综 述

血管壁干细胞迁移及分化机制的研究进展

杨礼菊 综述 李鹏云 审校
西南医科大学心血管医学研究所，医学电生理教育部重点实验室，四川省医学电生理重点实验室，四川省心血管疾病防治协同创新中心（四川 泸州 646000）

【摘 要】血管外膜包含多种细胞类型，包括血管壁干细胞（vascular wall-resident stem cells，VRSCs），间充质细胞（mesenchymal stem cells，MSCs），巨噬细胞，成纤维细胞，以及包围外膜滋养血管的周细胞等。近年研究发现，血管壁干细胞具有高增殖能力和多向分化潜能。在静息状态下，血管壁干细胞主要参与血管细胞的自我更新和稳态调节；血管损伤后，它们迁移到血管损伤部位，通过旁分泌途径或分化为内皮细胞、平滑肌细胞等，参与血管损伤修复、血管重构和血管功能的调节。血管壁干细胞一方面可以促进损伤血管的修复，另一方面又可导致血管再狭窄、加重动脉粥样硬化病变。因此，了解血管壁干细胞的迁移、分化机制，有助于在心血管疾病中开发新的干细胞治疗策略。

【关键词】心血管疾病；血管壁干细胞；细胞迁移；细胞分化
【中图分类号】R363.1 文献标志码 A DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.02.018

Research progress on the mechanism involved in the migration and differentiation of vascular wall-resident stem cells

YANG Liju reviewing *LI Pengyun* checking
The Key Laboratory of Medical Electrophysiology, Ministry of Education, Medical Electrophysiological Key Lab of Sichuan Province, Collaborative Innovation Center for Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease of Sichuan Province, Institute of Cardiovascular Research, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

【**Abstract**】The vascular adventitia contains a variety types of cells, including vascular wall-resident stem cells (VRSCs), mesenchymal stem cells (MSCs), macrophages, fibroblasts, and pericytes that surround and nourish blood vessels in the adventitia, etc. Recently, numerous studies have consistently demonstrated that vascular wall-resident stem cells present in the vascular wall have remarkable proliferation ability and multidirectional differentiation potential. In resting state, VRSCs are mainly involved in contributing to the self-renewal of vascular cells and participate in the regulation of vascular homeostasis. Whereas vascular injury induces the activation of VRSCs into the site of injury, promoting postinjury vascular repair and function recovery, as well as vascular remodeling through paracrine pathway or differentiation into endothelial cells or smooth muscle cells. On the one hand, VRSCs can facilitate the repair of damaged vessels, on the other hand, overactivation of VRSCs can lead to vascular restenosis, aggravating atherosclerosis lesions. Therefore, an understanding of the regulatory mechanisms that control vascular wall-resident stem cells migration and differentiation is essential for stem cells therapy in cardiovascular disease.

【**Key words**】Cardiovascular disease; Vascular wall-resident stem cell; Cell migration; Cell differentiation

传统观点认为成体血管是一个遍布全身的终末分化组织，主要调控营养物质和氧的供应，然而近年来研究发现血管壁在血管稳态调控方面也发挥着生物中央处理器的作用，参与调控血管的生长、修复以及血管壁上不同类型细胞之间的功能联系。进一步的研究证实血管壁上存在多种类型的血管干细胞，如Sca-1$^+$干细胞、c-kit$^+$干细胞、CD34$^+$干细胞、内皮祖细胞、间充质基质细胞、平滑肌祖细胞、髓系祖细胞等[1-3]。这一发现改变了血管生物学的传统观点。血管壁干细胞来源于胚胎发育[4]，并非来源于骨髓、造血祖细胞[5]，它们具有高增殖能力和多向分化潜能，能够分化为内皮细胞、平滑肌细胞、间充质细胞[6]。血管损伤后，平滑肌细胞在

基金项目：国家自然科学基金（82070502；31972909）；西南医科大学-四川省心血管疾病防治协同创新项目（xtcx2019-05）
第一作者简介：杨礼菊，硕士研究生。
通信作者：李鹏云，研究员，硕导。Email：lpyun@swmu.edu.cn
引用本文：杨礼菊，李鹏云.血管壁干细胞迁移及分化机制的研究进展[J].西南医科大学学报，2022，45（2）：176-180.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.02.018.

kruppel样因子4(kruppel-like factor 4,KLF4)诱导下产生血管祖细胞有助于血管干细胞库的形成,并在动脉稳态和疾病中发挥重要作用[7]。血管干/祖细胞与动脉粥样硬化、血管再狭窄等密切相关,它们可以从外膜或者中膜迁移到内膜,并且能够分化为不同的细胞,从而参与血管重塑。这些血管壁干/祖细胞还可形成血管样网状结构,促进血流恢复和血管重构,在改善血管功能或防止血管损伤方面发挥重要作用[8-11]。因此,探讨血管壁干/祖细胞在心血管疾病中的作用及其机制是非常必要的。

目前,心血管疾病的发病率和死亡率都是全球最高的,死亡人数每年都在增加[12]。其中动脉粥样硬化、血栓形成、高血压、缺血性疾病等都存在血管重塑[8]。血管壁干细胞一方面可以促进损伤血管的修复,另一方面又可导致血管再狭窄、加重动脉粥样硬化病变[6,13]。本文就血管壁干细胞迁移和分化机制的研究进展做一综述,以期有助于在心血管疾病中开发新的干细胞治疗策略。

1 血管壁干细胞迁移相关机制

目前关于血管壁干细胞在心血管疾病中迁移机制的研究,主要集中在血管壁外膜Sca-1$^+$干细胞向血管内膜损伤部位或向其他病变部位迁移。在此过程中,各种趋化因子、趋化因子结构类似物以及旁分泌的细胞因子激活相关下游信号引起的细胞骨架变化(见图1)。

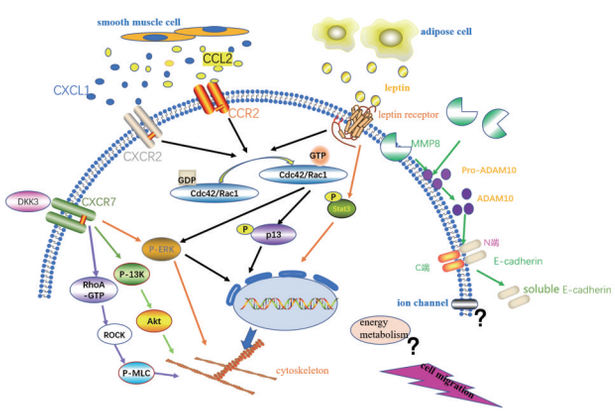


图1 血管壁干细胞部分迁移机制图

Figure 1 Schematic diagram of the partial migration mechanisms of vascular wall- resident stem cells

1.1 CCL2/CXCL1-CCR2/CXCR2-Rac1-p38 信号通路

趋化因子参与多种细胞的迁移分化过程,在心血管疾病中发挥重要作用[14-15]。在动脉粥样硬化病变过程中,血管外膜Sca-1$^+$干细胞能够迁移到内膜并分化成平滑肌细胞,从而促进病变发展[16]。血管损伤后,血管平滑肌细胞从静止的收缩表型分化为活化的合成表型,进而促进细胞增殖、迁移和新生内膜形成[17-18]。在此过程中,平滑肌细胞分泌多种趋化因子,如趋化因子2(CCL2)和趋化因子1(CXCL1)[19]。这些趋化因子(CCL2和CXCL1)和Sca-1$^+$细胞上其相应趋化因子受体2(CCR2和CXCR2)结合,促进了血管壁外膜Sca-1$^+$的迁移。在以上两种趋化因子的刺激下,GTP酶(Cdc42和Rac1)被激活,p38磷酸化增加。当Cdc42或Rac1被抑制后,CCL2和CXCL1诱导的血管壁祖细胞迁移明显减少。而只有当Rac1抑制时,外膜Sca-1$^+$细胞迁移和p38磷酸化被同时抑制。以上研究表明血管壁干/祖细胞从外膜向新生内膜的迁移是由平滑肌细胞释放的趋化因子引起的,通过CCL2-CCR2-Rac1- p38和CXCL1-CXCR2-Rac1-p38信号通路引起细胞骨架重排起作用[17]。在此过程中,Cdc42可能通过其他途径参与CCL2和CXCL1诱导的血管外膜Sca-1$^+$细胞向内膜迁移。

1.2 西罗莫司/SDF-1-CXCR4

经皮冠脉介入治疗已成为冠心病的主要治疗手段之一[20]。西罗莫司洗脱支架治疗在克服冠状动脉再狭窄方面取得了相当大的成功。然而,再狭窄仍是目前的一道难题。研究发现冠脉支架术后再狭窄可能与西罗莫司通过激活Sca-1$^+$祖细胞表面趋化因子受体4(CXCR4)诱导血管壁祖细胞从血管壁外膜迁移至内膜,进而分化为平滑肌细胞促进新生内膜的形成有关[21]。

对于许多类型的血管重建,自体静脉移植仍然是唯一的手术选择,但移植血管内新生内膜的形成和动脉粥样硬化,仍是目前面临的一大挑战。基质细胞衍生因子1(SDF-1)是动脉粥样硬化过程中一种强有力的趋化因子。这一病理过程的主要参与者(如巨噬细胞)能大量分泌SDF-1,SDF-1通过与血管壁外膜干细胞表面CXCR4结合,促进血管外膜干细胞迁移,进而分化为平滑肌,加重病变[22]。

1.3 DKK3-CXCR7-ERK/pI3K-Akt/Rac1/RhoA

Dickkopf-3 (DKK3)是一种分泌型糖蛋白,在内皮细胞、平滑肌细胞和血小板中均有高表达。最近有研究报道DKK3参与了血管壁干/祖细胞迁移[23]。DKK3和基质细胞衍生因子1α(SDF-1α)结构非常相似,趋化因子受体7(CXCR7)是SDF-1α的受体。研究发现DKK3与CXCR7结合后激活ERK1/2、pI3K/ AKT、Rac1和RhoA信号通路,调控血管外膜Sca-1$^+$细胞的迁移。用DKK3或不加DKK3制作组织工程血管移植物,并植入大鼠腹主动脉,负载DKK3的组织工程血管移植物能有效地内皮化和募集血管祖细胞,具有成熟平滑肌细胞的特性。在这种血管移植模型中,阻断CXCR7会抑制干/祖细胞重新募集到血管壁,从而影响血管重塑[23]。

1.4 瘦素受体依赖的STAT3-Rac1/Cdc42-ERK-FAK通路

瘦素是一种肽激素,肥胖水平与血浆瘦素水平升

高密切相关[24]。瘦素与高血压、内皮功能障碍、动脉粥样硬化密切相关[25]。有研究发现[6,24]，将瘦素受体阳性Sca-1$^+$祖细胞移植到瘦素受体缺陷小鼠损伤动脉的外膜侧可显著促进损伤血管新生内膜的形成。进一步的研究表明血管损伤后，血管壁和循环中瘦素水平上调，并促进了新生内膜的形成。血管外膜Sca-1$^+$祖细胞表达瘦素受体，瘦素可通过磷酸化转录激活因子3（pSTAT3）、磷酸化细胞外信号调节激酶1/2（pERK1/2）、磷酸化粘着斑激酶（pFAK）、Rac1、Cdc42的活化，进而促进Sca-1$^+$祖细胞的趋化和迁移，并且呈剂量依赖性和时间依赖性。上述研究表明，瘦素受体依赖的STAT3-Rac1/Cdc42-ERK-FAK信号通路促进了Sca-1$^+$祖细胞的迁移。

1.5 SCF-c-kit-GTPase-MEK/ERK/MLC,JNK/c-jun

对于多器官功能障碍，器官移植无疑是一个新的希望，但是器官移植后动脉硬化与移植失败、预后不良密切相关。最近有研究者将c-kit$^+$干细胞带有tdTomato的转基因小鼠血液移植到骨髓破坏的小鼠中，再进行同种异体主动脉移植手术，发现非骨髓来源的c-kit$^+$干细胞迁移到病变部位，并分化为平滑肌细胞，促进新内膜形成，诱发加重动脉硬化。进一步研究发现，干细胞因子（SCF）在血清和病变中增加，干细胞因子通过激活c-kit的磷酸化，继而激活GTP酶（包括Cdc42、RboA、Rac1），以及下游MEK/ERK/MLC和JNK/c-jun信号通路，进而使c-kit$^+$干细胞实现迁移，参与后续病理变化[26]。

1.6 MMP8-ADAM10-E-cadherin

基质金属蛋白酶8（MMP8）也被称为胶原酶-2。有研究发现巨噬细胞、平滑肌细胞和内皮细胞在动脉粥样硬化病变表达MMP8，MMP8在动脉粥样硬化斑块中干细胞/祖细胞迁移及其募集中起重要作用[27]。MMP8能够促进金属蛋白酶域蛋白10（ADAM10）的成熟，继而增加血管壁干细胞上E-钙粘蛋白（E-cadherin）氮端的脱落，形成可溶性E-钙粘蛋白，进而促进血管壁干细胞向动脉粥样硬化病变部位迁移和募集。体内实验证实，敲除MMP8后，动脉粥样硬化病变减轻[27]。

1.7 Micro-RNA对血管壁干细胞迁移的影响

目前研究发现miRNA在动脉粥样硬化中发挥着重要作用[28]。在小鼠主动脉移植模型中，用miRNAs芯片筛选移植血管新生内膜标本，发现miR-155显著上调，进一步研究发现miR-155通过增加骨髓源性细胞在内膜的积聚和促进单核细胞趋化蛋白1（MCP-1）的表达来维持内膜和外膜之间的MCP-1浓度梯度，继而促进Sca-1$^+$、CD34$^+$、flk1$^+$和c-kit$^+$血管壁干细胞迁移聚集至新生内膜[29]。最近有研究通过对正常小鼠和ApoE$^{-/-}$小鼠主动脉外膜Sca-1$^+$祖细胞单细胞测序发现，ApoE$^{-/-}$Sca-1$^+$细胞的细胞骨架重排基因表达谱发生了改变，使它们更容易接受外来迁移信号。GO富集分析显示，与正常小鼠相比，ApoE$^{-/-}$小鼠血管外膜Sca-1$^+$细胞群中参与调控细胞迁移、运动、细胞骨架组织和内肽酶活性的关键基因下调了4倍。ApoE$^{-/-}$小鼠的血管外膜祖细胞在体内外均表现出增强的迁移潜能。研究表明脂质负载增加miRNA-29b的表达，进而抑制Sirt1并上调基质金属蛋白酶9（MMP-9）水平以诱导血管外膜Sca-1$^+$祖细胞迁移[30]。

1.8 活性氧对血管壁祖细胞的影响

活性氧（ROS）的产生和清除之间的失衡增加了氧化应激，氧化应激通过影响炎症反应、细胞生长、死亡、迁移、细胞骨架组织以及细胞外基质的合成或降解，参与了与高血压等心血管疾病相关的血管重塑[31]。研究发现，与内皮细胞相比，血管外膜干细胞对氧化应激的抵抗力更强，这归因于抗氧化酶特别是超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的上调。抑制超氧化物歧化酶，导致氧化应激和过氧化氢诱导的细胞凋亡增加。同样，血管外膜祖细胞分化导致超氧化物歧化酶下调，暴露于过氧化氢中，分化的血管外膜祖细胞凋亡增加。在无其他刺激条件下，氧化应激不改变内皮细胞的运动，但增加了血管外膜祖细胞的迁移。此外氧化应激完全抑制了血管内皮生长因子对内皮细胞的迁移诱导作用，但对血小板衍生生长因子诱导的血管外膜祖细胞的迁移无影响[32]。

2 血管壁干细胞分化相关机制

血管壁干细胞通过迁移分化参与各种心血管疾病的病理变化过程中。当受到血管损伤刺激后，血管壁外膜干细胞迁移至内膜，并分化为其他细胞参与新生内膜形成，其中平滑肌细胞和内皮细胞是此过程中重要参与者（见图2）。

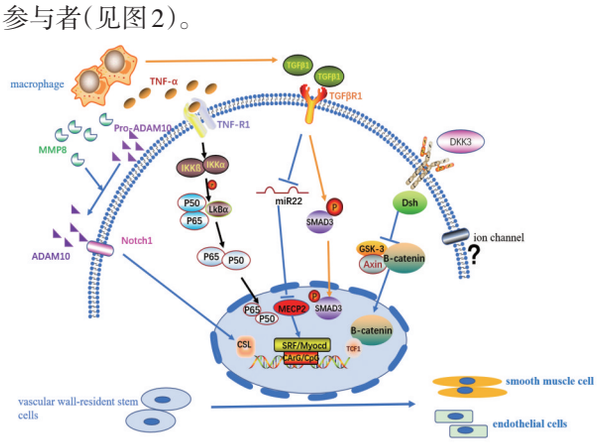


图2 血管壁干细胞部分分化机制图

Figure 2 Partial differentiation mechani smdiagram of vascular wall-resident stem cells

2.1 mi-RNA对血管壁干细胞分化的影响

在血管外膜干/祖细胞向平滑肌细胞分化的过程

中，发现microRNA-22显著上调[33]。研究表明，血小板衍生生长因子-BB（PDGF-BB）和转化生长因子-β（TGF-β）通过上调miR-22，miR-22与靶基因甲基CpG结合蛋白2（EMCP2）结合（EMCP2在血管外膜干细胞向平滑肌细胞分化过程中起负性调控作用），继而调控平滑肌细胞特异性转录因子（SRF、Myocd）和平滑肌细胞分化调节因子（NOX4、HDAC7、Plazg7）的表观遗传修饰，抑制平滑肌细胞基因表达（EMCP2通过增加SRF、Myocd和Pla2g7基因启动子中H3K9甲基化抑制SMC基因表达）[33]。此外，有研究发现，低剂量的白藜芦醇可减少内皮损伤后新生内膜的形成[34]。其机制可能是，白藜芦醇降低了miR-21的表达，增加了miR-21靶基因PTEN水平，从而降低了Akt的磷酸化水平，进而抑制了β-catenin，诱导血管壁干/祖细胞向内皮细胞分化和减少新生内膜形成[34]。

2.2 巨噬细胞和MMP8对血管壁干细胞分化的影响

血管移植失败通常与动脉硬化相关，其中内皮功能障碍、损伤是一个关键事件[34]。内皮损伤、死亡导致单核细胞（巨噬细胞）从血液中渗入新生内膜，从而导致炎症反应[35]。巨噬细胞可以通过肿瘤坏死因子-α介导经典NF-κB信号通路控制血管壁干/祖细胞的分化[36]。

巨噬细胞来源的MMP8是血管壁外膜干细胞向平滑肌细胞分化和损伤后内膜增生的调节因子，巨噬细胞分泌的MMP8部分通过调节转化生长因子-β（TGF-β）促进血管外膜干细胞向平滑肌细胞分化，另外还通过激活金属蛋白酶域蛋白10（ADAM10）-notch1信号通路来发挥作用，即MMP8通过促进ADAM10的成熟激活notch1，notch1与平滑肌细胞基因启动子结合位点csl结合，从而调节SMαA和SM22α基因的表达，实现血管壁外膜干细胞向平滑肌细胞的分化，并在血管损伤疾病中促进新生内膜增生[37]。

2.3 DKK3-Wnt信号通路

DKK3在血管损伤过程中，除了参与血管壁干细胞的迁移，还能够诱导其向平滑肌细胞分化[15]。DKK3的缺失会导致动脉粥样硬化斑块的易损性，研究发现，DKK3通过激活Wnt信号通路，诱导Sca-1$^+$血管祖细胞分化为平滑肌细胞，从而维持动脉粥样硬化斑块的稳定性[38]。

2.4 糖代谢对血管壁干细胞分化的影响

血管壁c-kit$^+$干细胞与异体移植的动脉粥样硬化密切相关，通过迁移到病变部位，由转化生长因子β1激活己糖激酶1依赖的糖代谢，以及下游肌钙蛋白和血清反应因子的O-GlcNAc糖基化，实现向平滑肌细胞的分化，进而促进新生内膜形成[26]。

2.5 其他影响血管壁干细胞分化的因素

西罗莫司可激活表皮生长因子受体和ERK引起β-catenin核转位介导的信号通路促进血管壁Sca-1$^+$祖细胞向平滑肌细胞分化[21]。在血管壁多能干细胞中高表达的HOX基因（HOXB7、HOXC6、HOXC8）通过改变钙蛋白（CNN1）和TAGLN基因启动子区域的甲基化状态进而影响其蛋白水平的表达，参与血管壁多能干细胞向平滑肌细胞分化过程[39]。此外，研究发现[40]，雌激素对血管壁CD34$^+$干细胞具有双重作用，对于未分化的CD34$^+$干细胞，通过增强pELK1-SRF复合物与c-fos基因的结合，加速其增殖；而对于正在分化的CD34$^+$干细胞，通过src3介导的myocardin-SRF复合物与SM22基因的相互作用，促进其向平滑肌细胞的分化。

3 小结与启示

血管壁干细胞的迁移分化受很多因素的调控，是一个复杂的过程。病理情况下激活的血管壁干细胞一方面可参与血管重构加重动脉粥样硬化、血管移植术后再狭窄等，另一方面也具有调节血脂水平、抑制炎症、修复损伤组织等功能。因此，正确认识病理状态下血管壁干细胞迁移和分化的调控机制是探究相关心血管疾病发生发展机制的基础，也是目前研究的热点。明确疾病状态下血管壁干细胞的迁移、分化机制，将有助于研发心血管疾病新的靶向治疗策略，更有效地为心血管疾病的预防、临床治疗等提供理论依据。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] SHEN Y, WU Y, ZHENG Y, *et al*.Responses of adventitial CD34(+) vascular wall-resident stem/progenitor cells and medial smooth muscle cells to carotid injury in rats[J]. Exp Mol Pathol, 2016. 101(3). 332-340.

[2] PSALTIS PJ,SIMARI RD.Vascular wall progenitor cells in health and disease[J]. Circ Res,2015. 116(8). 1392-412.

[3] TAMMA R, RUGGIERI S, ANNESE T, *et al*.Vascular Wall as Source of Stem Cells Able to Differentiate into Endothelial Cells [J]. Adv Exp Med Biol,2020. 1237. 29-36.

[4] LEACH DF, NAGARKATTI M, NAGARKATTI P, *et al*.Functional states of resident vascular stem cells and vascular remodeling [J]. Front Biol (Beijing),2015. 10(5). 387-397.

[5] PATEL J, SEPPANEN EJ, RODERO MP, *et al*.Functional Definition of Progenitors Versus Mature Endothelial Cells Reveals Key SoxF-Dependent Differentiation Process[J]. Circulation, 2017. 135(8). 786-805.

[6] ZHANG L, ISSA BHALOO S, CHEN T, *et al*.Role of Resident Stem Cells in Vessel Formation and Arteriosclerosis[J]. Circ Res, 2018. 122(11). 1608-1624.

[7] MAJESKY MW, HORITA H, OSTRIKER A, *et al*.Differentiated Smooth Muscle Cells Generate a Subpopulation of Resident Vascular Progenitor Cells in the Adventitia Regulated by Klf4[J]. Circ Res,2017. 120(2). 296-311.

[8] KLEIN D.Vascular Wall-Resident Multipotent Stem Cells of Mesenchymal Nature within the Process of Vascular Remodeling: Cellular Basis, Clinical Relevance, and Implications for Stem Cell Therapy[J]. Stem Cells Int,2016. 2016. 1905846.

[9] JIANG L, CHEN T, SUN S, *et al*.Nonbone Marrow CD34(+)

Cells Are Crucial for Endothelial Repair of Injured Artery[J]. Circ Res,2021.129(8):e146-e165

[10] HONG X,GU W. Plasticity of vascular resident mesenchymal stromal cells during vascular remodeling[J]. Vasc Biol, 2019. 1(1). H67-H73.

[11] 卫潇玉,杨艳.钙信号在调节干细胞迁移中的作用及机制研究现状[J].西南医科大学学报,2020,43(5):519-523.

[12] GUAN Y, SONG X, SUN W, *et al*.Effect of Hypoxia-Induced MicroRNA-210 Expression on Cardiovascular Disease and the Underlying Mechanism[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019. 2019. 4727283.

[13] YU B, CHEN Q, LE BRAS A, *et al*.Vascular Stem/Progenitor Cell Migration and Differentiation in Atherosclerosis[J]. Antioxid Redox Signal,2018. 29(2). 219-235.

[14] YU B, KIECHL S, QI D, *et al*.A Cytokine-like Protein DKK3 Is Atheroprotective[J]. Circulation,2017,136(11):1022-1036.

[15] WANG X, KARAMARITI E, SIMPSON R, *et al*.Dickkopf Homolog 3 Induces Stem Cell Differentiation into Smooth Muscle Lineage via ATF6 Signalling[J]. J Biol Chem, 2015. 290(32). 19844-52.

[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). 1258-65.

[17] YU B, WONG MM, POTTER CMF, *et al*.Vascular Stem/Progenitor Cell Migration Induced by Smooth Muscle Cell-Derived Chemokine (C-C Motif) Ligand 2 and Chemokine (C-X-C motif) Ligand 1 Contributes to Neointima Formation[J]. Stem Cells,2016. 34(9). 2368-2380.

[18] DURHAM AL, SPEER MY, SCATENA M, *et al*.Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness[J]. Cardiovasc Res,2018. 114(4). 590-600.

[19] CHISTIAKOV DA, OREKHOV AN,BOBRYSHEV YV.Vascular smooth muscle cell in atherosclerosis[J]. Acta Physiol (Oxf), 2015. 214(1). 33-50.

[20] WU LN,HU R,YU JM.Morphine and myocardial ischaemia-reperfusion[J]. Eur J Pharmacol,2021. 891. 173683.

[21] WONG MM, WINKLER B, KARAMARITI E, *et al*.Sirolimus stimulates vascular stem/progenitor cell migration and differentiation into smooth muscle cells via epidermal growth factor receptor/extracellular signal-regulated kinase/beta-catenin signaling pathway[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013. 33(10). 2397-2406.

[22] CHEN Y, WONG MM, CAMPAGNOLO P, *et al*.Adventitial stem cells in vein grafts display multilineage potential that contributes to neointimal formation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013. 33(8). 1844-51.

[23] ISSA BHALOO S, WU Y, LE BRAS A, *et al*.Binding of Dickkopf-3 to CXCR7 Enhances Vascular Progenitor Cell Migration and Degradable Graft Regeneration[J]. Circ Res, 2018. 123(4). 451-466.

[24] XIE Y, POTTER CMF, LE BRAS A, *et al*.Leptin Induces Sca-1(+) Progenitor Cell Migration Enhancing Neointimal Lesions in Vessel-Injury Mouse Models[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017. 37(11). 2114-2127.

[25] ZHANG T, YANG P, LI T, *et al*.Leptin Expression in Human Epicardial Adipose Tissue Is Associated with Local Coronary Atherosclerosis[J]. Med Sci Monit,2019. 25. 9913-9922.

[26] NI Z, DENG J, POTTER CMF, *et al*.Recipient c-Kit Lineage Cells Repopulate Smooth Muscle Cells of Transplant Arteriosclerosis in Mouse Models[J]. Circ Res,2019. 125(2). 223-241.

[27] XIAO Q, ZHANG F, LIN L, *et al*.Functional role of matrix metalloproteinase-8 in stem/progenitor cell migration and their recruitment into atherosclerotic lesions[J]. Circ Res, 2013. 112(1). 35-47.

[28] LU Y, THAVARAJAH T, GU W, *et al*.Impact of miRNA in Atherosclerosis[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology,2018. 38(9).

[29] SUN Y, WANG K, YE P, *et al*.MicroRNA-155 Promotes the Directional Migration of Resident Smooth Muscle Progenitor Cells by Regulating Monocyte Chemoattractant Protein 1 in Transplant Arteriosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016. 36(6). 1230-9.

[30] KOKKINOPOULOS I, WONG MM, POTTER CMF, *et al*. Adventitial SCA-1 + Progenitor Cell Gene Sequencing Reveals the Mechanisms of Cell Migration in Response to Hyperlipidemia [J]. Stem Cell Reports,2017. 9(2). 681-696.

[31] BURTENSHAW D, HAKIMJAVADI R, REDMOND EM, *et al*.Nox, Reactive Oxygen Species and Regulation of Vascular Cell Fate[J]. Antioxidants (Basel),2017. 6(4).

[32] IACOBAZZI D, MANGIALARDI G, GUBERNATOR M, *et al*.Increased antioxidant defense mechanism in human adventitia-derived progenitor cells is associated with therapeutic benefit in ischemia[J]. Antioxid Redox Signal,2014. 21(11). 1591-604.

[33] ZHAO H, WEN G, HUANG Y, *et al*.MicroRNA-22 Regulates Smooth Muscle Cell Differentiation From Stem Cells by Targeting Methyl CpG Binding Protein 2[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis,and Vascular Biology,2015. 35(4). 918-929.

[34] CAMPAGNOLO P, HONG X, DI BERNARDINI E, *et al*. Resveratrol-Induced Vascular Progenitor Differentiation towards Endothelial Lineage via MiR-21/Akt/beta-Catenin Is Protective in Vessel Graft Models[J]. PLoS One,2015. 10(5). e0125122.

[35] BOEDDHA NP, BYCROFT T, NADEL S, *et al*.The Inflammatory and Hemostatic Response in Sepsis and Meningococcemia [J]. Crit Care Clin,2020. 36(2). 391-399.

[36] WONG MM, CHEN Y, MARGARITI A, *et al*.Macrophages Control Vascular Stem/Progenitor Cell Plasticity Through Tumor Necrosis Factor-α Mediated Nuclear Factor-κ B Activation [J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2014. 34(3). 635-643.

[37] YANG F, CHEN Q, YANG M, *et al*.Macrophage-derived MMP-8 determines smooth muscle cell differentiation from adventitia stem/progenitor cells and promotes neointima hyperplasia [J]. Cardiovasc Res,2020. 116(1). 211-225.

[38] KARAMARITI E, ZHAI C, YU B, *et al*.DKK3 (Dickkopf 3) Alters Atherosclerotic Plaque Phenotype Involving Vascular Progenitor and Fibroblast Differentiation Into Smooth Muscle Cells [J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2018. 38(2). 425-437.

[39] KLEIN D, BENCHELLAL M, KLEFF V, *et al*.Hox genes are involved in vascular wall-resident multipotent stem cell differentiation into smooth muscle cells[J]. Sci Rep,2013. 3. 2178.

[40] WU Y, SHEN Y, KANG K, *et al*.Effects of estrogen on growth and smooth muscle differentiation of vascular wall-resident CD34(+) stem/progenitor cells[J]. Atherosclerosis, 2015. 240(2). 453-61.

(2020-12-25收稿,2021-11-15修回)