

# 内皮祖细胞及其在组织工程中的应用

张翊华 窦忠英

(西北农林科技大学, 陕西省干细胞工程技术研究中心, 杨凌 712100)

**摘要** 目前, 组织工程化血管的构建和工程化组织器官的血管化因内皮种子细胞的扩增能力不足和生物活性不强而受到限制。内皮祖细胞(EPC)是内皮细胞的前体细胞。出生后, EPC主要存在于骨髓, 可向外周血液缓慢释放, 参与机体缺血组织的血管重建和损伤血管的重新内皮化。现对EPC的来源、分布、表型特征、动员、分化、归巢、分离、培养与鉴定等生物学特性和EPC在组织工程中的应用进行了全面的综述, 并指出目前存在的问题和研究方向。

**关键词** 内皮祖细胞; 生物学特性; 组织工程

血管内皮是循环血液和周围组织的动态边界, 光滑完整的血管内皮层不仅是血流通畅的基本保证, 而且能产生多种重要的调节因子, 如前列腺素和NO等。实验证明, 当内皮细胞(EC)功能障碍时, 不仅会导致血管壁的抗血栓性能丢失而且会引发动脉粥样硬化。因此, EC的再生就显得特别重要。近几年研究发现, 成体骨髓中存在着EC的前体细胞亚群, 其特点与胚胎成血管细胞相似, 具有很强的增殖能力, 可不断地向外周血液动员, 并逐渐分化为成熟EC, 因此称之为内皮祖细胞(endothelial progenitor/precursor cell, EPC)。EPC可参与和调节缺氧区的血管新生和损伤血管的重新内皮化, 从而改善缺血器官的功能<sup>[1,2]</sup>。因此, EPC不仅可用于心血管疾病和组织缺血性疾病的细胞治疗, 而且有望在组织工程研究中代替内皮种子细胞。

## 1 EPC的发现、来源与分布

早在上世纪70年代人们就发现, 动物主动脉移植表面有EC附着, 心脏移植后冠状动脉内膜上也有一部分受体来源的EC<sup>[3]</sup>。Rafii等<sup>[4]</sup>发现从病人体内取出的左心室辅助装置内表面上附着有CD34<sup>+</sup>内皮样细胞, 首次证明成人体内存在循环EPC。Asahara等<sup>[5]</sup>首次从人外周血中分离出EPC, 并证实EPC能分化为EC, 在成体血管新生中起着重要作用。

在胚胎形成初期, 卵黄囊胚外中胚层的一些间充质细胞逐渐聚集成条索状或团块状, 形成血岛。血岛中央的细胞分化成造血干细胞, 血岛外周的细胞则分化为EPC<sup>[6]</sup>。因此, 血岛内的造血干细胞与

EPC的发育关系十分密切。最近研究证实, 二者来源于同一前体细胞, 即血液-血管母细胞(hemangioblast), 出生后它们定居于骨髓组织中<sup>[7]</sup>。Asahara等<sup>[8]</sup>建立了转基因小鼠骨髓移植模型, 并通过该模型发现, EPC大量存在于正常骨髓、外周血和脾脏中, 肺、肝、肠、皮肤、后肢肌肉以及卵巢和子宫中也有。此外, 在肿瘤外周的血管壁和间质中、在皮肤创口和缺血后肢的血管新生中心也都检测到EPC。

## 2 EPC的表型特征

EPC的形态与内皮细胞相似。从骨髓、脐血、胎儿肝脏和外周血中获得的CD34<sup>+</sup>细胞, 经体外贴壁培养, 形成镰刀状、纺锤形或鹅卵石样的单层细胞<sup>[9]</sup>。Maeda等<sup>[10]</sup>用共聚焦激光显微镜和扫描电镜观察了血管移植表面CD34<sup>+</sup>和血管内皮生长因子受体-2阳性(VEGFR-2<sup>+</sup>)EPC, 发现它们以阿米巴运动方式从球形最终变成扁平形细胞。然而, 仅依据形态特征还不能鉴别出EPC。

业已证明CD34、VEGFR-2和CD133是EPC的3个主要表面标志<sup>[11,12]</sup>。CD34既存在于EPC和EC, 又存在于造血细胞。VEGFR-2, 即鼠的Flk-1或人的KDR, 存在于EPC和EC。CD133, 最初称之为AC133, 一种分子量为120 kDa的糖基化多肽, 含有5个跨膜结构域, 包括膜外的N端及胞浆内的C

收稿日期: 2005-12-02 接受日期: 2006-02-10

国家高技术研究发展计划(863计划)(No.2002AA216161)和教育部重点项目(No.03160)资助

\*通讯作者。Tel: 029-87080068, E-mail: zhongyingdou@126.com

残端,是EPC和造血干细胞的一种早期标志<sup>[12]</sup>。至今还未发现能同时将EPC与造血细胞和成熟EC完全区分开的特异性表面标志。一般来说,骨髓中的EPC具有早期祖细胞和EC的混合表型,它们表达CD133、CD34和VEGFR-2,不表达VE-钙黏着蛋白(VE-cadherin)和vWF(von Willebrand factor)<sup>[13]</sup>;进入外周血液的EPC已经丢失了CD133,但CD34和VEGFR-2仍为阳性,开始表达vWF;成熟EC高水平表达VEGFR-2、vWF和VE-钙黏着蛋白。EPC最先表达的内皮性标志是VEGFR-2,其次是血小板内皮细胞黏附分子(PECAM)和Tie-2,再次是VE-钙黏着蛋白和Tie-1。

此外,Harraz等<sup>[14]</sup>观察结果与CD34<sup>+</sup>EPC的观点相反,他们发现CD14<sup>+</sup>细胞群中的CD34<sup>-</sup>亚群也有转分化为EC和成血管的潜能。Schmeisser等<sup>[15]</sup>进一步证明,CD14<sup>+</sup>、CD34<sup>-</sup>细胞在体外血管生成环境下也可表达内皮系细胞标志并且形成条索状结构。

### 3 EPC的动员、分化和归巢

#### 3.1 EPC的动员

出生后人和动物的EPC主要存在于骨髓,且处于不同的分化阶段。在正常生理状态下,外周血液中EPC的数量很少,大约是每毫升500~1000个,且绝大多数细胞处于周期中的G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期<sup>[16]</sup>。在某种病理状态下(如血栓等造成组织缺血、血管壁损伤或心血管手术后<sup>[17]</sup>等)或受某种生长因子(如G-CSF<sup>[18]</sup>、PDGF<sup>[19]</sup>、促红细胞生成素、血管生成素-1、基质趋化因子-1等)、药物(如他汀类<sup>[20,21]</sup>)、激素(如雌激素<sup>[22,23]</sup>)等刺激时,骨髓中的EPC可被动员、进入外周血液。其动员机制目前尚不完全清楚。但已经知道基质金属蛋白酶-9的激活是动员启动的第一步,因为它能促进膜结合Kit配基向可溶性Kit配基转化和随后cKit阳性干/祖细胞(包括血液-血管母细胞)向骨髓微环境血管区的迁移<sup>[24]</sup>。冠状动脉血栓病、肢体缺血、血管壁损伤等均可引起内源性VEGF水平升高<sup>[18,25]</sup>,VEGF作用于EPC表面的VEGFR-1和VEGFR-2,诱导EPC增殖和调节黏附分子表达<sup>[26]</sup>,从而刺激EPC从骨髓释放。最近Fons等<sup>[27]</sup>研究证明VEGF-A先诱导骨髓CD133<sup>+</sup>细胞表达酪氨酸激酶受体,随后激活VEGFR-2/neuropilin-1依赖性信号通路,通过该信号通路促进骨髓CD133<sup>+</sup>细胞增殖和分化。叶枫等<sup>[28]</sup>研究表明,细胞内信号转导与转录活化因子(STAT)可通过VEGFR-2

特异性介导参与VEGF在CD34<sup>+</sup>造血干/祖细胞内的信号转导。

有些病理因素可影响EPC的动员。如动脉粥样硬化、冠心病、缺血性心血管疾病等均可使病人血液中EPC的数量减少、迁移活动降低<sup>[29,30]</sup>;II型糖尿病人的EPC增殖和黏附能力降低,体外形成毛细血管的能力也降低<sup>[31]</sup>;高血压可促进血液中的EPC衰老,从而减少血液中EPC的数量<sup>[32]</sup>。

#### 3.2 EPC的分化

目前对EPC在体内的分化过程还不十分清楚。但现在已经知道,这一分化过程从骨髓中的EPC向外周血液迁移时就开始,进入外周血液的EPC逐渐丢失CD133、同时或随后表达vWF、最后出现其他内皮细胞特征。归巢后,也就是进入缺血组织血管生成区或者黏附并插入周围成熟血管内皮细胞单层后,这一过程才可能完成。可以肯定,EPC的分化与黏附分子、细胞之间的相互作用及其周围微环境有密切关系。研究发现,用西伐他汀处理后EPC表面的黏附分子 $\alpha_5\beta_1$ 和 $\alpha_v\beta_3$ 表达上调<sup>[33]</sup>、EPC向EC分化的能力增强。Badorff等<sup>[34]</sup>将来源于外周血的EPC与鼠心肌细胞共培养,发现EPC能转化为有功能的心肌细胞。这就证明EPC在不同微环境下可进行横向分化,同时也提示EPC对缺血心肌的修复作用可能是通过参与血管生成和心肌生成2条途径实现的。

有些蛋白质因子和药物可抑制EPC的分化。Verma等<sup>[35]</sup>研究表明,用C反应蛋白处理EPC,可抑制内皮型一氧化氮合酶(eNOS)mRNA的表达,从而抑制EPC的分化。Butzal等<sup>[36]</sup>研究证明,雷帕霉素(rapamycin)可剂量依赖性抑制EPC的增殖和分化。

#### 3.3 EPC的归巢

目前已经证明,EPC可归巢到血管内皮损伤部位或缺血组织参与血管生成和修复<sup>[37,38]</sup>。但对引起EPC归巢的信号了解得很少,只知道VEGF、基质趋化因子-1(SDF-1)、CXCR-4(CXC chemokine receptor type 4)等参与了EPC归巢。Murayama等<sup>[39]</sup>将含有VEGF的Matrigel填充物移植到缺血部位,引起EPC向移植部位聚集并参与血管新生。最近,Ceradini等<sup>[40]</sup>研究发现,组织缺血时,缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1)直接调节内皮细胞表达SDF-1,SDF-1与其受体CXCR4结合后调节循环EPC增殖、集结和归巢。Hiasa等<sup>[41]</sup>将质粒DNA编码的SDF-1 $\alpha$ 基因转染到鼠缺血肢体内,观察到

转染鼠的外周血中 EPC 增多, 缺血部位毛细血管密度增大, 血液灌流量有所恢复, 说明 SDF-1 $\alpha$  在 EPC 归巢中发挥着重要作用。进一步研究发现 SDF-1 $\alpha$  基因转染不但没有影响缺血诱导的 VEGF 表达而且还提高了效应物激酶(Akt)和 eNOS 的活性, 并且如果抑制 VEGF 或 eNOS 就可抑制 SDF-1 $\alpha$  对 EPC 归巢的诱导效果, 说明 SDF-1 $\alpha$  是通过 VEGF/eNOS 相关通路而发挥作用的。剔除 CXCR-4 基因的鼠不能进行血管新生<sup>[42]</sup>, 说明 CXCR-4 在 EPC 归巢和血管重建中同样有重要作用。

## 4 EPC 的分离、培养与鉴定

### 4.1 EPC 的分离

目前已经从骨髓、外周血、胎肝和脐血中分离到 EPC。经典的分离 EPC 的方法有两种, 即包被抗 CD34、VEGFR-2 或 CD133 抗体的免疫磁珠分选法和贴壁培养法。免疫磁珠法分离的 EPC 纯度高, 但分离费用大, 分离率低。贴壁培养法操作简单, 费用低, 分离率高, 但分离的 EPC 不纯。原因是 EPC 缺乏特异性表面标志, 不论用哪一种抗体的免疫磁珠筛选, 都不可能将样品中所有的 EPC 选出。而贴壁培养法则不同, 它是将骨髓单个核细胞用含内皮细胞生长因子的低血清培养液、在有特殊铺层(如纤维连接蛋白)的培养皿中进行培养。这种培养体系, 除了能够促进 EPC 生长外, 还能诱导本来可转化为 EPC 的其他干/祖细胞向 EPC 转化, 并且抑制其他系细胞生长。因此, 培养皿中 EPC 的比率越来越高, 其他细胞的比率不断下降。目前, 两种分离方法都在使用。如 Gehling 等<sup>[43]</sup>用 CD133 抗体磁珠从经过 G-CSF 动员的病人外周血中分离出

EPC。Salven 等<sup>[44]</sup>用 CD34 抗体磁珠从骨髓、胎儿肝脏及外周血中分离出分化潜能很高的 EPC。朱丽华等<sup>[45]</sup>用密度梯度离心法分离犬骨髓单个核细胞, 用 EBM-2 培养液 + Single Quots 组合添加剂(含有 VEGF 等适合 EC 生长的相关组分)在用 I 型胶原包被的培养皿上进行高密度( $10^5$  个/cm<sup>2</sup>)、低血清(2%)培养, 12 天后用流式细胞仪检测, 内皮表型细胞占到 66% 以上。我们用密度梯度离心法分离山羊骨髓单个核细胞, 用 M199+ 生长因子 +5% 血清在铺纤维黏连蛋白的培养皿中高密度培养, 分离到了以圆形和半圆形为主、呈典型的铺路石样生长、在半固体培养基中能形成毛细血管样结构的山羊 EPC。

### 4.2 EPC 的培养

将分离的 EPC 用添加特殊生长因子(如 VEGF、bFGF、牛脑提取液和表皮生长因子等)的 M199、EBM-2 或 DMEM 培养液在特殊铺层(如纤维连接蛋白)上进行培养。我们将山羊骨髓来源的 EPC 在体外培养一周后开始丢失 CD133, 并逐渐向内皮细胞分化, 在 2~3 周内随着内皮细胞的出现形成典型的铺路石样单层(图 1)。进一步培养时, EPC 可形成团块样或条梭状结构(图 2)。培养 5~6 代时, 梭形细胞增多, 有些细胞首尾相接、形成环状结构(图 3)。在基质凝胶中培养时, EPC 能形成毛细血管样结构。EPC 属迟发性增殖型祖细胞, 在培养 30~60 天才进入指数增长期<sup>[46]</sup>。有人将 1~2 周龄绵羊的 EPC 培养 20 代后从中分离出具有稳定内皮表型的细胞<sup>[25]</sup>。最近, Hristov 等<sup>[47]</sup>将 EPC 与来自于成熟内皮细胞的凋亡小体共培养 24 h, 发现 EPC 的数量增加、分化加快, 说明生物体内可能存在一种损伤-修复的自我调节机制。



图 1 EPC 呈铺路石样生长(200 $\times$ )

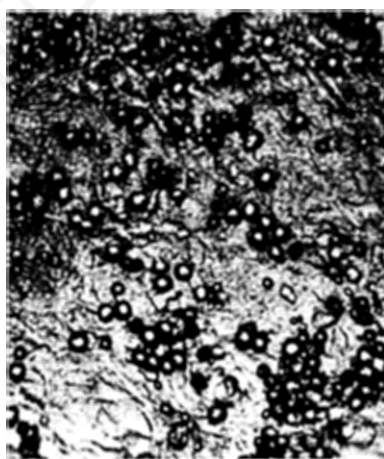


图 2 EPC 形成团块样结构(100 $\times$ )



图 3 EPC 形成环状结构(40 $\times$ )

### 4.3 EPC 的鉴定

EPC 是 EC 的前体细胞, 这是一个动态概念, 包括血液-血管母细胞和成熟 EC 之间的不同分化层次的所有细胞。因此, EPC 没有特异的表型特征, 不好进行鉴定。目前主要根据其来源、表型变化以及分化和功能特征进行定性<sup>[48]</sup>, 可归纳为以下 5 条:

① 来源特征: EPC 来源于骨髓、血液、脾脏等组织。

② 形态特征: EPC 大小不一, 以圆形、半月形和梭形为主, 体外培养时呈典型的铺路石样生长, 在半固体培养基中能形成毛细血管样结构。

③ 表面分子标志检测: 骨髓来源的 EPC, 初期时 CD133、CD34、VEGFR-2 均为阳性, 随着培养时间的延长逐渐丢失 CD133、开始表达 vWF、PECAM、Tie-2、VE-钙黏着蛋白和 Tie-1 等内皮细胞标志。

④ 增殖特征: EPC 是迟发性增殖细胞, 培养 4~6 周才进入指数增殖期, 可传代 20~30 次。

⑤ 功能特征: EPC 具有血管新生和内皮损伤修复功能, 可建立组织缺血或血管内皮损伤裸鼠模型, 进行验证。

## 5 EPC 在组织工程中的应用

众所周知, 血管化问题是组织工程研究领域的关键。尤其在血管组织工程研究中, 目前所用的内皮种子细胞大多来自于成体血管的成熟内皮细胞, 至少存在两个缺点, 一是取血管会给机体造成创伤, 二是成熟 EC 体外扩增能力有限, 不足以覆盖组织工程血管内壁。而且成熟 EC 黏附能力不强, 易受血流切应力影响而脱落, 导致植入的组织工程血管、尤其是小径血管(直径小于 5 mm)形成血栓而堵塞。因此, 寻求新的内皮种子细胞来源已成为血管组织工程研究的重中之重。EPC 的发现给解决这些关键问题带来了新的希望。目前已有许多将 EPC 用于组织工程研究的例子。Kaushal 等<sup>[49]</sup>从绵羊外周血中分离出 EPC, 经体外扩增后种植于猪血管脱细胞基质支架上, 然后移植到绵羊颈动脉。结果种植 EPC 的血管移植体在移植后 130 天时仍保持通畅, 并且表现出与天然颈动脉相似的收缩活性和 NO 介导的舒张活性, 而未种植 EPC 的血管移植体在移植后 15 天内就发生栓塞。我们将山羊骨髓来源的 EPC 接种在绵羊颈动脉脱细胞基质内表面, 进行体外培养, 结果细胞生长良好(未发表资料)。Hoerstrup

等<sup>[50]</sup>将 EPC 接种于管状动脉支架, 在体外进行培养, 发现培养后复合体中细胞、细胞外基质及其生理机制与活体组织非常相似。Walles 等<sup>[51]</sup>将分离培养的自体 EPC、肋软骨细胞、平滑肌细胞和呼吸道上皮细胞种植在 10~15 cm 长、带血管基质的猪空肠脱细胞支架上, 成功地构建出组织工程气管, 其中 EPC 使支架中的血管基质重新内皮化。Schmidt 等<sup>[52]</sup>从人脐血中分离出 EPC, 在加生长因子的 EBM 中进行扩增和分化, 然后种植在可进行生物降解的三维血管支架上, 结果 EPC 在聚合物支架中生长很好, 并与支架建立了良好的接触。Wu 等<sup>[53]</sup>将来源于人脐血的 CD34<sup>+</sup>、CD133<sup>+</sup> EPC 经体外扩增后单独种植于 PGA-PLLA 支架上, 没有观察到微血管形成, 但与人的平滑肌细胞一起种植在 PGA-PLLA 支架上时, 整个支架内都有毛细血管样结构形成, 表明 EPC 能够在组织工程化器官中形成微血管网。最近, Schultheiss 等<sup>[54]</sup>用存有血管基质的猪小肠脱细胞基质支架、膀胱平滑肌细胞、UC (urothelial cell) 和 EPC 构建组织工程化膀胱, 体外培养 3 周后发现工程化膀胱内的大血管甚至毛细血管内都铺上了表达 EC 特有蛋白质的单层细胞。为了评估血管灌流情况, 他们进行了短期的自体移植, 结果种植 EPC 组血液灌流充分、在观察的 3 h 内未见血栓形成, 而未种植 EPC 的对照组血液停滞并在移植后 30 min 内发现血栓。

## 6 小结和展望

显然, 目前对 EPC 的研究仅处于初级阶段。只知道 EPC 参与了损伤血管内皮的重建和缺血组织的血管新生, 还不清楚 EPC 的自我更新过程。对 EPC 的动员、分化和归巢的调节因子及其调节途径了解甚少。分离、培养和鉴定 EPC 的方法还没有程序化和标准化。因此, 要想使 EPC 真正成为组织工程研究的种子细胞, 还需要进行大量的细胞生物学实验和动物实验。再者, 构建具有生物活性和功能的工程化组织或器官需要多种种子细胞和工程化支架, 因此, 有必要研究 EPC 与其他种子细胞之间的相互作用以及 EPC 与支架材料之间的相互作用。总之, EPC 的生物学特性和功能决定了它将会替代血管 EC, 在组织工程研究领域发挥不可估量的作用。

### 参考文献 (References)

- [1] Humpert PM *et al.* *Vasa*, 2005, 34: 73

- [2] 朱加亮等. *中国骨肿瘤骨病*, 2005, **4**: 185
- [3] Kennedy LJ *et al. New Engl J Med*, 1971, **285**: 884
- [4] Rafii S *et al. Ann Thorac Surg*, 1995, **60**: 1627
- [5] Asahara T *et al. Science*, 1997, **275**: 964
- [6] Suda T *et al. Int J Hematol*, 2000, **71**: 99
- [7] Schatteman GC. *Curr Top Dev Biol*, 2004, **64**: 141
- [8] Asahara T *et al. Circ Res*, 1999, **85**: 221
- [9] Shi Q *et al. Blood*, 1998, **92**: 362
- [10] Maeda M *et al. J Biomed Mater Res*, 2000, **51**: 55
- [11] Yin AH *et al. Blood*, 1997, **90**: 5002
- [12] Peichev M *et al. Blood*, 2000, **95**: 952
- [13] Quirici N *et al. Br J Haematol*, 2001, **115**: 186
- [14] Harraz M *et al. Stem Cells*, 2001, **19**: 304
- [15] Schmeisser A *et al. Cardiovasc Res*, 2001, **49**: 671
- [16] 易成刚等. *中华整形外科杂志*, 2004, **20**: 305
- [17] Ruel M *et al. J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, **130**: 633
- [18] Takahashi T *et al. Nat Med*, 1999, **5**: 434
- [19] Hattori K *et al. Nat Med*, 2002, **8**: 841
- [20] Urbich C *et al. Circ Res*, 2002, **90**: 737
- [21] Rosenzweig A. *N Engl J Med*, 2005, **353**: 1055
- [22] Iwakura A *et al. Circulation*, 2003, **108**: 3115
- [23] Sugawara J *et al. J Clin Endocrinol Metab*, 2005, **90**: 1845
- [24] Heissig B *et al. Cell*, 2002, **109**: 625
- [25] Gill M *et al. Circ Res*, 2001, **88**: 167
- [26] Rafii S *et al. Semin Cell Dev Biol*, 2002, **13**: 61
- [27] Fons P *et al. J Cell Physiol*, 2004, **200**: 351
- [28] 叶枫等. *中国医学科学院学报*, 2004, **26**: 12
- [29] Hill JM *et al. N Engl J Med*, 2003, **348**: 593
- [30] Werner N *et al. N Engl J Med*, 2005, **353**: 999
- [31] Tepper OM *et al. Circulation*, 2002, **106**: 2781
- [32] Imanishi T *et al. J Hypertens*, 2005, **23**: 1831
- [33] Walter DH *et al. Circulation*, 2002, **105**: 3017
- [34] Badorff C *et al. Circulation*, 2003, **107**: 1024
- [35] Verma S *et al. Circulation*, 2004, **109**: 2058
- [36] Butzal M *et al. Exp Cell Res*, 2004, **300**: 65
- [37] Cetrulo CL Jr *et al. Plast Reconstr Surg*, 2005, **116**: 1053
- [38] Tepper OM *et al. Blood*, 2005, **105**: 1068
- [39] Murayama T *et al. Exp Hematol*, 2002, **30**: 967
- [40] Ceradini DJ *et al. Trends Cardiovasc Med*, 2005, **15**: 57
- [41] Hiasa K *et al. Circulation*, 2004, **109**: 2454
- [42] 张美华等. *国外医学·生理、病理科学与临床分册*, 2004, **24**: 554
- [43] Gehling UM *et al. Blood*, 2000, **95**: 3106
- [44] Salven P *et al. Blood*, 2003, **101**: 168
- [45] 朱丽华等. *微循环学杂志*, 2005, **15**: 21
- [46] Lin Y *et al. J Clin Invest*, 2000, **105**: 71
- [47] Hristov M *et al. Blood*, 2004, **104**: 2761
- [48] 梅雀林等. *中华医学杂志*, 2005, **85**: 1793
- [49] Kaushal S *et al. Nat Med*, 2001, **7**: 1035
- [50] Hoerstrup SP *et al. Ann Thorac Surg*, 2002, **74**: 46
- [51] Walles T *et al. J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, **128**: 900
- [52] Schmidt D *et al. Ann Thorac Surg*, 2004, **78**: 2094
- [53] Wu X *et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, **287**: H480
- [54] Schultheiss D *et al. J Urol*, 2005, **173**: 276

## Endothelial Progenitor Cells and Their Application in Tissue Engineering

Yi-Hua Zhang, Zhong-Ying Dou\*

(The Research Centre of Stem Cell Engineering in Shaanxi Province,  
Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry, Yangling 712100, China)

**Abstract** Vascular tissue engineering and neovascularization of engineering tissue grafts have come under limitation from poor proliferating ability and activity of endothelial cells. Endothelial progenitor cell (EPC) is a kind of directional cell that is able to differentiate into mature endothelial cell. Postnatally, EPCs are mainly in bone marrow, which can be released to peripheral blood and contribute to repair of injured vascular endothelium and neovascularization of ischemic tissue. In this paper, the biological specialities of EPC, such as its origin, distributing, characterization, mobilization, differentiation, homing, isolation, culture and identification, and its application in tissue engineering is reviewed, as well as existed problems and research direction at present in this field are pointed out.

**Key words** endothelial progenitor cell; biological specialities; tissue engineering

Received: December 2, 2005 Accepted: February 10, 2006

This work was supported by the National High-Tech Research and Development Program of China (863 Program) (No.2002AA216161) and Focal Point Program of Ministry of Education (No.03160)

\*Corresponding author. Tel: 86-29-87080068, E-mail: zhongyingdou@126.com