血管微环境在器官再生与纤维化中的调控机制研究进展

陈雨田¹, 丁福森^{2*}

1. 郑州大学第一附属医院, 腔内血管外科, 郑州 450052;

2. 四川大学生物治疗国家重点实验室, 华西第二医院, 成都 610041

* 联系人, E-mail: dingbisen@scu.edu.cn

收稿日期: 2021-07-30; 接受日期: 2022-02-07; 网络版发表日期: 2022-05-05

摘要 血管是体内最大的表面之一, 所有生理活动的进行都离不开血管. 血管不仅能起到被动运输及屏障作用, 覆盖于血管腔内部的血管内皮细胞通过分泌一些血管分泌因子(angiocrine factors)共同构成血管微环境, 主动参与调节多种生理过程, 例如, 器官再生与纤维化, 癌症的发生、发展等. 器官受到损伤后, 血管内皮细胞通过分泌不同的旁分泌因子, 调控周围组织实质细胞, 或者触发启动干细胞的增殖分化程序来调控器官的修复过程. 因此结合目前单细胞测序技术以及多组学联合分析的技术手段解析血管微环境, 探究维持血管稳态的因素可以为以血管为靶点的临床治疗手段提供强大的理论支持. 本文主要介绍血管微环境在器官再生以及纤维化中的调控机制.

关键词 血管微环境, 器官再生, 纤维化

氧气在组织中的扩散距离有限, 体内每个细胞距离最近的毛细血管约100~150 μm , 因此血管系统是遍布全身的器官^[1]. 血管内皮细胞紧密排列构成了血液循环系统的内腔, 该系统由动脉、静脉及分布广泛的毛细血管组成, 成年人体内血管总长度达到90000 km, 血管内侧覆盖有10万亿到60万亿个血管内皮细胞(endothelial cell, EC), 是体内最大的表面之一. 毛细血管的表面积占总循环表面积的95%以上, 除了某些特殊情况(例如软骨和角膜)外^[2~5]. 几乎所有的生理病理活动都与血管有关, 对于血管的深入研究具有很大的必要性.

血管是由胚胎时期中胚层衍生的内皮前体细胞发育而来, 是一个非常复杂且相互联系的器官, 能够运输氧气、营养物质、代谢产物及二氧化碳^[6~11]. 近年来, 随着研究的不断深入, 越来越多的证据表明, 血管不仅仅具有被动传输的功能, 更能够通过旁分泌作用, 起到主动调节作用, 指导器官再生以及维持体内的稳态和代谢^[12]. 承担此项功能的就是由血管内皮细胞构成的微血管循环. 由内皮细胞分泌的维持器官稳态, 平衡干细胞的自我更新和分化以及协调器官再生和肿瘤生长的旁分泌因子称为血管分泌因子(angiocrine factors), 可以维持器官驻留干细胞的稳态, 并在不引起

引用格式: 陈雨田, 丁福森. 血管微环境在器官再生与纤维化中的调控机制研究进展. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 659–670

Chen Y T, Ding B S. Vascular niche-mediated contributions to organ regeneration and fibrosis (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 659–670, doi: 10.1360/SSV-2021-0345

纤维化的前提下调节成年器官的再生与修复^[3]。

血管内皮细胞单层排列, 附着于毛细血管内侧, 成为循环系统与组织之间的屏障, 允许水、脂溶性物质通过血管扩散到周围组织液中, 同时保证循环细胞以及血浆蛋白等物质不能透过血管^[13]。毛细血管结构并不是单一的, 而是随着功能以及环境的不同具有组织特异性, 例如最大的内分泌器官肝脏, 内皮细胞具有孔窗结构, 且无基底膜, 以满足器官与循环系统大量物质交换的需求^[14]。而肺和皮肤组织血管内皮细胞紧密排列在一起, 具有完整的基底膜, 构成器官与外界环境之间的屏障^[1,15,16]。另一个比较特殊的例子是大脑内的血脑屏障系统, 内皮细胞之间具有特殊的紧密细胞间连接, 没有孔窗结构, 并且内皮细胞的胞吞效率极低, 这些结构可以使大脑免受有害物质的损害, 但是另一方面, 药物对大脑的靶向治疗也因此受到了极大的阻碍^[17-22](图1)。

血管内皮细胞的组织特异性调节功能已在多项研究中得到了证明, 这些研究表明, 成熟的内皮细胞中血管分泌因子的缺失会破坏干细胞的稳态, 并且损害器官的修复, 但是并不影响血液的供应^[23]。新生血管通过不同的方式生成, 这一过程对于满足器官的代谢需求至关重要^[24,25]。越来越多的证据表明, 血管内皮细胞通过血管生成依赖方式分泌血管分泌因子来维持器官稳态, 调节再生^[26]。在病理应激或是机械损伤的状态下, 激活的血管内皮细胞会产生特定的血管分泌因子, 并将其传导给静默的组织特异性干细胞, 从而驱动再生并执行发育设定以重建体内的稳态环境^[27]。

1 血管调控器官再生与纤维化

1.1 肝再生与纤维化

肝脏是人体最大的内脏器官, 承担多种生理功能, 调节血容量、分泌生长信号、维持代谢物质稳态等。肝脏毛细血管称为肝血窦, 是一种高度特化的毛细血管, 附着于内侧的内皮细胞称为肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cell, LSEC), 特点是开孔和不连续, 目的是在窦血和血管内皮下间隙之间提供一个开放的通道。这个孔窗系统可以促进血液和肝实质细胞之间进行物质转运, 以及双向调节肝细胞内的脂蛋白^[28]。同时LSEC缺少基底层, 因此溶质和胶体可以直接进入Diss间隙, 该间隙包含肝星状细胞和肝实质细胞的微

图1 血管调控全身各个器官的生理活动。血管不仅仅可以作为被动运输血液以及营养物质的导管, 附着在血管腔内侧的血管内皮细胞还可以通过分泌一些血管分泌因子(angiocrine factors)来调控不同器官的病理生理过程, 例如, 器官的再生和纤维化, 肿瘤的发生、发展以及转移等

Figure 1 Blood vessels regulate the physiological activities of various organs *in vivo*. Blood vessels are not simply passive conduits that deliver blood and nutrition, as endothelial cells lining the vascular lumen deploy a set of angiocrine factors that participate in many physiological processes, such as organ regeneration, fibrosis, and the development of cancer

绒毛^[29]。LSEC具有开放的孔窗且无基底膜的特性, 使得肝脏微循环是所有内皮屏障中最多孔的^[30]。

LSEC表面是光滑的, 通常没有丝状伪足或片状伪足, 细胞通过特殊的细胞间连接联系在一起, 细胞间没有间隙。对人类的LSEC的分子分析表明, 这些细胞形成一种特殊的混合型细胞连接, 包括内皮黏附连接蛋白(例如, VE-cadherin, α -, β -, p120-catenin)、桥粒斑蛋白和紧密连接蛋白(例如, Zonula occludens protein O-1 and -2)以及其他一些黏附连接分子。

慢性或过度损伤能够破坏肝脏的自我修复能力^[31-34], 这种破坏作用能够被实质性细胞的异位移植修复。但是受到损伤的组织所呈现出来的微环境状态往往对于植入细胞的存活效率以及增殖情况起到抑制作用。研究表明, 双重编辑受损伤组织的血管和血管周围成纤维细胞, 改善受损组织血管微环境, 能够对移植进来的外源实质细胞起到“滋养”作用。LSEC源性的旁分泌或自分泌肝细胞生长因子(hepatocyte growth fac-

tor, HGF)异位诱导并协同抑制血管周NOX₄能促进小鼠和人的肝细胞的在受损肝脏中的功能性植入. 在肝组织再生过程中, HGF内皮源性基因敲除鼠(HGF^{iΔEC/iΔEC})的外周血中NOX₄的表达量呈现出异常上调的趋势, 最终肝脏会表现出纤维化的情况. 但是, 对HGF^{iΔEC/iΔEC}基因鼠采用一种特殊的肝组织富集给药方法, 沉默掉NOX₄后, 肝脏的纤维化情况消失^[35]. 这说明内皮源性HGF能够促进无纤维化的肝再生, 是通过抑制外周血管成纤维细胞表达的NOX₄. 这种现象在小鼠胆管结扎造成的胆汁淤积模型中也表现出相同的结果, 同样, 临床样本也表现出相似的特征. TGF-β促进成纤维细胞表达NOX₄, 体外内皮细胞与肝脏成纤维细胞-肝星状细胞的共培养体系也证明, 内皮细胞过表达HGF会降低促纤维化因子TGF-β诱导的肝星状细胞NOX₄蛋白的异常表达.

以上结果说明内皮源性HGF能够促进肝脏的再生^[3,36], 那么内皮源性过表达HGF是否能够促进肝损伤模型中外源性肝细胞的移植? 这一问题可以通过假病毒特异性转运体系进行验证, 使病毒表面能与免疫球蛋白结合, 当假病毒识别并偶联内皮细胞表面抗原CD31后, 该病毒可成功感染内皮细胞^[37,38]. 而通过脾脏内注射的方法可以使病毒富集于肝脏血管内皮细胞中, 以达到肝脏内皮细胞特异性过表达HGF的目的. 假病毒联合使用NOX₄抑制剂(GKT137831)对小鼠进行治疗后, 发现采用双重编辑体系, 通过过表达小鼠内皮细胞中HGF, 同时抑制血管周NOX₄可以改善受体小鼠肝脏纤维化程度, 通过改造血管微环境, 提高外源性肝细胞的移植效率, 最终促进肝脏发生良性修复再生^[39].

肝脏具有较强的再生能力, 小鼠肝脏切除70%, 7~10天后能够恢复至原先肝重, 称为部分肝切除模型. 肝脏的再生需要形成有功能的新生血管系统, 使用部分肝切除模型可以研究肝脏血管微环境在肝再生过程中的调控作用. 肝脏的再生是一个受精密调控的过程, 肝再生的不同时间点, 血管微环境通过分泌不同的细胞因子进行调节, 以确保最后肝脏能够发生功能性的再生. 在肝再生的诱导阶段(肝切后1~4天), LSECs中的血管生成素2(angiotensin-2)下调, 从而抑制TGF-β1的表达. 在肝再生的血管生成阶段(肝切后4~8天), 血管紧张素2的水平恢复至正常水平, 并促进VEGFR2依赖性的血管生成^[3,40].

通过研究胚胎时期肝脏的发育, 发现肝脏血管系统中的血液灌注可以激活LSECs中的β1 integrin和VEGFR3, 而这两种细胞因子可以促进肝实质细胞发生增殖, 成年小鼠肝脏的离体灌注以及体外人LSECs的机械拉伸实验也同时证明单独的机械力可以促进血管内皮细胞中β1 integrin和VEGFR3的活化, 最终促进肝脏的再生^[41]. 成年小鼠LSECs中GATA4的缺失会诱导一系列肝脏疾病(例如纤维化)以及肝脏再生的抑制. 具体病理表现为肝窦内皮细胞失去其孔窗, 并且形成基底膜, 表现出毛细血管化, 并且内皮细胞表达肝星状细胞激活因子PDGFβ. 同时发现, 内皮细胞GATA4对高质饮食诱导的肝纤维化也同样具有保护作用^[42-44]. 另一项研究表明, LSECs中的Wnt信号通路在调节肝脏的代谢分区方面起着重要的作用, 抑制LSECs中的Wnt信号通路会显著降低小鼠的肝重与体重比, 使小鼠的脂质代谢发生改变^[45,46]. 在肝纤维化过程中, LSECs中的转录调节因子p300能够与NF-κB以及BRD4相互作用, 促进CCL₂的表达, 导致肝脏中巨噬细胞的招募和聚集, 进而导致门脉高压和肝脏的纤维化^[47]. 小鼠LSECs中BMP2基因的特异性缺失会导致肝脏中大量铁过载, 血清铁含量显著升高, 以及心脏、胰腺等其他器官中的铁沉积增加, 说明肝脏血管分泌的信号不仅调节肝脏本身的生理过程, 对于全身稳态的维持也产生重要的影响^[48](图2).

1.2 肺再生与纤维化

肺是哺乳动物与外界进行气体交换的器官, 肺部血管系统由动脉、静脉和毛细血管组成. 功能决定结构, 由于肺部需要执行与外界气体交换的特殊功能, 所以肺组织是一个高度血管化的器官, 肺泡上皮细胞与血管内皮细胞在结构上紧密结合在一起来完成气体交换过程, 进而维持全身正常生理活动的有序进行^[49-56].

肺组织持续暴露在空气中, 能够直接接触外界环境, 导致肺组织较易受到损伤. 肺组织在受到急性损伤后具有一定的自我修复能力, 能够发生功能性的再生. 但是受到慢性损伤的肺组织修复的结果大多数是发生纤维化, 即通常所说的结疤, 很难发生良性的修复再生^[55-62]. 血管内皮细胞通过分泌一些血管因子与受损组织中的其他细胞(例如, 血小板、巨噬细胞等)相互作用构成组织微环境, 启动组织驻留祖细胞-II型

图 2 血管微环境调控肝脏的再生和纤维化。肝脏血管内皮细胞高表达HGF, VEGFR3, $\beta 1$ integrin, GATA4等因子有利于肝脏形成一个促进修复再生的良性血管微环境。相反内皮细胞中转录因子p300与NF- κ B以及BRD4相互作用, 促进CCL₂的表达, 形成一个促纤维化的血管微环境, 激活肝星状细胞, 且肝窦内皮细胞的孔窗结构消失, 形成基底膜, 大大抑制了血管内外的物质交换效率

Figure 2 The vascular niche regulates regeneration and fibrosis of the liver. Liver ECs that highly express HGF, VEGFR3, $\beta 1$ integrin, and GATA4 tend to form a benign vascular niche to promote regeneration. In contrast, transcription factor p300 interacts with NF- κ B and BRD4 to promote the expression of CCL₂ in ECs, forming a fibrotic vascular niche and activating hepatic stellate cells. The fenestrated pores of the hepatic sinusoidal ECs disappear to form a basement membrane, which greatly inhibits the efficiency of material exchange by blood vessels

肺泡上皮细胞的增殖分化程序, 调节受损肺组织的修复再生^[52,54,63]。

单次和多次博来霉素气管内滴注可以诱导急性和慢性肺损伤模型, 研究表明重复性肺损伤会激活肺毛细血管内皮细胞(pulmonary capillary endothelial cell, PCECs)和血管周围巨噬细胞, 阻碍肺泡修复并促进纤维化。在单次博来霉素损伤后, PCECs上高表达的趋化因子受体CXCR7, 能够防止上皮损伤, 有效改善纤维化。与之相反的是, 多次博来霉素滴注能够抑制PCECs中CXCR7的表达, 并且血管周围发生VEGFR1⁺巨噬细胞的募集。募集到的巨噬细胞能够促进PCECs中Notch配体Jagged1的上调, 进而刺激血管周围的成纤维细胞, 激活纤维化反应, 抑制再生^[64]。另一项研究表明, 为响应炎症损伤, PCECs释放出Rspindin3信号因子, 激活巨噬细胞中的Wnt/ β -catenin信号通路, 并通过谷氨酰胺分解增加线粒体呼吸, 在这个过程中产生的 α -酮戊二酸可以辅助表观遗传调节因子TET2来催化巨噬细

胞中抗炎因子DNA的甲基化, 从而激活相关基因的转录, 最终抑制受损肺组织中的炎症反应, 促进其修复再生^[65]。使用铜绿假单胞菌造成肺组织细菌性损伤后, PCECs释放出S1P信号分子, 通过其受体S1PR2作用于II型肺泡上皮细胞上, 启动YAP信号通路, 进而促进II型肺泡上皮细胞向执行气体交换功能的I型肺泡上皮细胞的分化, 调节肺组织的修复再生^[66]。

肺再生模型, 即部分肺切除模型(pneumonectomy, PNX)中, 肺切后能够刺激PCECs产生旁分泌因子, 促进肺泡上皮祖细胞的增殖。肺切后肺泡毛细血管内皮细胞VEGFR2激活及FGFR1表达上调, 促进MMP14的产生, MMP14可以通过激活EGF的胞外域以及EGF受体EGFR来启动和维持肺泡的生成以及发育, 血管微环境在肺的再生修复中发挥重要的调控作用^[67](图3)。

1.3 衰老与血管

预计全球65岁以及65岁以上的老年人口将从2010

图 3 血管微环境调控肺的再生和纤维化。良性的血管微环境可以促进肺组织中 II 型肺泡上皮祖细胞的增殖, 有利于受损肺组织的修复再生。而恶性的血管微环境会抑制 II 型肺泡上皮祖细胞的增殖, 并且激活成纤维细胞, 促进受损肺组织发生纤维化

Figure 3 The vascular niche instructs lung regeneration and fibrosis. The benign vascular niche promotes the proliferation of type II alveolar epithelial progenitor cells in the lung, which is conducive to repair and regeneration after injury. The malignant vascular niche inhibits the proliferation of type II alveolar epithelial progenitor cells, activates fibroblasts, and promotes fibrosis of damaged lung tissue

年的 5.24 亿增加到 2050 年的 15 亿, 占人口总数的 16%^[64,68~71]。老年人易患慢性病, 衰老能够导致人体的许多机能发生衰退, 引起多种疾病, 这至少部分是由纤维化引起的, 纤维化是由于细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分的过度沉积而导致的。在此过程中, 功能性实质器官被纤维化组织替代, 器官功能被严重削弱。在衰老导致的器官纤维化过程中, 血管内皮细胞以及免疫细胞构成的循环微环境发挥一定的调节作用^[71~73]。

通过部分肺切除模型发现, 与适龄小鼠相比, 衰老小鼠肺组织血管周围有大量的血小板和巨噬细胞集落的沉积, 且肺功能的修复能力受到极大的影响, 肺组织呈现出由再生向纤维化方向转化的现象。这说明血管细胞与血液细胞参与了器官修复再生的调控, 血小板和巨噬细胞之间的异常相互作用可能是衰老器官再生向纤维化转化的一个原因。通过内皮细胞转录组测序发现, 老年小鼠肺泡毛细血管内皮细胞中 NRP1 和

HIF2 α 的表达量升高, 相反的抗血栓以及炎症的 EPCR 表达量显著降低。使用血管内皮细胞特异性敲除 NRP1 (NRP1^{iAEC/iAEC}) 的基因鼠发现, 老年 NRP1^{iAEC/iAEC} 小鼠肺切后, HIF2 α 的表达量降低, EPCR 表达水平上调, 且 NRP1 的敲除抑制了血小板-巨噬细胞集落的形成, 纤维化程度降低, 肺泡上皮细胞增殖明显增加, 且这种情况能够被 EPCR 的中和抗体恢复。通过血管内皮细胞特异性敲除 HIF2 α 的基因鼠(HIF2 α ^{iAEC/iAEC})发现, 内皮源性 HIF2 α 的敲除可以抑制 SDF1 的表达, 从而降低 CXCR4⁺ 巨噬细胞的数量, 缓解纤维化程度。

血小板可以产生促炎性细胞因子, 如白介素与巨噬细胞相互作用, 通过构建血小板特异性缺失 IL1 α 的基因鼠(IL1 α ^{iAPlt/iAPlt}), 探究血小板与巨噬细胞之间的联系^[74~79]。在对小鼠进行 EPCR 中和抗体 1560 进行治疗后, 发现 IL1 α ^{iAPlt/iAPlt} 小鼠可阻断血小板-巨噬细胞集落的形成, 并且能够降低促纤维化的 TIMP1 的表达。通过血小板的过继转移模型, 发现与移植 IL1 α ^{+/+} 血小板

的老年小鼠相比, 移植IL1 $\alpha^{-/-}$ 血小板的老年小鼠显示出TIMP1表达减少以及受试器官胶原沉积减少。这些数据提示抑制衰老ECs中的EPCR可以导致血小板IL1 α 的产生, 而血小板IL1 α 参与了衰老器官中促纤维化血小板-巨噬细胞集落的形成以及TIMP1的表达(图4)。

不仅仅是肺组织, 上述循环微环境的调控机制在纤维化治疗方面的潜在作用, 在肝、肾的再生和纤维化模型中都进行验证, 得到相同的结果。

衰老的器官受到损伤后血管内皮细胞能够发生重编程, 抑制其再生能力。衰老能够诱导肺、肝脏和肾脏血管内皮细胞中NRP1/HIF2 α 的表达, 进而抑制抗血栓和抗炎的EPCR信号通路, 形成促纤维化的血小板-巨噬细胞集落。在这种条件下, 激活的血小板通过IL1 α 与内皮细胞协同作用产生血管分泌的趋化因子招募促纤维化的TIMP1高表达的巨噬细胞。在小鼠模型中, 靶向编辑内皮细胞NRP1, HIF2 α , 血小板IL1 α 或巨噬细胞TIMP1, 可以使原发性纤维化的循环微环境正常化, 并恢复衰老器官的再生能力^[80]。

衰老小鼠肝源性ApoM表现出转录抑制, 这种肝脏中抑制作用通过循环系统传递到其他器官中发挥进一步的调节作用, 能够传递到肺和肾脏中, 引起这两种器官中血管内皮细胞S1PR1-S1P信号的减弱, 而这种信号的减弱能够导致抗血管渗漏的抵抗力降低, 最终导致器官纤维化。引起肝源性ApoM转录抑制的原因是肝细胞中Sirt1-HNF4 α 信号通路的减弱^[81]。

2 多组学联合分析

目前生物测序技术方兴未艾, 极大地推动了生物学的发展。单细胞测序、蛋白质组学、表观遗传学等技术的发展使生物学的研究精度提高了一个等级。对于血管的分类可以从宏观的动脉、静脉、毛细血管深入到每一个细胞, 我们可以获取每一个细胞的表达模式, 进而对其进行分析和归类。这种研究精度的提升有助于更深入地进行疾病发生过程中的机制探究^[82-89]。

利用单细胞测序对病人纤维化肺组织进行分析, 发现血管内皮细胞谱系在肺纤维化过程中发生了明显的分类学重塑, 并且发现该过程受代谢的调控。通过单细胞分析人纤维化肺和对照肺组织, 共鉴定到16个肺

细胞群。为了进一步研究血管微环境中血管内皮细胞分类学重塑在肺纤维化中的功能和作用机制, 提取鉴定到的7086个血管内皮细胞进行进一步的分类学分析。最终共鉴定到6个主要的血管内皮细胞亚群, 发现一种新型内皮细胞, 即失代偿静脉内皮(maladaptive venous endothelial cells, MVEC)。MVEC内皮细胞表达经典静脉标志基因以及胶原基因COL15A1。与对照肺组织相比, 纤维化肺组织中MVEC内皮细胞占比明显增加, 而动脉内皮细胞、I型和II型肺泡毛细血管内皮细胞占比显著降低。这些单细胞测序分析数据提示在肺纤维化过程中存在内皮细胞重塑。

进一步分析发现, 大量代谢相关基因集和血管应激相关基因集在纤维化肺组织中富集并且显示出较高的相关性。此外, 大量代谢相关基因集在肺纤维化血管内皮细胞中富集, 其中糖酵解基因集明显富集, 例如糖酵解相关基因及调控因子HIF1A和MYC的表达在纤维化肺血管内皮细胞中显著增加。更值得注意的是, 糖酵解基因在MVEC内皮细胞中显著高表达。而抑制糖酵解或HIF1A/MYC可以显著抑制ACKR1等II型静脉内皮细胞标志基因的表达。上述结果提示糖酵解参与了MVEC的病变过程, 可能是MVEC和肺纤维化的关键调节因素之一。

单细胞测序不仅能够使人们了解到同一个器官中细胞发生的变化, 随着单细胞技术的飞速发展, 相关数据库也在不断丰富, 通过数据库的挖掘分析, 全身血管内皮细胞之间的异质性与联系也逐渐为人们所知^[90-92]。通过单细胞测序与bulk-RNA测序联合分析, 发现组织特异性的EC之间存在一些相关性, 有些组织(例如肝脏、大脑)表现出强烈的组织特异性聚类, 而有些组织(例如脂肪、心脏)则与其他组织之间存在很大的转录组的重叠。其中性别是内皮转录组异质性的重要来源, *Lars2*是一种在雄性小鼠内皮细胞中高度富集的基因^[93]。

表观遗传的改变也能够影响血管微环境进而调节器官再生与纤维化过程^[94-97]。肺切后, 年轻小鼠肺内皮细胞中的EPCR表达量上调, 而在衰老的肺中被抑制。内皮细胞中NRP1的缺失可以恢复肺切除后衰老肺中的EPCR。组蛋白修饰和DNA甲基化可以影响内皮NRP1及其配体PIGF的表达。PNX后分别对老年动物进行组蛋白脱乙酰基酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂丙戊酸(valproic acid, VPA), DNA甲基转移酶

图 4 血管微环境调控衰老介导的器官再生与纤维化。在衰老的肺组织中, PIGF 诱导血管内皮细胞 NRP1/HIF2 α 高表达, 进而抑制抗血栓以及抗炎症的 EPCR 的表达, 形成了促纤维化的血小板-巨噬细胞集落, 在这种条件下, 激活的血小板通过 IL1 α 与内皮细胞协同作用产生血管分泌的趋化因子 SDF1 招募促纤维化的 TIMP1 高表达的巨噬细胞, 共同构成了一个抑制器官修复再生, 促进纤维化的微环境。相反在年轻的个体中, PIGF/NRP1/HIF2 α 低表达, 抗血栓和抗炎症的 EPCR 表达量增加, 形成了一个促进修复再生的血管-血液微环境

Figure 4 The vascular niche regulates aging-mediated organ regeneration and fibrosis. In the aged lung, PIGF induces high expression of NRP1/HIF2 α to suppress the antithrombotic and anti-inflammatory EPCR pathway, leading to the formation of a profibrotic platelet-macrophage rosette. Activated platelets supply IL1 α and synergize with the endothelial-produced angiocrine chemokine SDF1 to recruit fibrogenic TIMP1^{hi} macrophages, which form the vascular niche to suppress regeneration and promote fibrosis. In contrast, low levels of PIGF/NRP1/HIF2 α increase the expression of antithrombotic and anti-inflammatory EPCR, forming a hematopoietic and vascular niche that promotes repair and regeneration in young subjects

(DNA methyltransferase, DNMT) 抑制剂 5-氮杂胞苷 (5-azacitidine, AZA) 以及这两个药物的联合治疗, 发现 VPA 的治疗可以有效降低肺内皮细胞中 NRP1 的表达, 这种效果在和 AZA 联合治疗 (VPA+AZA) 中更明显。以上结果说明表观血管内皮细胞的表达模式受表观遗传学的调控^[80]。

3 技术发展

研究血管的再生与稳态离不开血管成像技术, 随着荧光报告鼠等转基因工具鼠的应用以及光学显微

镜、电子显微镜等技术的发展, 现在对于血管成像技术的发展更趋向于活体高分辨率, 这样做的优点是研究者可以观察到血管的一系列动态变化, 但是成像的深度和分辨率仍需进一步提高^[98,99]。通过改进标记染料、激发波长等方法, 现在已经可以实现 200 μm 的成像深度^[100]。常用的血管成像技术有免疫荧光染色, 血管内皮标记物具有组织特异性, 常用的有 CD31⁺VE-Cad⁺CD34⁺VEGFR⁺CD45⁻。血管造影以及血管铸型, 这两种成像方法的优点是样本保存时间比较久。

组织特异性内皮细胞可以调节器官的发育和再生, 然而体外培养的内皮细胞会丧失这种能力^[1,101]。类

器官的发展在解决人类器官移植供体有限这一问题具有巨大潜力, 体外类器官的培养离不开血管系统的功能性构建^[102~105]。有报道称, 由层黏连蛋白、内联蛋白以及IV型胶原蛋白混合物组成的无血清三维基质中培养的成熟人内皮细胞中胚胎限制性变异转录激活因子2(ETS variant transcription factor 2, ETV2)被激活, 这种发生重编程的内皮细胞在体外可形成可灌注以及可塑的血管丛, 能够与三维共培养类器官相互作用, 这种技术不仅可以代替类器官培养中充当血管腔的仿生化学材料, 还能够通过血管因子的分泌在体外对类器官起到主动调节作用^[106,107]。

4 展望

内皮细胞形成的血管微环境可以对器官的再生和纤维化起到一个主动调节作用, 这使得人们传统上对于血管被动运输作用的认知取得了一个质的突破。随着这一概念的提出, 现在对于血管微环境的研究越来越

深入, 现有的证据表明不同器官的血管存在异质性, 甚至同一器官的血管也存在动脉、静脉、毛细血管以及毛细淋巴管的异质性, 进一步解析这些异质性有助于提高疾病治疗的准确度。值得庆幸的是, 生物技术的不断推陈出新, 尤其是现在结合现在单细胞多组学的研究热点, 可以使这一问题得到进一步的解决, 但是测序深度问题以及后续联合分析还需研究者在研究过程中不断完善。

还需进一步阐明执行调节功能的血管分泌因子的进一步调控机制, 包括上游的细胞学机制(例如巨噬细胞、血小板与血管之间存在哪些调节方式), 以及一些分子机制(例如表观修饰或者蛋白质翻译后修饰)等。这些研究使人们可以对上下游靶点进行同时干预, 有助于提高药物或者治疗手段的靶向性。

血管是每个细胞各项生命活动的参与者, 血管微环境的异常可能构成各种疾病的潜在致病原因, 因此深入分析血管微环境将会是解决人类部分健康问题的有效途径。

参考文献

- 1 Augustin H G, Koh G Y. Organotypic vasculature: from descriptive heterogeneity to functional pathophysiology. *Science*, 2017, 357: eaal2379
- 2 Ferland-McCollough D, Slater S, Richard J, et al. Pericytes, an overlooked player in vascular pathobiology. *Pharmacol Ther*, 2017, 171: 30–42
- 3 Rafii S, Butler J M, Ding B S. Angiocrine functions of organ-specific endothelial cells. *Nature*, 2016, 529: 316–325
- 4 Quail D F, Joyce J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med*, 2013, 19: 1423–1437
- 5 Apte R S, Chen D S, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell*, 2019, 176: 1248–1264
- 6 Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*, 2011, 146: 873–887
- 7 You L R, Lin F J, Lee C T, et al. Suppression of Notch signalling by the COUP-TFII transcription factor regulates vein identity. *Nature*, 2005, 435: 98–104
- 8 Wang Z Z, Au P, Chen T, et al. Endothelial cells derived from human embryonic stem cells form durable blood vessels *in vivo*. *Nat Biotechnol*, 2007, 25: 317–318
- 9 Patsch C, Challet-Meylan L, Thoma E C, et al. Generation of vascular endothelial and smooth muscle cells from human pluripotent stem cells. *Nat Cell Biol*, 2015, 17: 994–1003
- 10 Sriram G, Tan J Y, Islam I, et al. Efficient differentiation of human embryonic stem cells to arterial and venous endothelial cells under feeder- and serum-free conditions. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 261
- 11 Escobedo N, Oliver G. Lymphangiogenesis: origin, specification, and cell fate determination. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2016, 32: 677–691
- 12 Eelen G, de Zeeuw P, Treps L, et al. Endothelial cell metabolism. *Physiol Rev*, 2018, 98: 3–58
- 13 Nagy J A, Benjamin L, Zeng H, et al. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis. *Angiogenesis*, 2008, 11: 109–119
- 14 Poisson J, Lemoinne S, Boulanger C, et al. Liver sinusoidal endothelial cells: physiology and role in liver diseases. *J Hepatol*, 2017, 66: 212–227
- 15 Aird W C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium. *Circ Res*, 2007, 100: 158–173
- 16 Aird W C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium. *Circ Res*, 2007, 100: 174–190
- 17 Obermeier B, Daneman R, Ransohoff R M. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat Med*, 2013, 19: 1584–1596
- 18 Ben-Zvi A, Lacoste B, Kur E, et al. Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier. *Nature*, 2014, 509: 507–511

- 19 Nguyen L N, Ma D, Shui G, et al. Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid. *Nature*, 2014, 509: 503–506
- 20 Zhou Y, Wang Y, Tischfield M, et al. Canonical WNT signaling components in vascular development and barrier formation. *J Clin Invest*, 2014, 124: 3825–3846
- 21 Zhou Y, Nathans J. Gpr124 controls CNS angiogenesis and blood-brain barrier integrity by promoting ligand-specific canonical wnt signaling. *Dev Cell*, 2014, 31: 248–256
- 22 Zhao Z, Nelson A R, Betsholtz C, et al. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier. *Cell*, 2015, 163: 1064–1078
- 23 Warren C M, Iruela-Arispe M L. Signaling circuitry in vascular morphogenesis. *Curr Opin Hematol*, 2010, 17: 213
- 24 Ferguson III J E, Kelley R W, Patterson C. Mechanisms of endothelial differentiation in embryonic vasculogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 2246–2254
- 25 Patel-Hett S, D'Amore P A. Signal transduction in vasculogenesis and developmental angiogenesis. *Int J Dev Biol*, 2011, 55: 353–363
- 26 Butler J M, Kobayashi H, Rafii S. Instructive role of the vascular niche in promoting tumour growth and tissue repair by angiocrine factors. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10: 138–146
- 27 Murakami M, Nguyen L T, Zhuang Z W, et al. The FGF system has a key role in regulating vascular integrity. *J Clin Invest*, 2008, 118: 3355–3366
- 28 Hilmer S N, Cogger V C, Fraser R, et al. Age-related changes in the hepatic sinusoidal endothelium impede lipoprotein transfer in the rat. *Hepatology*, 2005, 42: 1349–1354
- 29 Cogger V C, Hilmer S N, Sullivan D, et al. Hyperlipidemia and surfactants: the liver sieve is a link. *Atherosclerosis*, 2006, 189: 273–281
- 30 Zapotoczny B, Szafranska K, Kus E, et al. Tracking fenestrae dynamics in live murine liver sinusoidal endothelial cells. *Hepatology*, 2019, 69: 876–888
- 31 Eming S A, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med*, 2014, 6: 265sr6
- 32 Wynn T A, Ramalingam T R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med*, 2012, 18: 1028–1040
- 33 Thannickal V J, Zhou Y, Gaggari A, et al. Fibrosis: ultimate and proximate causes. *J Clin Invest*, 2014, 124: 4673–4677
- 34 Hogan B L M, Barkauskas C E, Chapman H A, et al. Repair and regeneration of the respiratory system: complexity, plasticity, and mechanisms of lung stem cell function. *Cell Stem Cell*, 2014, 15: 123–138
- 35 Mirza M K, Sun Y, Zhao Y D, et al. FoxM1 regulates re-annealing of endothelial adherens junctions through transcriptional control of β -catenin expression. *J Exp Med*, 2010, 207: 1675–1685
- 36 Hecker L, Logsdon N J, Kurundkar D, et al. Reversal of persistent fibrosis in aging by targeting Nox4-Nrf2 redox imbalance. *Sci Transl Med*, 2014, 6: 231ra47
- 37 Zhou Y, Peng H, Sun H, et al. Chitinase 3-like 1 suppresses injury and promotes fibroproliferative responses in mammalian lung fibrosis. *Sci Transl Med*, 2014, 6: 240ra76
- 38 Moon J S, Nakahira K, Chung K P, et al. NOX4-dependent fatty acid oxidation promotes NLRP3 inflammasome activation in macrophages. *Nat Med*, 2016, 22: 1002–1012
- 39 Cao Z, Ye T, Sun Y, et al. Targeting the vascular and perivascular niches as a regenerative therapy for lung and liver fibrosis. *Sci Transl Med*, 2017, 9: eaai8710
- 40 Lefere S, Van de Velde F, Hoorens A, et al. Angiopoietin-2 promotes pathological angiogenesis and is a therapeutic target in murine nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2019, 69: 1087–1104
- 41 Lorenz L, Axnick J, Buschmann T, et al. Mechanosensing by $\beta 1$ integrin induces angiocrine signals for liver growth and survival. *Nature*, 2018, 562: 128–132
- 42 Winkler M, Staniczek T, Kürschner S W, et al. Endothelial GATA4 controls liver fibrosis and regeneration by preventing a pathogenic switch in angiocrine signaling. *J Hepatol*, 2021, 74: 380–393
- 43 Zaret K S, Grompe M. Generation and regeneration of cells of the liver and pancreas. *Science*, 2008, 322: 1490–1494
- 44 Si-Tayeb K, Lemaigre F P, Duncan S A. Organogenesis and development of the liver. *Dev Cell*, 2010, 18: 175–189
- 45 Leibing T, Géraud C, Augustin I, et al. Angiocrine Wnt signaling controls liver growth and metabolic maturation in mice. *Hepatology*, 2018, 68: 707–722
- 46 Walter T J, Cast A E, Huppert K A, et al. Epithelial VEGF signaling is required in the mouse liver for proper sinusoid endothelial cell identity and hepatocyte zonation *in vivo*. *Am J Physiol-Gastrointestinal Liver Physiol*, 2014, 306: G849–G862

- 47 Gao J, Wei B, Liu M, et al. Endothelial p300 promotes portal hypertension and hepatic fibrosis through C-C motif chemokine ligand 2-mediated angiocrine signaling. [Hepatology](#), 2021, 73: 2468–2483
- 48 Koch P S, Olsavszky V, Ulbrich F, et al. Angiocrine Bmp2 signaling in murine liver controls normal iron homeostasis. [Blood](#), 2017, 129: 415–419
- 49 Beers M F, Morrissey E E. The three R's of lung health and disease: repair, remodeling, and regeneration. [J Clin Invest](#), 2011, 121: 2065–2073
- 50 Matthay M A, Howard J P. Progress in modelling acute lung injury in a pre-clinical mouse model. [Eur Respir J](#), 2012, 39: 1062–1063
- 51 Rackley C R, Stripp B R. Building and maintaining the epithelium of the lung. [J Clin Invest](#), 2012, 122: 2724–2730
- 52 Barkauskas C E, Counce M J, Rackley C R, et al. Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung. [J Clin Invest](#), 2013, 123: 3025–3036
- 53 Pardo-Saganta A, Tata P R, Law B M, et al. Parent stem cells can serve as niches for their daughter cells. [Nature](#), 2015, 523: 597–601
- 54 Desai T J, Brownfield D G, Krasnow M A. Alveolar progenitor and stem cells in lung development, renewal and cancer. [Nature](#), 2014, 507: 190–194
- 55 Kotton D N, Morrissey E E. Lung regeneration: mechanisms, applications and emerging stem cell populations. [Nat Med](#), 2014, 20: 822–832
- 56 Vaughan A E, Brumwell A N, Xi Y, et al. Lineage-negative progenitors mobilize to regenerate lung epithelium after major injury. [Nature](#), 2015, 517: 621–625
- 57 Petrache I, Natarajan V, Zhen L, et al. Ceramide upregulation causes pulmonary cell apoptosis and emphysema-like disease in mice. [Nat Med](#), 2005, 11: 491–498
- 58 Zeisberg E M, Tarnavski O, Zeisberg M, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. [Nat Med](#), 2007, 13: 952–961
- 59 Farkas L, Farkas D, Ask K, et al. VEGF ameliorates pulmonary hypertension through inhibition of endothelial apoptosis in experimental lung fibrosis in rats. [J Clin Invest](#), 2009, 119: 1298–1311
- 60 Lazarus A, Del-Moral P M, Ilovich O, et al. A perfusion-independent role of blood vessels in determining branching stereotypy of lung airways. [Development](#), 2011, 138: 2359–2368
- 61 Hergenreider E, Heydt S, Tréguer K, et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. [Nat Cell Biol](#), 2012, 14: 249–256
- 62 Lee J H, Bhang D H, Beede A, et al. Lung stem cell differentiation in mice directed by endothelial cells via a BMP4-NFATc1-thrombospondin-1 axis. [Cell](#), 2014, 156: 440–455
- 63 Evans M J, Cabral L J, Stephens R J, et al. Transformation of alveolar type 2 cells to type 1 cells following exposure to NO₂. [Exp Mol Pathol](#), 1975, 22: 142–150
- 64 Cao Z, Lis R, Ginsberg M, et al. Targeting of the pulmonary capillary vascular niche promotes lung alveolar repair and ameliorates fibrosis. [Nat Med](#), 2016, 22: 154–162
- 65 Zhou B, Magana L, Hong Z, et al. The angiocrine Rspondin3 instructs interstitial macrophage transition via metabolic-epigenetic reprogramming and resolves inflammatory injury. [Nat Immunol](#), 2020, 21: 1430–1443
- 66 Chen Q, Rehman J, Chan M, et al. Angiocrine sphingosine-1-phosphate activation of S1PR2-YAP signaling axis in alveolar type II cells is essential for lung repair. [Cell Rep](#), 2020, 31: 107828
- 67 Ding B S, Nolan D J, Guo P, et al. Endothelial-derived angiocrine signals induce and sustain regenerative lung alveolarization. [Cell](#), 2011, 147: 539–553
- 68 Katsimpardi L, Litterman N K, Schein P A, et al. Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors. [Science](#), 2014, 344: 630–634
- 69 Kusumbe A P, Ramasamy S K, Itkin T, et al. Age-dependent modulation of vascular niches for haematopoietic stem cells. [Nature](#), 2016, 532: 380–384
- 70 Martinod K, Witsch T, Erpenbeck L, et al. Peptidylarginine deiminase 4 promotes age-related organ fibrosis. [J Exp Med](#), 2017, 214: 439–458
- 71 Stahl E C, Haschak M J, Popovic B, et al. Macrophages in the aging liver and age-related liver disease. [Front Immunol](#), 2018, 9: 2795
- 72 Wilhelm K, Happel K, Eelen G, et al. FOXO1 couples metabolic activity and growth state in the vascular endothelium. [Nature](#), 2016, 529: 216–220
- 73 Sinha M, Jang Y C, Oh J, et al. Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle. [Science](#), 2014, 344: 649–652

- 74 Wong C H Y, Jenne C N, Petri B, et al. Nucleation of platelets with blood-borne pathogens on Kupffer cells precedes other innate immunity and contributes to bacterial clearance. *Nat Immunol*, 2013, 14: 785–792
- 75 Guidotti L G, Inverso D, Sironi L, et al. Immunosurveillance of the liver by intravascular effector CD8⁺ T cells. *Cell*, 2015, 161: 486–500
- 76 Yeaman M R. Platelets: at the nexus of antimicrobial defence. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12: 426–437
- 77 van der Meijden P E J, Heemskerk J W M. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16: 166–179
- 78 Lefrançois E, Ortiz-Muñoz G, Cadrillier A, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*, 2017, 544: 105–109
- 79 Semple J W, Italiano J E, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 264–274
- 80 Chen Y, Pu Q, Ma Y, et al. Aging reprograms the hematopoietic-vascular niche to impede regeneration and promote fibrosis. *Cell Metab*, 2021, 33: 395–410.e4
- 81 Ding B S, Yang D, Swendeman S L, et al. Aging suppresses sphingosine-1-phosphate chaperone ApoM in circulation resulting in maladaptive organ repair. *Dev Cell*, 2020, 53: 677–690.e4
- 82 Potente M, Mäkinen T. Vascular heterogeneity and specialization in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18: 477–494
- 83 Vanlandewijck M, He L, Mäe M A, et al. A molecular atlas of cell types and zonation in the brain vasculature. *Nature*, 2018, 554: 475–480
- 84 Zhao Q, Eichten A, Parveen A, et al. Single-cell transcriptome analyses reveal endothelial cell heterogeneity in tumors and changes following antiangiogenic treatment. *Cancer Res*, 2018, 78: 2370–2382
- 85 Tikhonova A N, Dolgalev I, Hu H, et al. The bone marrow microenvironment at single-cell resolution. *Nature*, 2019, 569: 222–228
- 86 Goveia J, Rohlenova K, Taverna F, et al. An integrated gene expression landscape profiling approach to identify lung tumor endothelial cell heterogeneity and angiogenic candidates. *Cancer Cell*, 2020, 37: 21–36.e13
- 87 Kalucka J, de Rooij L P M H, Goveia J, et al. Single-cell transcriptome atlas of murine endothelial cells. *Cell*, 2020, 180: 764–779.e20
- 88 Travaglini K J, Nabhan A N, Penland L, et al. A molecular cell atlas of the human lung from single-cell RNA sequencing. *Nature*, 2020, 587: 619–625
- 89 Fawcner-Corbett D, Antanaviciute A, Parikh K, et al. Spatiotemporal analysis of human intestinal development at single-cell resolution. *Cell*, 2021, 184: 810–826.e23
- 90 Przysinda A, Feng W, Li G. Diversity of organism-wide and organ-specific endothelial cells. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22: 19
- 91 Lu T, Mar J C. Investigating transcriptome-wide sex dimorphism by multi-level analysis of single-cell RNA sequencing data in ten mouse cell types. *Biol Sex Differ*, 2020, 11: 61
- 92 Li Q, Zhu Z, Wang L, et al. Single-cell transcriptome profiling reveals vascular endothelial cell heterogeneity in human skin. *Theranostics*, 2021, 11: 6461–6476
- 93 Paik D T, Tian L, Williams I M, et al. Single-cell RNA sequencing unveils unique transcriptomic signatures of organ-specific endothelial cells. *Circulation*, 2020, 142: 1848–1862
- 94 Alexander M R, Owens G K. Epigenetic control of smooth muscle cell differentiation and phenotypic switching in vascular development and disease. *Annu Rev Physiol*, 2012, 74: 13–40
- 95 Chen Y, Hong T, Wang S, et al. Epigenetic modification of nucleic acids: from basic studies to medical applications. *Chem Soc Rev*, 2017, 46: 2844–2872
- 96 Eckersley-Maslin M A, Alda-Catalinas C, Reik W. Dynamics of the epigenetic landscape during the maternal-to-zygotic transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19: 436–450
- 97 Zarzour A, Kim H W, Weintraub N L. Epigenetic regulation of vascular diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39: 984–990
- 98 Yang W, Yuste R. *In vivo* imaging of neural activity. *Nat Methods*, 2017, 14: 349–359
- 99 Mansour A A F, Gonçalves J T, Bloyd C W, et al. An *in vivo* model of functional and vascularized human brain organoids. *Nat Biotechnol*, 2018, 36: 432–441
- 100 Wu T, Liao J, Yu J, et al. *In vivo* label-free two-photon excitation autofluorescence microscopy of microvasculature using a 520 nm femtosecond fiber laser. *Opt Lett*, 2020, 45: 2704
- 101 Carmeliet P, Jain R K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 2011, 473: 298–307
- 102 Nolan D J, Ginsberg M, Israely E, et al. Molecular signatures of tissue-specific microvascular endothelial cell heterogeneity in organ

- maintenance and regeneration. *Dev Cell*, 2013, 26: 204–219
- 103 Bhatia S N, Ingber D E. Microfluidic organs-on-chips. *Nat Biotechnol*, 2014, 32: 760–772
- 104 Pellegata A F, Tedeschi A M, De Coppi P. Whole organ tissue vascularization: engineering the tree to develop the fruits. *Front Bioeng Biotechnol*, 2018, 6: 56
- 105 Ronaldson-Bouchard K, Vunjak-Novakovic G. Organs-on-a-chip: a fast track for engineered human tissues in drug development. *Cell Stem Cell*, 2018, 22: 310–324
- 106 Giobbe G G, Crowley C, Luni C, et al. Extracellular matrix hydrogel derived from decellularized tissues enables endodermal organoid culture. *Nat Commun*, 2019, 10: 5658
- 107 Palikuqi B, Nguyen D H T, Li G, et al. Adaptable haemodynamic endothelial cells for organogenesis and tumorigenesis. *Nature*, 2020, 585: 426–432

Vascular niche-mediated contributions to organ regeneration and fibrosis

CHEN YuTian¹ & DING BiSen²

1 Department of Endovascular Surgery, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China;

2 State Key Laboratory of Biotherapy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Blood vessels possess a large surface area *in vivo*, and are indispensable for all physiological processes. Blood vessels play important roles in passive transport and barrier protection; moreover, the endothelial cells lining the vascular lumen deploy a set of angiocrine factors to establish the vascular niche and participate in many physiological processes, such as organ regeneration, fibrosis, and the development of cancer. After an organ is injured, endothelial cells guide repair by secreting different angiocrine factors, regulating parenchymal cells, or triggering the proliferation and differentiation of stem cells. Therefore, combining single-cell sequencing technology with multiomics incorporation analysis will help resolve the vascular niche and explore key target molecules for maintaining homeostasis of the vascular niche, which provides a strong background for clinical treatment of organ fibrosis. In this review, we focused on the regulatory mechanism of the vascular niche in organ regeneration and fibrosis.

vascular niche, organ regeneration, fibrosis

doi: [10.1360/SSV-2021-0345](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0345)