

# 血管周围干细胞在组织纤维化和损伤修复中的作用

李诗媛<sup>1,2</sup> 周敏<sup>2\*</sup> 丁利军<sup>1,3\*</sup>

(<sup>1</sup>南京大学医学院附属鼓楼医院生殖与妇产医学中心, 南京 210008; <sup>2</sup>南京大学医学院附属鼓楼医院血管外科, 南京 210008; <sup>3</sup>南京大学医学院附属鼓楼医院临床干细胞研究中心, 南京 210008)

**摘要** 血管周围干细胞包含微血管中紧邻血管内皮细胞的周细胞, 以及定居于大血管最外层的血管外膜细胞, 在生理状态下主导血管新生、调节血管稳态。在组织炎症损伤等病理状态下, 血管周围干细胞脱离血管周生物“龕”, 快速增殖、分化为肌成纤维细胞, 是导致组织纤维化、疤痕病变的重要原因之一。同时, 血管周围干细胞具有多种典型的间充质干细胞表型, 是体内外间充质干细胞的主要来源, 向组织损伤区域移植或递送血管周围干细胞, 可有效促进组织损伤修复与重建。该综述归纳总结了血管周围干细胞的特性, 以及其在生理、病理和疾病治疗中的多重作用, 为解析组织器官稳态维持机制以及重塑损伤组织功能提供了新思路。

**关键词** 血管周围干细胞; 间充质干细胞; 组织纤维化; 组织再生

## The Roles of Perivascular Stem Cells in Tissue Fibrosis and Injury Repair

LI Shiyuan<sup>1,2</sup>, ZHOU Min<sup>2\*</sup>, DING Lijun<sup>1,3\*</sup>

(<sup>1</sup>Center for Reproductive Medicine and Obstetrics and Gynecology, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China; <sup>2</sup>Department of Vascular Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China; <sup>3</sup>Center for Clinical Stem Cell Research, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China)

**Abstract** Perivascular cells, including pericytes adjacent to vascular endothelial cells in microvessels, and adventitial cells residing in the outermost layer of large blood vessels, dominate angiogenesis and regulate vascular homeostasis in physiological states. In pathological conditions such as tissue injury and inflammation, perivascular cells leave the perivascular niche, rapidly proliferate and transdifferentiate into myofibroblasts, which are one of the important reasons for the formation of tissue fibrosis and scarring lesions. Besides, perivascular cells present typical mesenchymal stem cell phenotypes, which are the main source of *in vivo* and *ex vivo* mesenchymal stem cells, and can effectively promote tissue repair and reconstruction by transplantation or delivery to the injury sites. This review summarizes the characteristics of perivascular stem cells and their multiple roles in physiology, pathology and disease treatments, in order to provide novel insights into deciphering the mechanisms of tissue hemostasis and the functional reconstruction of injured tissue.

**Keywords** perivascular stem cell; mesenchymal stem cell; tissue fibrosis; tissue regeneration

### 1 血管周围干细胞

脉管系统发育起源于中胚层血管内皮细胞前体细胞, 即成血管细胞 (angioblasts), 其在胚胎发育

过程中迁移、融合, 并形成原始血管网; 而后血管内皮细胞通过出芽和套叠等形式形成新的血管, 招募血管周围干细胞, 在特定的血流动力学刺激和基因

收稿日期: 2023-03-16 接受日期: 2023-06-19

国家自然科学基金(批准号: 81871728)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 025-83106666, E-mail: zhousminnju@126.com; Tel: 025-83106666, E-mail: dinglijun@nju.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81871728)

Received: March 16, 2023

Accepted: June 19, 2023

\*Corresponding authors. Tel: +86-25-83106666, E-mail: zhousminnju@126.com; Tel: +86-25-83106666, E-mail: dinglijun@nju.edu.cn

调控下逐渐分化出各级动静脉,并在组织特异性信号调控下不断成熟,形成最终的成体血管形态<sup>[1]</sup>。周细胞(pericytes)在微血管中围绕血管内皮细胞,血管外膜细胞(adventitial cells)在大血管中定居于血管最外层,两者皆为目前已知的血管周围干细胞的重要组成部分。

### 1.1 周细胞

周细胞普遍存在于心脏、肝脏、肺、脑等多种器官的微血管中,被法国科学家ROUGET<sup>[2]</sup>于1873年描绘并定义为小血管中包绕内皮细胞(endothelial cell, EC)且具有收缩功能的细胞。随后的研究发现,成熟的周细胞于静息状态下包裹在内皮细胞外围的基底膜(basic membrane, BM)中,首先沿血管长轴形成初级延伸,而后包绕血管形成次级延伸。而在血管新生过程中,周细胞从微血管壁回缩、脱离基底膜,细胞核垂直于原血管长轴伸长、细胞体形成三角状并发出新的延展,由此周细胞迁移进入周围实质组织<sup>[3]</sup>。

周细胞或与血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)具有相同起源,亦含有表达波形蛋白(vimentin)和 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)的收缩丝,参与调控血管舒缩<sup>[4]</sup>。在血管网发育以及血管新生过程中,周细胞通过PDGF-BB/PDGFR- $\beta$ 、SDF-1 $\alpha$ /CXCR4、ANG-1/Tie-2等信号将周细胞招募至内皮细胞周围,并与基底膜及邻近内皮细胞形成连接,对血管形态形成、血管稳定至关重要<sup>[4]</sup>。研究发现,周细胞参与基底膜的形成,其与内皮细胞相互作用可共同调控基底膜的组装<sup>[5]</sup>。周细胞局部黏附于基底膜的纤维连接蛋白区域,并形成肌动蛋白丝连接。向毗邻的内皮细胞伸出纤毛状结构为周细胞的特征性表现<sup>[6]</sup>,周细胞的次级延伸穿过基底膜与血管内皮细胞形成嵌合内陷结构(peg-socket invagination)、间隙连接和黏附连接等,可在细胞间实现应力感知和应力传导<sup>[7]</sup>。当血管内压力变化时,周细胞可通过改变内皮细胞机械环境、使内皮细胞形态改变、直接向管腔施力等方式参与调节血压及血管通透性<sup>[8-10]</sup>。而血管周细胞与基底膜、内皮细胞相互作用异常则会导致多器官功能障碍、胚胎死亡<sup>[11-12]</sup>。

除微血管外,大血管中内皮细胞周围存在一群周细胞样细胞(pericyte-like cells),而其与内皮细胞周围区域平滑肌细胞、成纤维细胞、巨噬细胞等细胞尚不能明确区分<sup>[13]</sup>。目前,文献已报道了一系

列周细胞相关的分子标志物,如PDGFR- $\beta$ 、NG2、MCAM(CD146)等,以及RGS5、SUR2、DLK1等新型标志物。然而,大部分标志物亦在其他类型细胞(如平滑肌细胞、肌成纤维细胞等)中表达,目前仍缺乏区分周细胞与其余间质细胞的明确标志物<sup>[4]</sup>。此外,一般毛细血管周围的周细胞表达结蛋白(desmin)、不表达 $\alpha$ -SMA;覆盖小静脉的周细胞同时表达desmin和 $\alpha$ -SMA;周细胞中 $\alpha$ -SMA表达水平与小动脉和毛细血管的舒缩状态相关,亦随年龄发生变化<sup>[14]</sup>。因此,周细胞标志物表达模式根据位置分布、血管状态、周细胞成熟度呈现出异质性与动态性,其规律有待进一步探究与归纳。

### 1.2 血管外膜细胞

血管外膜区域主要由富含胶原的结缔组织构成,含有成纤维细胞、脂肪细胞和免疫细胞等,穿插并滋养血管、淋巴管和血管周神经。血管外膜的组成成分多元,其在功能上也具有多样性。

成纤维细胞作为血管外膜中含量最高的细胞,主要来源于初级间充质(primary mesenchyme)、上皮-间充质转化和骨髓来源祖细胞。通过产生细胞外基质(extracellular matrix, ECM),外膜成纤维细胞可为组织中的血管提供机械支撑力,当血管外壁的外环境改变时,成纤维细胞感知刺激并重塑血管外膜<sup>[15]</sup>。外界刺激不仅可以刺激成纤维细胞增殖,还可以诱导其向肌成纤维细胞转分化,后者产生胶原、弹力蛋白、纤维连接蛋白(fibronectin)等细胞外基质成分,具有收缩表型,并可迁移至中膜、内膜层,或通过旁分泌形式影响其他细胞的状态,从而在组织、血管重塑中发挥关键作用<sup>[16]</sup>。在肺动脉高压病中,血管外膜区域细胞纤维连接蛋白(尤其是ED-A亚型)、生腱蛋白-C(tenascin-C)和骨桥蛋白(osteopontin)表达量增加,胶原和弹性蛋白过度产生、积累,从而导致血管壁硬度、血流动力改变,并最终影响右心室功能<sup>[17-19]</sup>。同时,伴随着细胞外基质沉积,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的活性增加,其细胞外基质降解功能或对成纤维细胞/肌成纤维细胞从外膜基质向中膜及内膜迁移的过程至关重要<sup>[20]</sup>。

血管周脂肪组织(perivascular adipose tissue, PVAT)除作为血管外周成分为脉管系统提供机械支撑外,亦可通过内分泌/旁分泌脂肪因子、活性氧、促炎细胞因子等参与调控血管壁张弛状态,其代谢

状态与循环系统功能密切相关。脂肪细胞通过分泌脂肪因子趋化素(chemerin),与血管中膜平滑肌细胞的趋化素受体相互作用,调节血管收缩<sup>[21]</sup>。PVAT亦具有调节血管舒张及抗血管收缩的能力。脂肪细胞分泌脂联素(adiponectin),作用于平滑肌细胞脂联素受体后,激活钙离子敏感的钾离子通道,进而促进内皮细胞一氧化氮合成,介导血管抗收缩效应<sup>[22]</sup>。

此外,在血管紧张素II诱导的高血压小鼠中,可观察到外膜T细胞激活、局部细胞因子活化,这与外膜胶原生成、外膜炎症、动脉硬化以及血管压力增高相关<sup>[23]</sup>。因此,血管外膜细胞在调节血管弹力及血流动力方面发挥着重要作用,其各组分如何协同互作并共同调控血管微环境变化,需要深入的系统研究。

## 2 血管周围干细胞具有间充质干细胞特性

近年来,除了对血管状态的直接影响外,血管周围细胞作为一类祖细胞所体现出的多能性也受到了广泛关注。2008年,PÉAULT教授团队<sup>[24]</sup>系统报道了在人体多器官中周细胞的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)特性。研究发现,在成人的脂肪、心脏、骨骼、肺、脑、眼、肠、骨髓、胰腺,以及胎儿的脐带、胎盘的毛细血管(直径<10 μm)和小动脉(直径为10~100 μm)中,均可观察到特异性表达NG2、CD146和PDGFR-β的周细胞,分选到的CD146<sup>high</sup>CD45<sup>-</sup>CD34<sup>-</sup>CD144<sup>-</sup>CD56<sup>-</sup>周细胞经体外培养后稳定表达上述周细胞标志物和CD10、CD13、CD44、CD73、CD90和CD105等MSCs表面标志物,在体外诱导下具有成脂、成骨、成软骨的分化能力,向肌损伤模型小鼠体内注射周细胞后,周细胞向损伤区域迁移并表现出生肌潜能<sup>[24]</sup>。此外,DAVIDOFF等<sup>[25]</sup>发现,利用二甲磺酸乙烷去除睾丸间质细胞(leydig cells)后,神经上皮干细胞蛋白<sup>+</sup>(nestin<sup>+</sup>)的血管平滑肌细胞和周细胞从血管壁凸出,失去其α-SMA<sup>+</sup>表型,转分化为CytP450<sup>+</sup>睾丸间质细胞并进而增殖。

除周细胞的多能性外,文献还报道了血管外膜细胞的多能性。2001年,ALESSANDRI等<sup>[26]</sup>体外培养11~12周人胚胎主动脉环并分离CD34<sup>+</sup>CD31<sup>-</sup>细胞,发现其具有在胶原-纤维连接蛋白体外诱导下向CD31<sup>+</sup>vWF<sup>+</sup>血管内皮细胞分化的能力。2004年,徐清波教授团队<sup>[27]</sup>发现了一群表达SSEA-1、SCA-1、c-kit、CD133、CD34、Flk1等多种祖细胞标志物的血

管外膜细胞,SCA-1<sup>+</sup>血管外膜细胞可在体内外分化为平滑肌细胞,并在ApoE<sup>-/-</sup>模型小鼠中参与动脉粥样硬化斑块构成。2012年,PÉAULT教授团队<sup>[28]</sup>报道了一类CD34<sup>+</sup>血管外膜细胞,其定位于多器官动静脉(直径>50 μm)外膜区域,经流式分选出的CD34<sup>+</sup>CD146<sup>-</sup>CD31<sup>-</sup>CD45<sup>-</sup>血管外膜细胞在体外培养后获得克隆能力并表现出MSC特征表型,是组织内潜在的MSCs祖细胞。重要的是,CD34<sup>+</sup>CD146<sup>-</sup>血管外膜细胞较CD146<sup>+</sup>CD34<sup>-</sup>周细胞具有更强的体外增殖能力,且前者经0.1 mmol/L ANGPT2处理72 h后可表达原先不具备的PDGFR-β、CD146、α-SMA和NG2等周细胞标志物,表明前者具有向周细胞样细胞分化的潜能<sup>[28]</sup>,这一研究验证了“由外而内的血管重塑(vascular remodeling from the outside-in)”学说<sup>[29]</sup>。

对比MSC与血管周围干细胞的特性,发现两者均具有分布广泛、可促进组织修复再生、可分泌活性分子、可调节免疫环境等相似特征,尽管并非所有的血管周围细胞均为MSC,但血管周围干细胞是组织内MSC的重要来源<sup>[30]</sup>。此外,多项研究发现,造血干细胞定居于血管周围区域;血管周“龕”内Lepr<sup>+</sup>血管周细胞表达干细胞因子(stem cell factor, SCF),并维持造血干细胞数量及功能;胚胎发育时期,围绕背主动脉(dorsal artery)的PDGFR-β<sup>+</sup>周细胞在主动脉-性腺-中肾(aorta-gonad-mesonephros, AGM)区域促进内皮细胞和造血干细胞的演化并维持造血干细胞的发生<sup>[31-32]</sup>。因此,血管周“龕”不仅参与了血管网稳态调节,还作为干细胞“龕”参与了组织发育、器官功能、损伤修复等多种生理病理过程。

## 3 血管周围干细胞参与组织纤维化疾病进展

据统计,组织纤维化与全球45%全因死亡相关<sup>[33]</sup>。当组织严重受损时,细胞外基质过量合成并不断积累、炎症因子分泌异常,导致组织重塑、功能改变<sup>[33]</sup>。血管周围干细胞、成纤维细胞、骨髓来源的细胞和脂肪细胞等转分化形成肌成纤维细胞,是过量沉积的细胞外基质的主要来源(表1)<sup>[34]</sup>。

考虑到肌成纤维细胞来源的异质性,基因工程小鼠在谱系示踪方面与单纯的表面标志物染色相比具有更直观、更具说服力等优势。2015年,KRAMANN等<sup>[35]</sup>系统性示踪了Gli1<sup>+</sup>血管周围干细胞在多种小鼠纤维化模型中的转分化路径,在肾脏、心脏、

表1 血管周围干细胞在组织纤维化疾病中的作用  
Table 1 Role of perivascular stem cells in tissue fibrosis

疾病系统 Disease system	疾病模型 Disease model	转分化模式 Transdifferentiation pattern	挽救方式 Rescue path
Cardiovascular system	Atherosclerosis combined with chronic kidney injury	Gli1 <sup>+</sup> adventitial cells transdifferentiated into osteoblast-like cells	Ablation of Gli1 <sup>+</sup> cells attenuated vascular calcification
	Myocardial infarction	Tcf21 <sup>+</sup> fibroblasts transdifferentiated into Postn <sup>+</sup> myofibroblasts	—
	Cardiac fat-related heart disease	PDGFR-β <sup>+</sup> pericytes transdifferentiated into intramyocardial adipocytes	—
Kidney	Kidney fibrosis	Notch3 <sup>+</sup> RGS5 <sup>+</sup> PDGFR-α <sup>-</sup> pericytes, Meg3 <sup>+</sup> PDGFR-α <sup>+</sup> fibroblasts and Colec11 <sup>+</sup> Cxcl12 <sup>+</sup> fibroblasts transdifferentiated into PDGFR-α <sup>+</sup> PDGFR-β <sup>+</sup> myofibroblasts and fibroblasts	Knockout of Nkd2 in fibroblasts reduced the expression of collagen-related genes
	Kidney fibrosis	PDGFR-β <sup>+</sup> pericytes activated and transdifferentiated into myofibroblasts	Delivering exogenous bone marrow derived-endothelial progenitor cells reduced expression of PDGF-BB
	Kidney fibrosis	Pericytes transdifferentiated into myofibroblasts	Blocking STAT3 expression rescued kidney fibrosis
	Kidney injury	Pericytes transdifferentiated into myofibroblasts	Spns2 inhibitor blocked S1P expression and transport in pericytes, and suppressed inflammatory signaling
Central nervous system	Spinal cord injury	Pericytes transdifferentiated into fibroblast-like cells	Inhibiting Glst <sup>+</sup> brain pericytes reduced scar formation
	Spinal cord injury	Pericytes transdifferentiated into fibroblasts	Imatinib blocked PDGF-BB/PDGFR-β pathway, inhibiting pericyte transition
Liver	Kidney fibrosis	Hepatic stellate cells transdifferentiated into myofibroblasts	—

—: 未确定。

—: not determined.

肝脏、肺组织损伤过程中,定居于大动脉外膜及毗邻小血管内皮细胞(而非骨髓或循环血来源)的Gli1<sup>+</sup>细胞大量增殖并获得α-SMA表型,表明血管周围干细胞是肌成纤维细胞的主要来源之一,驱动纤维化与组织损伤进程。

### 3.1 心血管纤维化疾病

2016年, KRAMANN团队<sup>[36]</sup>再次报道了Gli1<sup>+</sup>血管外膜细胞在股动脉损伤模型中参与形成新生血管内膜, 并作为平滑肌细胞祖细胞快速修复急性损伤的关键作用; 同时利用ApoE<sup>-/-</sup>动脉粥样硬化联合慢性肾损伤小鼠模型, 进一步发现主动脉弓的Gli1<sup>+</sup>血管外膜细胞可迁移至血管中膜和新生内膜, 转分化为骨细胞样细胞, 加剧血管钙化, 而敲除Gli1<sup>+</sup>细胞则可减轻血管钙化病变。在心血管纤维化方面, 尽管有研究通过示踪心肌梗死小鼠模型各类细胞发现, 上皮-间质转化、周细胞转分化参与肌成纤维细胞形成, 但Tcf21<sup>+</sup>成纤维细胞转分化是Postn<sup>+</sup>肌成纤维细胞的主要来源, 其转分化后表达Colla1和

PDGFR-α<sup>[37]</sup>。此外, 通过对SOX9<sup>+</sup>间质祖细胞示踪发现, PDGFR-β<sup>+</sup>细胞不仅存在于冠脉血管壁, 还分布于心内膜周和血管周PDGFR-α<sup>+</sup>成纤维细胞中, 并可通过转分化为心肌内脂肪细胞参与心室脂肪形成相关心血管疾病的病程<sup>[38]</sup>。值得注意的是, 基于不同的心血管疾病模型, 肌成纤维细胞的来源、血管周围干细胞转分化方向及具体机制在文献报道中存在差异, 需要进一步探讨。

### 3.2 肾纤维化疾病

2021年, KRAMANN团队<sup>[39]</sup>通过拟时轨迹和扩散映射分析高表达细胞外基质的间质细胞演化路径, 发现肾脏中Postn标记的肌成纤维细胞主要来源于Notch3<sup>+</sup>RGS5<sup>+</sup>PDGFR-α<sup>-</sup>周细胞、Meg3<sup>+</sup>PDGFR-α<sup>+</sup>成纤维细胞和Colec11<sup>+</sup>Cxcl12<sup>+</sup>成纤维细胞; PDGFR-α<sup>+</sup>PDGFR-β<sup>+</sup>的肌成纤维细胞和成纤维细胞构成了肾脏疤痕主要成分; 靶向抑制肌成纤维细胞特异性表达的Nkd2可降低细胞外基质相关分子表达量。文献报道了肾脏纤维化治疗的靶向

分子,在急慢性肾损伤中通过Spns2抑制剂阻断血管周细胞S1P表达及分泌,进而降低Ccl2、IL6、Cxcl1和Cxcl2等炎症因子表达量;通过在Foxd1<sup>+</sup>间质和肾小球细胞中抑制STAT3表达,抑制炎症通路激活、阻止周细胞向肌成纤维细胞转分化;外源性给予骨髓来源的内皮祖细胞可抑制PDGF-BB上调引起的PDGFR- $\beta$ <sup>+</sup>周细胞激活及转分化,稳定肾脏微血管网,减少肾脏纤维化面积,延缓疾病病程<sup>[40-42]</sup>。

### 3.3 神经系统纤维化疾病

在脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性卒中、自身免疫性脑脊髓炎和脑肿瘤等多种神经系统病变中,A型周细胞(Glast<sup>+</sup>PDGFR- $\beta$ <sup>+</sup>CD13<sup>+</sup>Tbx18<sup>+</sup> $\alpha$ -SMA<sup>-</sup>)是纤维化疤痕组织的主要组成成分<sup>[43]</sup>。在小鼠脊髓背侧半切模型损伤组织中,细胞外基质和胶原纤维相关基因表达量显著升高,而利用基因工程小鼠阻断Glast<sup>+</sup>小鼠脑周细胞增殖可明显减少纤维化疤痕区域面积、促进运动功能恢复,表明周细胞与脊髓损伤纤维化疾病之间紧密相关<sup>[44]</sup>。此外,利用伊马替尼(imatinib)阻断PDGF-BB/PDGFR- $\beta$ ,可抑制脊髓损伤小鼠血管周细胞向成纤维细胞转化,减少纤维疤痕形成、减少微血管炎症及渗漏,从而促进轴突再生、运动功能恢复<sup>[45]</sup>。

### 3.4 肝脏纤维化疾病

在肝纤维化疾病中,在CCl<sub>4</sub>诱导的小鼠肝纤维化模型肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs, 即肝血管周细胞)中Col1a1、Col1a2、MMP2,以及肌成纤维细胞标志物 $\alpha$ -SMA表达量显著升高;细胞轨迹分析表明,HSCs向肌成纤维细胞转分化,其在疾病进展过程中由支持血管系统稳态、调节细胞增殖和分化逐渐转变为损害细胞黏附、构成细胞外基质,以及影响平滑肌组织发生<sup>[46]</sup>。

由此可见,血管周围干细胞转分化为肌成纤维细胞,后者过量合成细胞外基质、激活炎症通路并与多种组织器官纤维化疾病的发生发展密切相关,而阻断其转分化过程为靶向治疗提供了诸多值得探索的研究方向。

## 4 血管周围干细胞与组织修复重建

血管周围干细胞作为组织MSC,具有可自我更新、向中胚层分化、旁分泌多种细胞因子、致瘤性低等优势,且不作为抗原递呈细胞引起免疫排斥(仅表达MHC-I、不表达MHC-II),因而被广泛应用于组

织损伤修复与组织再生研究<sup>[47-48]</sup>。由于血管网分布于人体全身,不同组织来源的血管周围干细胞因其所在组织的不同而展现出特异的修复能力。例如,脂肪组织来源的血管周细胞可增加跟腱损伤大鼠跟腱中的胶原纤维含量,骨骼肌来源的周细胞可在肌肉损伤小鼠模型中有效促进肌纤维新生,子宫内膜来源的血管周围干细胞则可显著诱导宫腔粘连病变中的血管新生,等等<sup>[49-56]</sup>(表2)。血管周围干细胞通过发挥其独有特性最终促进损伤组织形态学与功能重建。

子宫作为成体期除骨髓外唯一具有周期性再生能力的组织,其血管网在女性育龄期发生约400次生理性剥脱与重建,因而子宫组织独特的周期性血管与组织重建受到广泛关注。文献发现,绝经前女性患心血管疾病风险显著低于同龄男性<sup>[57]</sup>。利用CD90、CD44、CD73、CD105等标志物直接从女性子宫内膜中分选的MSC在体外血管成环实验中较BM-MSC形成更多小管结构,应用于心肌梗死模型小鼠后可改善左心功能、心肌代谢,促进心肌组织血管再生<sup>[58]</sup>。LI等<sup>[53]</sup>通过对培养液上清成分进行分析发现,流式细胞术分选的CD146<sup>+</sup>CD34<sup>-</sup>子宫内膜周细胞分泌CYR61、ANG-2、MMP2等多种促血管生成因子,将负载过表达CYR61的周细胞的胶原支架原位移植至大鼠全层损伤子宫,可显著促进子宫内膜血管新生。该课题组进一步研究发现,CD34<sup>+</sup>CD146<sup>-</sup>子宫内膜血管外膜细胞和CD146<sup>+</sup>CD34<sup>-</sup>周细胞均可在体外诱导分化为vWF<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup>内皮样细胞,但在体外血管成环中血管外膜细胞可形成更多的环状结构与小管连接<sup>[59]</sup>。将CD34<sup>+</sup>CD146<sup>-</sup>子宫内膜血管外膜细胞植入带有微坑结构的GelMA微针贴片中进行三维成球培养后,血管外膜细胞HIF1 $\alpha$ 、VEGFA等促血管生成因子表达丰度显著升高,该贴片在子宫损伤模型大鼠中可促进内膜细胞增殖、血管与肌层重构、内膜容受性与生育能力恢复<sup>[54]</sup>。

脐带间充质干细胞是胎儿MSC的重要来源,近年来广泛应用于神经系统损伤修复、多种器官纤维化干预、自身免疫性疾病治疗等再生医学领域<sup>[60]</sup>。通过对不同MSC培养液中蛋白表达模式进行检测发现,与骨髓、脂肪等成体组织来源MSC相比,胎盘与脐带等胎儿来源MSC表达一系列细胞形态、细胞迁移、细胞组装和组织分化相关蛋白,以及更高水平的TIMP、VEGF、IL6、PDGF等促血管生成因子,

表2 不同来源血管周围干细胞在组织损伤修复中的应用

Table 2 Application of perivascular stem cells from different sources in tissue repair

血管周围干细胞类型 Type of perivascular stem cells	细胞来源 Cell source	疾病模型 Disease model	递送方式 Delivery method	治疗效果 Therapeutic effect
CD146 <sup>+</sup> CD34 <sup>-</sup> pericyte <sup>[49]</sup>	Adipose	Athymic rat with achilles transection	Hydrogel	Increasing collagen deposition in tendon (without significance) Increasing peak load failure and stiffness of tendon
CD146 <sup>+</sup> pericyte <sup>[50]</sup>	Human exfoliated deciduous teeth	Bone defect immunocompromised mouse	Subcutaneously transplanted with hydroxyapatite tricalcium phosphate	Transplanted cells could be differentiated into bone-forming cells Forming osteoclast-like cells and repairing bone defects
CD146 <sup>+</sup> CD34 <sup>-</sup> pericyte <sup>[51]</sup>	Skeletal muscle	Acute myocardial infarction mouse	Intramyocardial injection	Attenuating left ventricular dilatation and improving cardiac contractility Reducing myocardial fibrosis Reducing host inflammatory cells infiltration at the infarct site Promoting angiogenesis
Nestin <sup>+</sup> NG2 <sup>+</sup> pericyte <sup>[52]</sup>	Skeletal muscle	Muscle injured mouse	Intramuscular injection	Participating in the formation of new muscle fibers
CD146 <sup>+</sup> CD34 <sup>-</sup> pericyte <sup>[53]</sup>	Uterus	IUA rat	Collagen membrane	Regenerating uterus endometrium and myometrium Promoting angiogenesis Recovering fertility functions
CD34 <sup>+</sup> CD146 <sup>-</sup> adventitial cell <sup>[54]</sup>	Uterus	IUA rat	GelMA microneedle patch	Regenerating uterus endometrium and myometrium Reducing fibrosis Promoting angiogenesis Increasing endometrial receptivity and recovering fertility functions
CD146 <sup>+</sup> SSEA-4 <sup>+</sup> pericyte <sup>[55]</sup>	Umbilical cord	IUA rat	Intrauterine injection	Reducing fibrosis Promoting angiogenesis and proliferation of endothelial cells Recovering fertility functions
CD146 <sup>+</sup> pericyte <sup>[56]</sup>	Umbilical artery	POF mouse	Intra-ovarian injection	Recovering regular estrus stage Increasing the numbers of primordial and primary follicles Recovering serum estradiol (E2) levels

IUA: 宫腔粘连; POF: 卵巢早衰。

IUA: intrauterine adhesion; POF: premature ovarian failure.

推测其具有更强的可塑性<sup>[61]</sup>。

比较脐带不同成分来源的MSC发现, 与华通氏胶来源的MSC以及脐带静脉周细胞相比, 脐带动脉周细胞可高表达CD146/AKT/FHL1/Jagged1信号通路以及旁分泌IL6, 具有更强的体外促血管生成能力, 移植至急性下肢缺血与卵巢早衰两种小鼠模型后可有效恢复缺血区域血流供应、促进损伤组织功能恢复<sup>[56,62]</sup>。将脐带血管周细胞暴露于低剂量或中等剂量的化疗药物环磷酰胺下, 其可维持细胞活性与增殖能力, 并持续表达MSC相关表面标志物, 卵巢原位注射至卵巢早衰小鼠模型后其通过旁分泌作

用, 恢复各级生长卵泡数量, 表明了其在预防化疗所致生殖毒性中具有良好作用<sup>[63]</sup>。

此外, 脐带血管周围干细胞通过分泌IL6、CYPA、CSF-1抗细胞凋亡, 分泌PEDF抗兴奋性毒性、保护神经元, 在靶向蛋白酶体异常降解方面作用显著<sup>[64]</sup>。诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)来源的颅神经嵴细胞经PDGF-BB诱导培养后获得的周细胞样细胞, 其与人脑周细胞具有相似的标志物表达模式、促血管生成以及维持血脑屏障功能能力, 在急性大脑中动脉闭塞小鼠模型中可有效促进神经功能恢复、减少神经元凋亡, 在缺血性脑梗死中维持血脑屏障完整

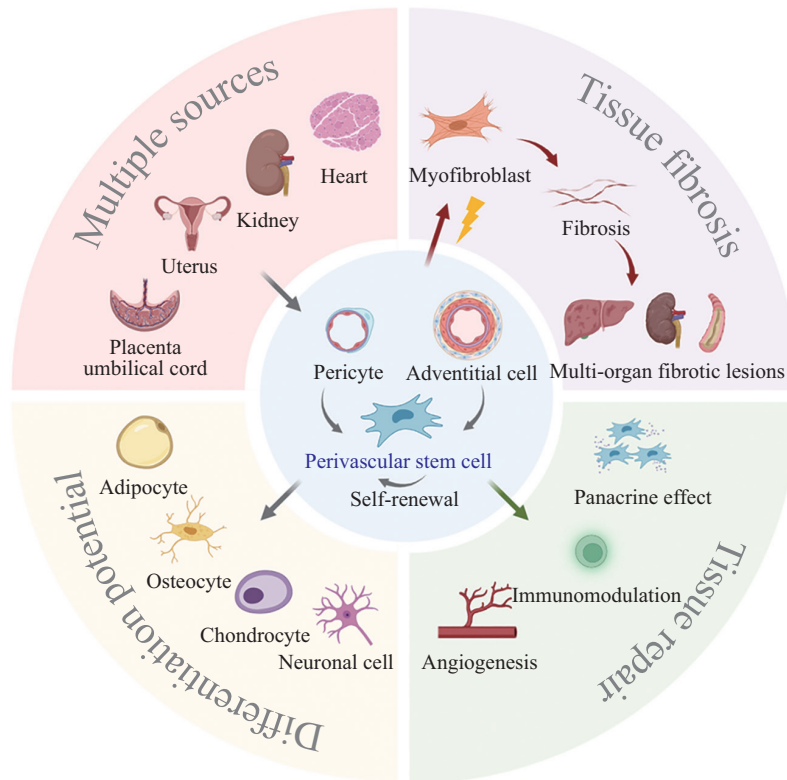


图1 血管周围干细胞特性及其在组织纤维化及损伤修复中的作用(根据BioRender.com制作)

Fig.1 Characteristics of perivascular stem cells and their roles in tissue fibrosis and injury repair (Created with BioRender.com)

性<sup>[65]</sup>。

在卡拉胶诱导的下肢急性炎症小鼠模型中,与肌肉注射成体BM-MSC相比,注射脐带血管周细胞可更快速地清除浸润的中性粒细胞,并通过促进组织内更高水平TSG-6表达抑制炎症反应,具有潜在更优的免疫调节能力<sup>[66]</sup>。

因此,尽管血管周围干细胞来源广泛、易于提取,并普遍具有促进组织损伤修复与再生的能力,但应通过针对性研究不同组织来源血管周围干细胞的特异性谱系特征,为特定疾病提供最优的治疗方式。

## 5 总结

综上所述,包括周细胞与血管外膜细胞在内的血管周围细胞具有以下双重特性。首先,作为血管结构的一部分,与其周围的血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、血管周围免疫细胞等其他血管成分相互作用,在外界环境改变时共同调节血管张力变化,维持血管网稳态;其次,部分血管周围细胞具有多能性,呈现典型的间充质干细胞表型,在病理状态下分化为肌成纤维细胞并迁移、增殖、分泌细胞外基质与多种炎症因子,肌成纤维细胞构成组织纤维化

疤痕,而在组织损伤区域外源性补充血管周围干细胞时,其可通过旁分泌多种细胞因子参与组织重建、免疫调节、血管生成等多种组织修复过程,是理想的再生“种子”细胞(图1)。

尽管血管周围干细胞相关研究较多,但仍有许多问题值得我们深入探讨。(1) 血管周围干细胞的分群、定义和标准尚不十分清楚,其是否具有组织特异的表达模式以及统一的表型规律,亟需通过研究各级组织血管中血管周围细胞的来源,以及血管周围细胞的发育路径研究来进一步阐明;(2) 血管组织成分多样,血管周围细胞如何与各种细胞协同互动、在调节血管网及组织稳态方面的具体作用仍有待系统性研究;(3) 进一步探索各组织中血管周围干细胞分化与转分化的精准调控方式,对干预组织纤维化病变进展、利用血管周围干细胞修复组织损伤至关重要。

## 参考文献 (References)

- [1] HERBERT S P, STAINIER D Y R. Molecular control of endothelial cell behaviour during blood vessel morphogenesis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(9): 551-64.
- [2] ROUGET C. Mémoire sur le développement, la structure et les

- propriétés physiologique des capillaires sanguins et lymphatiques [J]. *Archives de Physiologie Normale et Pathologique*, 1873, 5: 603-63.
- [3] PAYNE L B, ZHAO H, JAMES C C, et al. The pericyte micro-environment during vascular development [J]. *Microcirculation*, 2019, 26(8): e12554.
- [4] ARMULIK A, GENOVÉ G, BETSHOLTZ C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises [J]. *Dev Cell*, 2011, 21(2): 193-215.
- [5] STRATMAN A N, MALOTTE K M, MAHAN R D, et al. Pericyte recruitment during vasculogenic tube assembly stimulates endothelial basement membrane matrix formation [J]. *Blood*, 2009, 114(24): 5091-101.
- [6] SIMS D E. The pericyte: a review [J]. *Tissue Cell*, 1986, 18(2): 153-74.
- [7] DESSALLES C A, BABATAHERI A, BARAKAT A I. Pericyte mechanics and mechanobiology [J]. *J Cell Sci*, 2021, 134(6): jcs240226.
- [8] DURHAM J T, SURKS H K, DULMOVITS B M, et al. Pericyte contractility controls endothelial cell cycle progression and sprouting: insights into angiogenic switch mechanics [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 307(9): C878-92.
- [9] NAHIRNEY P C, REESON P, BROWN C E. Ultrastructural analysis of blood-brain barrier breakdown in the peri-infarct zone in young adult and aged mice [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(2): 413-25.
- [10] HARRIS S E, MATTHEWS K S, PALAIOLOGOU E, et al. Pericytes on placental capillaries in terminal villi preferentially cover endothelial junctions in regions furthest away from the trophoblast [J]. *Placenta*, 2021, 104: 1-7.
- [11] ARMULIK A, ABRAMSSON A, BETSHOLTZ C. Endothelial/pericyte interactions [J]. *Circ Res*, 2005, 97(6): 512-23.
- [12] BJARNEGÅRD M, ENGE M, NORLIN J, et al. Endothelium-specific ablation of PDGFB leads to pericyte loss and glomerular, cardiac and placental abnormalities [J]. *Development*, 2004, 131(8): 1847-57.
- [13] OREKHOV A N, BOBRY SHEV Y V, CHISTI AKOV D A. The complexity of cell composition of the intima of large arteries: focus on pericyte-like cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(4): 438-51.
- [14] VAN DIJK C G M, NIEUWEBOER F E, PEI J Y, et al. The complex mural cell: pericyte function in health and disease [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 190: 75-89.
- [15] MCGRATH J C, DEIGHAN C, BRIONES A M, et al. New aspects of vascular remodelling: the involvement of all vascular cell types [J]. *Exp Physiol*, 2005, 90(4): 469-75.
- [16] STENMARK K R, YEAGER M E, EL KASMI K C, et al. The adventitia: essential regulator of vascular wall structure and function [J]. *Annu Rev Physiol*, 2013, 75: 23-47.
- [17] JEFFERY T K, WANSTALL J C. Pulmonary vascular remodeling: a target for therapeutic intervention in pulmonary hypertension [J]. *Pharmacol Ther*, 2001, 92(1): 1-20.
- [18] ANWAR A, LI M, FRID M G, et al. Osteopontin is an endogenous modulator of the constitutively activated phenotype of pulmonary adventitial fibroblasts in hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 303(1): L1-L11.
- [19] MURO A F, MORETTI F A, MOORE B B, et al. An essential role for fibronectin extra type III domain A in pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(6): 638-45.
- [20] LI G, CHEN S J, OPARIL S, et al. Direct *in vivo* evidence demonstrating neointimal migration of adventitial fibroblasts after balloon injury of rat carotid arteries [J]. *Circulation*, 2000, 101(12): 1362-5.
- [21] WATTS S W, DORRANCE A M, PENFOLD M E, et al. Chemerin connects fat to arterial contraction [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(6): 1320-8.
- [22] WITHERS S B, BUSSEY C E, SAXTON S N, et al. Mechanisms of adiponectin-associated perivascular function in vascular disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(8): 1637-42.
- [23] GUZIK T J, HOCH N E, BROWN K A, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction [J]. *J Exp Med*, 2007, 204(10): 2449-60.
- [24] CRISAN M, YAP S, CASTEILLA L, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs [J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 3(3): 301-13.
- [25] DAVIDOFF M S, MIDDENDORFF R, ENIKOLOPOV G, et al. Progenitor cells of the testosterone-producing Leydig cells revealed [J]. *J Cell Biol*, 2004, 167(5): 935-44.
- [26] ALESSANDRI G, GIRELLI M, TACCAGNI G, et al. Human vasculogenesis *ex vivo*: embryonal aorta as a tool for isolation of endothelial cell progenitors [J]. *Lab Invest*, 2001, 81(6): 875-85.
- [27] 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.
- [28] CORSELLI M, CHEN C W, SUN B, et al. The tunica adventitia of human arteries and veins as a source of mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(8): 1299-308.
- [29] SARTORE S, CHIAVEGATO A, FAGGIN E, et al. Contribution of adventitial fibroblasts to neointima formation and vascular remodeling: from innocent bystander to active participant [J]. *Circ Res*, 2001, 89(12): 1111-21.
- [30] CAPLAN A I. All MSCs are pericytes [J]? *Cell Stem Cell*, 2008, 3(3): 229-30.
- [31] DING L, SAUNDERS T L, ENIKOLOPOV G, et al. Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells [J]. *Nature*, 2012, 481(7382): 457-62.
- [32] SÁ DA BANDEIRA D, KILPATRICK A M, MARQUES M, et al. PDGFR $\beta$ <sup>+</sup> cells play a dual role as hematopoietic precursors and niche cells during mouse ontogeny [J]. *Cell Rep*, 2022, 40(3): 111114.
- [33] HENDERSON N C, RIEDER F, WYNN T A. Fibrosis: from mechanisms to medicines [J]. *Nature*, 2020, 587(7835): 555-66.
- [34] EL AGHA E, KRAMANN R, SCHNEIDER R K, et al. Mesenchymal stem cells in fibrotic disease [J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 21(2): 166-77.
- [35] KRAMANN R, SCHNEIDER R K, DIROCCO D P, et al. Perivascular Gli1<sup>+</sup> progenitors are key contributors to injury-induced organ fibrosis [J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(1): 51-66.
- [36] KRAMANN R, GOETTSCHE C, WONGBOONSIN J, et al. Adventitial MSC-like cells are progenitors of vascular smooth muscle cells and drive vascular calcification in chronic kidney disease [J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(5): 628-42.
- [37] KANISICAK O, KHALIL H, IVEY M J, et al. Genetic lineage



- tracing defines myofibroblast origin and function in the injured heart [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12260.
- [38] JIANG Z, FENG T, LU Z, et al. PDGFRb<sup>+</sup> mesenchymal cells, but not NG2<sup>+</sup> mural cells, contribute to cardiac fat [J]. *Cell Rep*, 2021, 34(5): 108697.
- [39] KUPPE C, IBRAHIM M M, KRANZ J, et al. Decoding myofibroblast origins in human kidney fibrosis [J]. *Nature*, 2021, 589(7841): 281-6.
- [40] TANAKA S, ZHENG S, KHAREL Y, et al. Sphingosine 1-phosphate signaling in perivascular cells enhances inflammation and fibrosis in the kidney [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(658): eabj2681.
- [41] AJAY A K, ZHAO L, VIG S, et al. Deletion of STAT3 from Foxd1 cell population protects mice from kidney fibrosis by inhibiting pericytes trans-differentiation and migration [J]. *Cell Rep*, 2022, 38(10): 110473.
- [42] WANG M, XU H, LI Y, et al. Exogenous bone marrow derived-putative endothelial progenitor cells attenuate ischemia reperfusion-induced vascular injury and renal fibrosis in mice dependent on pericytes [J]. *Theranostics*, 2020, 10(26): 12144-57.
- [43] DIAS D O, KALKITSAS J, KELAHMETOGLU Y, et al. Pericyte-derived fibrotic scarring is conserved across diverse central nervous system lesions [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5501.
- [44] DIAS D O, KIM H, HOLL D, et al. Reducing pericyte-derived scarring promotes recovery after spinal cord injury [J]. *Cell*, 2018, 173(1): 153-65.e22.
- [45] YAO F, LUO Y, LIU Y C, et al. Imatinib inhibits pericyte-fibroblast transition and inflammation and promotes axon regeneration by blocking the PDGF-BB/PDGFR $\beta$  pathway in spinal cord injury [J]. *Inflamm Regen*, 2022, 42(1): 44.
- [46] TERKELSEN M K, BENDIXEN S M, HANSEN D, et al. Transcriptional dynamics of hepatic sinusoid-associated cells after liver injury [J]. *Hepatology*, 2020, 72(6): 2119.
- [47] HAN Y, LI X, ZHANG Y, et al. Mesenchymal stem cells for regenerative medicine [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 886.
- [48] LE BLANC K, TAMMIK C, ROSENDAHL K, et al. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells [J]. *Exp Hematol*, 2003, 31(10): 890-6.
- [49] DEVANA S K, KELLEY B V, MCBRIDE O J, et al. Adipose-derived human perivascular stem cells may improve achilles tendon healing in rats [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2018, 476(10): 2091.
- [50] MA L, MAKINO Y, YAMAZA H, et al. Cryopreserved dental pulp tissues of exfoliated deciduous teeth is a feasible stem cell resource for regenerative medicine [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51777.
- [51] CHEN C W, OKADA M, PROTO J D, et al. Human pericytes for ischemic heart repair [J]. *Stem Cells*, 2013, 31(2): 305-16.
- [52] BIRBRAIR A, ZHANG T, WANG Z M, et al. Role of pericytes in skeletal muscle regeneration and fat accumulation [J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(16): 2298-314.
- [53] LI Z, YAN G, DIAO Q, et al. Transplantation of human endometrial perivascular cells with elevated CYR61 expression induces angiogenesis and promotes repair of a full-thickness uterine injury in rat [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 179.
- [54] LI S, LI Y, YU F, et al. Human endometrium-derived adventitial cell spheroid-loaded antimicrobial microneedles for uterine regeneration [J]. *Small*, 2022, 18(31): 2201225.
- [55] PARK M, HONG S H, PARK S H, et al. Perivascular stem cell-derived cyclophilin A improves uterine environment with Asherman's syndrome via HIF1 $\alpha$ -dependent angiogenesis [J]. *Mol Ther*, 2020, 28(8): 1818-32.
- [56] XU L, YANG Y, ZHANG L, et al. Umbilical cord artery-derived perivascular stem cells for treatment of ovarian failure through CD146 signaling [J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 223.
- [57] COLAFELLA K M M, DENTON K M. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(3): 185-201.
- [58] FAN X, HE S, SONG H, et al. Human endometrium-derived stem cell improves cardiac function after myocardial ischemic injury by enhancing angiogenesis and myocardial metabolism [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 344.
- [59] ZHU X, YU F, YAN G, et al. Human endometrial perivascular stem cells exhibit a limited potential to regenerate endometrium after xenotransplantation [J]. *Hum Reprod*, 2021, 36(1): 145-59.
- [60] XIE Q, LIU R, JIANG J, et al. What is the impact of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation on clinical treatment [J]? *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 519.
- [61] SHIN S, LEE J, KWON Y, et al. Comparative proteomic analysis of the mesenchymal stem cells secretome from adipose, bone marrow, placenta and Wharton's jelly [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 845.
- [62] XU L, ZHOU J, LIU J, et al. Different angiogenic potentials of mesenchymal stem cells derived from umbilical artery, umbilical vein, and Wharton's jelly [J]. *Stem Cells International*, 2017, 2017: 1-15.
- [63] ZOHNI K, LOPEZ L, MANDER P, et al. Human umbilical cord perivascular cells maintain regenerative traits following exposure to cyclophosphamide [J]. *Cancer Lett*, 2021, 501: 133-46.
- [64] PIRES A O, MENDES-PINHEIRO B, TEIXEIRA F G, et al. Unveiling the differences of secretome of human bone marrow mesenchymal stem cells, adipose tissue-derived stem cells, and human umbilical cord perivascular cells: a proteomic analysis [J]. *Stem Cells Dev*, 2016, 25(14): 1073-83.
- [65] SUN J, HUANG Y, GONG J, et al. Transplantation of hPSC-derived pericyte-like cells promotes functional recovery in ischemic stroke mice [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5196.
- [66] HAMIDIAN JAHROMI S, ESTRADA C, LI Y, et al. Human umbilical cord perivascular cells and human bone marrow mesenchymal stromal cells transplanted intramuscularly respond to a distant source of inflammation [J]. *Stem Cells Dev*, 2018, 27(6): 415-29.