉损伤模型中,HDL 与 SR-B I 的相互作用能够提高内皮分子层的完整性<sup>[37]</sup>. HDL 可加强野生型小鼠内皮一氧化氮(nitric oxide,NO)依赖性的主动脉舒张,而对 SR-B I<sup>-/-</sup>小鼠没有这种作用.由此推断,HDL 可能是通过与 SR-B I 结合增强 eNOS 的活性.这与 Zhou 等<sup>[3]</sup>关于他汀类药物通过 eNOS 通路促进 EPCs 分化的报道类似.

### 3.3 促进内皮祖细胞的增殖及其机制

HDL 通过 PI3K/Akt/cyclin D1 通路促进 EPCs 的增殖.张秋华等<sup>[38]</sup>在体外经 HDL 培养 EPCs 时发现,HDL 促进 EPCs 增殖,且具有浓度和时间依赖性.流式细胞仪测定 HDL 刺激 24 h 后贴壁 EPCs 相关抗原的表达,结果 HDL 不影响 EPCs 细胞特异性抗原 CD133、CD34、VEGFR2 的表达,却能增加其细胞周期调控蛋白 D1 的表达.HDL 作用 24h 后,EPCs 的细胞周期发生明显改变,促使细胞由 G<sub>1</sub> 期向 S 期的转化.apoE<sup>-/-</sup>小鼠 HDL 的水平升高后,其 EPCs 的数目增加<sup>[39]</sup>. Zhang 等<sup>[11]</sup>研究表明,HDL 通过 PI3K/Akt/cyclin D1 通路促进 EPCs 增殖.

### 3.4 内皮祖细胞的迁移、粘附及其机制

HDL 部分通过 SR-B I /PI3K/Akt、SR-B I /ERK 信号传导途径增强 EPC 的迁移和粘附能力.HDL 可提高 EPCs 的迁移能力,而 PI3K 抑制剂抑制了 rHDL 介导的 EPCs 迁移能力的提高<sup>[39]</sup>.升高 C57BL/6 LDL<sup>-/-</sup>小鼠 HDL 的水平后,EPCs 的迁移、粘附能力提高,且是由 NO 介导的<sup>[10]</sup>. Feng 等<sup>[18]</sup>研究表明,HDL 提高了 SR-B I<sup>+/+</sup> EPCs 的迁移能力,增加了 NO 的产量,而对 SR-B I<sup>-/-</sup> EPCs 没有明显的作用. ERK 和 eNOS 抑制剂均抵消了 HDL 对 SR-B I<sup>+/+</sup> EPCs 迁移能力的提高.这提示,NO 介导 HDL 对 EPCs 迁移能力的正向调节作用,而 NO 产量的增加是由 SR-B I /ERK 通路介导的.

### 3.5 延缓内皮祖细胞衰老和凋亡

HDL 通过增强端粒酶的活性、抑制 caspase-3 的活性,延缓 EPCs 的凋亡. Pu 等<sup>[40]</sup>发现,增强端粒酶活性可延缓 EPCs 的凋亡.氧化应激反应的增强可诱导端粒酶失活,而 NO 可减弱氧化应激反应.由此推断,HDL 通过 PI3K/Akt 途径激活 eNOS,增加 NO 数量,增强端粒酶活性,延缓 EPCs 的凋亡. Noor 等<sup>[35]</sup>将 EPCs 经同型半胱氨酸处理后,caspase-3 活性明显增强,而经 HDL 处理后,caspase-3 活性降低.这表明,HDL 也可通过抑制 caspase-3 活性延缓 EPCs 的凋亡,从而增加 EPCs 的数量.

我们课题组<sup>[12]</sup>通过研究发现,apoA-I 模拟肽 Reverse-D4F 能通过 PI3K/eNOS/NO 促进 EPCs 增殖、迁移和体外成血管功能. Zhang 等<sup>[13]</sup>也证实,D-4F 促进 EPCs NO 的产生,增强其增殖、迁移和黏附能力.但加入 eNOS 抑制剂后,D-4F 对 EPCs 功能的促进作用受到抑制.可见 eNOS/NO 通路在 D-4F 对 EPCs 生物学特性的调节中起关键作用.

综上所述,SR-B I /PI3K/Akt 及 SR-B I /ERK 通路在 HDL 促进 EPCs 分化、增殖和迁移,延缓 EPCs 的凋亡中起关键作用.

## 4 展望

HDL 分别通过对 HSCs 的负性和对 EPCs 的正性调节作用来抑制 AS 的发生发展.然而机体在不同生理过程和病理状态下,HDL 的作用会发生改变,甚至 HDL 水平的不同也可造成调节作用变化. Huang 等<sup>[41]</sup>的研究发现,HDL 剂量不同,则其抑制氧化 LDL 对 EPCs 损害的作用各异. HDL 单独存在时,低浓度 HDL 对 EPCs 起正性调节作用;高浓度 HDL 却通过激活 Rho 相关激酶抑制剂通路(Rho-

associated kinase inhibitor ,ROCK) 加速 EPCs 的衰老,损害 EPCs 的功能. ROCK 通路的激活抑制 PI3K/Akt 的磷酸化及 MAPK 通路,从而减少 eNOS 的激活. 因此 机体内如何通过控制 HDL 的水平精确调控 HSCs 和 EPCs 的功能有待进一步研究.

## 参考文献(References)

- [1] Gao M ,Zhao D ,Schouteden S ,et al. Regulation of high-density lipoprotein on hematopoietic stem/progenitor cells in atherosclerosis requires scavenger receptor type BI expression [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014 **34**(9) : 1900-1999
- [2] Murphy AJ , Akhtari M , Tolani S , et al. ApoE regulates hematopoietic stem cell proliferation ,monocytosis ,and monocyte accumulation in atherosclerotic lesions in mice [J]. *Clin Invest* , 2011 **121**( 10) : 4138-4149
- [3] Zhou J , Cheng M , Liao YH , et al. Rosuvastatin enhances angiogenesis via eNOS-dependent mobilization of endothelial progenitor cells [J]. *PLoS One* 2013 **8**( 5) : e63126
- [4] Tso C ,Martini G ,Fan WH ,et al. High-density lipoproteins enhance progenitor-mediated endothelium repair in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 **26**( 5) : 1144 – 1149
- [5] Christopher MJ ,Rao M ,Liu F ,et al. Expression of the G-CSF receptor in monocytic cells is sufficient to mediate hematopoietic progenitor mobilization by G-CSF in mice [J]. *J Exp Med* 2011 , **208**( 2) : 251-260
- [6] Westerterp M ,Gourion-Arsiquaud S ,Murphy AJ et al. Regulation of hematopoietic stem and progenitor cell mobilization by cholesterol efflux pathways [J]. *Cell Stem Cell* 2012 ,**11**( 2) : 195-206
- [7] Tolani S ,Pagler TA ,Murphy AJ ,et al. Hypercholesterolemia and reduced HDL-C promote hematopoietic stem cell proliferation and monocytosis: studies in mice and FH children [J]. *Atherosclerosis* 2013 **229**( 1) : 79-85
- [8] Feng Y ,Schouteden S ,Geenens R ,et al. Hematopoietic stem/progenitor cell proliferation and differentiation is differentially regulated by high-density and low-density lipoproteins in mice [J]. *PLoS One* 2012 **7**( 11) : e47286
- [9] Potapova IA ,Cohen IS ,Doronin SV ,et al. Caspases and p38 MAPK regulate endothelial cell adhesiveness for mesenchymal stem cells [J]. *PLoS One* 2013 **8**( 9) : e73929
- [10] Gordts SC ,Van Craeyveld E ,Muthuramu I ,et al. Lipid lowering and HDL raising gene transfer increase endothelial progenitor cells , enhance myocardial vascularity , and improve diastolic function [J]. *PLoS One* 2012 **7**( 10) : e46849
- [11] Zhang Q ,Yin H ,Liu P ,et al. Essential role of HDL on endothelial progenitor cell proliferation with PI3K/Akt/cyclin D1 as the signal pathway [J]. *Exp Biol Med ( Maywood)* ,2010 **235**( 9) : 1082-1092
- [12] Yang N ,Yao S ,Wang M ,et al. Apolipoprotein A-I mimetic peptide reverse D-4F improves the biological functions of mouse bone marrow-derived late EPCs via PI3K/AKT/eNOS pathway [J]. *Mol Cell Biochem* 2013 **377**( 1-2) : 229-236
- [13] Zhang Z ,Qun J ,Cao C ,et al. Apolipoprotein A-I mimetic peptide D-4F promotes human endothelial progenitor cell proliferation , migration ,adhesion though eNOS/NO pathway [J]. *Mol Biol Rep* 2012 **39**( 4) : 4445-4454
- [14] Kwon SM ,Lee JH ,Lee SH ,et al. Cross talk with hematopoietic cells regulates the endothelial progenitor cell differentiation of CD34 positive cells [J]. *PLoS One* 2014 **9**( 8) : e106310
- [15] Asahara T ,Murohara T ,Sullivan A ,et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis [J]. *Science* ,1997 , **275**( 5302) : 964-967
- [16] Xu JY ,Lee YK ,Wang Y ,et al. Therapeutic application of endothelial progenitor cells for treatment of cardiovascular diseases [J]. *Curr Stem Cell Res Ther* 2014 **9**( 5) : 401-414
- [17] Kirton JP ,Xu Q. Endothelial precursors in vascular repair [J]. *Microvasc Res* ,2010 **79**( 3) : 193-199
- [18] Feng Y ,van Eck M ,Van Craeyveld E ,et al. Critical role of scavenger receptor-BI-expressing bone marrow – derived endothelial progenitor cells in the attenuation of allograft vasculopathy after human apoA-I transfer [J]. *Blood* 2009 ,**113** ( 3) : 755-764
- [19] Bertrand JY ,Chi NC ,Santoso B ,et al. Haematopoietic stem cells derive directly from aortic endothelium during development [J]. *Nature* 2010 **46**( 7285) : 108-111
- [20] Yvan-Charvet L ,Pagler T ,Gautier EL ,et al. ATP binding cassette transporters and HDL suppress hematopoietic stem cell proliferation [J]. *Science* 2010 **328**( 25) : 1689-1693
- [21] Yvan-Charvet L ,Wang N ,Tall AR. Role of HDL ,ABCA1 ,and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010 **30**( 2) : 139-143
- [22] Tie G ,Messina KE ,Yan J ,et al. Hypercholesterolemia induces oxidant stress that accelerates the ageing of hematopoietic stem cells [J]. *J Am Heart Assoc* 2014 **3**( 1) : e000241
- [23] Seijkens T , Hoeksema MA , Beckers L , et al. Hypercholesterolemia-induced priming of hematopoietic stem and progenitor cells aggravates atherosclerosis [J]. *FASEB J* ,2014 , **28**( 5) : 2202-2213
- [24] 何国厚 张红梅 张晓东 等. 外周血两种不同类型内皮祖细胞与颈动脉狭窄的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志* ( He G H , Zhang H M ,Zhang X D ,et al. The relationship study between two types of endothelial progenitor cells in peripheral blood and the cerebral vascular stenosis [J]. *Chin J Arteriosclerosis* ) ,2013 **21** ( 6) : 527-531
- [25] Cheng Y ,Jiang S ,Hu R ,et al. Potential mechanism for endothelial progenitor cell therapy in acute myocardial infarction: Activation of VEGF-PI3K/Akte-NOS pathway [J]. *Ann Clin Lab Sci* 2013 **43**( 4) : 395-401
- [26] Winkler IG ,Sims NA ,Pettit AR ,et al. Bone marrow macrophages maintain hematopoietic stem cell ( HSC ) niches and their depletion mobilizes HSCs [J]. *Blood* 2010 **116**( 23) : 4815-4828
- [27] Yvan-Charvet L ,Kling J ,Pagler T ,et al. Cholesterol efflux potential and antiinflammatory properties of high-density

- lipoprotein after treatment with niacin or anacetrapib [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010 **30**(7): 1430-1438
- [28] Zhu X ,Parks J S. New roles of HDL in inflammation and hematopoiesis [J]. *Annu Rev Nutr* 2012 **32**: 161-182
- [29] Chen C ,Liu Y ,Liu R , *et al.* TSC-mTOR maintains quiescence and function of hematopoietic stem cells by repressing mitochondrial biogenesis and reactive oxygen species [J]. *J Exp Med* 2008 **205**(10): 2397-2408
- [30] Jang YY ,Sharkis SJ. A low level of reactive oxygen species selects for primitive hematopoietic stem cells that may reside in the low-oxygen niche [J]. *Blood* 2007 **110**(8): 3056-3063
- [31] Juntilla MM ,Patil VD ,Calamito M ,*et al.* AKT1 and AKT2 maintain hematopoietic stem cell function by regulating reactive oxygen species [J]. *Blood* 2010 **115**(20): 4030-4038
- [32] Lemarié CA ,Shbat L ,Marchesi C *et al.* Mthfr deficiency induces endothelial progenitor cell senescence via uncoupling of eNOS and downregulation of SIRT1 [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011 **300**(3): H745-H753
- [33] Laufs U ,Werner N ,Link A ,*et al.* Physical training increases endothelial progenitor cells inhibits neointima formation , and enhances angiogenesis [J]. *Circulation* 2004 **109**(2): 220-226
- [34] Sumi M ,Sata M ,Miura S ,*et al.* Reconstituted high-density lipoprotein stimulates differentiation of endothelial progenitor cells and enhances ischemia-induced angiogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007 **27**(4): 813 -818
- [35] Noor R ,Shuaib U ,Wang CX ,*et al.* High-density lipoprotein cholesterol regulates endothelial progenitor cells by increasing eNOS and preventing apoptosis [J]. *Atherosclerosis* ,2007 **192**(1): 92-99
- [36] Mineo C ,Yuhanna IS ,Quon MJ ,*et al.* High density lipoprotein-induced endothelial nitric-oxide synthase activation is mediated by Akt and MAP kinases [J]. *J Biol Chem* ,2003 **278**(11): 9142-9149
- [37] Seetharam D , Mineo C , Gormley AK , *et al.* High-density lipoprotein promotes endothelial cell migration and reendothelialization via scavenger receptor-B type1 [J]. *Circ Res* 2006 **98**(1): 63-72
- [38] 张秋华 ,尹洪超 ,张俊华 ,等. 血浆高密度脂蛋白对内皮祖细胞生长特性的影响 [J]. *中华病理杂志* ( Zhang QH ,Yin HC , Zhang JH *et al.* The effect of serum high-density lipoprotein on the growth rate of human endothelial progenitor cells [J]. *Chin J Pathol* 2006 **35**(11): 672 -676
- [39] Feng Y ,Jacobs F ,Van Craeyveld E *et al.* Human ApoA-I transfer attenuates transplant arteriosclerosis via enhanced incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008 **28**(2): 278-283
- [40] Pu DR ,Liu L. HDL slowing down endothelial progenitor cells senescence: A novel anti-atherogenic property of HDL [J]. *Med Hypotheses* 2008 **70**(2): 338-342
- [41] Huang CY , Lin FY , Shih CM , *et al.* Moderate to high concentrations of high-density lipoprotein from healthy subjects paradoxically impair human endothelial progenitor cells and related angiogenesis by activating Rho-associated kinase pathways [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012 **32**(10): 2405-2417