

综述

肺周细胞及其作为特发性肺纤维化治疗靶点的潜力

刘鹏程, 余淑娇, 彭一琳, 吴锐*

(南昌大学第一附属医院风湿免疫科, 南昌 330006)

摘要: 肺接受来自肺循环和支气管循环的双重血液供应, 是一个高度血管化的器官。而周细胞在血管形态和稳态中发挥着重要的调节作用, 并与内皮细胞共同构成微血管。随着全世界学者孜孜不倦的探索, 人们对肺周细胞的特性及诸多功能有了全新的认识。目前, 已有大量研究表明, 肺周细胞在特发性肺纤维化中发挥重要作用, 并且可能成为一种未来潜在的治疗靶点。本文将就肺周细胞的特性、标志、功能以及未来新的治疗靶点进行概述。

关键词: 肺周细胞; 生物标志物; 新治疗靶点

Pulmonary pericytes and their potential as therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis

LIU Pengcheng, YU Shujiao, PENG Yilin, WU Rui*

(Department of Immunology and Rheumatology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract: The lung is a highly vascularized organ and receives a dual blood supply from the pulmonary and bronchial circulations. Pericytes are combined with endothelial cells to form microvessels, which has an important regulatory effect in regulating vascular morphology and homeostasis. Through tireless exploration by scholars worldwide, a new understanding of the properties and functions of pulmonary pericytes has emerged. Numerous studies have revealed that pulmonary pericytes played a vital role in idiopathic pulmonary fibrosis and could serve as a potential therapeutic target in the future. This paper reviewed the research on the characteristics, markers, functions and new therapeutic targets of pulmonary pericytes.

Key Words: pulmonary pericyte; biomarker; new therapeutic targets

周细胞与内皮细胞是构成微血管的重要细胞。周细胞在血管的发生、重塑、血管通透性等方面起着重要的调节作用。由于分布于血管管壁, 且具有收缩蛋白, 故周细胞被认为在调节微血管血流方面也有重要作用。因体外周细胞可向不同细胞类型转化, 所以, 在再生医学中, 周细胞被认为是一种对组织修复非常有潜力的治疗工

具。尽管周细胞的重要性被日益重视, 但周细胞的来源尚不清楚, 加之其表型的多样性、在数量和形态上存在显著的器官特异性差异, 使周细胞成为一种不被人们了解的细胞类型。

肺接受来自肺循环和支气管循环的双重血液供应, 是一个高度血管化的器官, 鉴于周细胞在血管中的位置及重要性, 周细胞可能在肺生理学

收稿日期: 2023-02-02

基金项目: 国家自然科学基金项目(82260898)

第一作者: E-mail: jzszxyylpc@163.com

*通信作者: E-mail: tcclinic@163.com

中发挥重要作用。2012年,一篇发表在柳叶刀杂志上的研究指出,肺周细胞可向肌成纤维细胞分化,具有促进纤维化的作用^[1],引起了学术界的广泛关注。另外,肺周细胞也能够对危险信号做出反应,并通过细胞因子和黏附分子的产生放大炎症反应。随着全世界学者的共同努力,越来越多证据显示,周细胞在肺血管的稳态、肺炎症损伤、修复等方面发挥重要作用。本文将从肺周细胞的特性、标志、功能以及未来新的治疗靶点等方面进行概述。

1 周细胞特性及标志物

“周细胞(pericyte)”一词的出现始于1923年,由Zimmerman首次提出,是对约50年前(19世纪70年代)的两位科学家Rouget和Eberth首次描述的与毛细血管内皮细胞并列的外膜壁细胞进行的命名,意为它们位于毛细血管旁并嵌入同一基底膜^[2]。周细胞存在于小动脉、小静脉和毛细血管中,而随着血管管径增大到动、静脉时,周细胞被血管平滑肌细胞替代。周细胞有一个面对着毛细血管腹侧的巨大细胞核,细长的结构会与内皮细胞相互作用^[3]。周细胞的形态因存在的组织位置不同而具有差异:在中枢神经系统中,周细胞呈扁平状和星形;在肾脏中,周细胞多呈圆形;分离的肺周细胞具有星状或拉长的形态,具有长而广泛的细胞突起^[4]。

目前,周细胞还缺乏高度特异性的标志物,大多数周细胞会表达血小板源性生长因子- β (platelet-derived growth factor receptor- β , PDGFR- β)、结蛋白、CD146、CD13、波形蛋白、神经胶质抗原-2(neural/glial antigen-2, NG-2)和G蛋白信号调节因子5(regulators of G-protein signaling 5, RGS5)。PDGFR- β 是周细胞中表达最广泛的分子标志之一,PDGF- β /PDGFR- β 信号通路被证实对周细胞增殖和招募至关重要^[5]。CD146为黑色素瘤细胞黏附分子,也被作为周细胞标志,研究发现,CD146可激活PDGFR- β 参与调节血脑屏障的完整性^[6]。CD13/氨基肽酶N是一种膜结合的金属蛋白酶,最初被鉴定为髓系细胞标志物,被用作脑周细胞的表面标志物^[7]。 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、结蛋白和波形蛋白是周细

胞中具有收缩功能的蛋白质。另外,RGS5被发现可与NG-2和PDGFR- β 重叠表达。不同部位的周细胞标志物存在差异,如 α -SMA一般不在皮肤和中枢神经系统的周细胞表达,一般来说,只有与毛细血管前小动脉和毛细血管后小静脉相关的周细胞表达 α -SMA,静止的毛细血管周细胞则不表达。有报道显示,小动脉和毛细血管上的周细胞呈NG-2阳性,而静脉周细胞呈NG-2阴性,因此毛细血管的周细胞标志特点为NG-2⁺/ α -SMA⁻,而小动脉周细胞和小静脉周细胞分别为NG-2⁺/ α -SMA⁺、CD146⁺和PDGFR- β ⁺^[8]。3G5抗原是皮肤周细胞特异的标志物,不同于内皮细胞表达血管生成素-2或血管生成素受体-2,周细胞表达血管生成素-1^[9]。骨骼肌血管周细胞表现出肌源性分化能力,并高表达膜联蛋白V、肌间蛋白、碱性磷酸酶、波形蛋白和NG-2、PDGFR- β 、 α -SMA^[10]。尽管已有标志物被用作周细胞标志,但由于其在不同组织中标记及功能存在多样性,迄今尚无适用于所有周细胞的分子标志物,且已知的这些周细胞标志物也被其他类型的细胞表达,如CD146可在血管平滑肌细胞以及内皮细胞表达。

由于周细胞具有类似于间充质干细胞的分化能力,不同组织在不同病理状态下的周细胞生物标志物的表达也会发生变化。例如,从糖尿病视网膜病变患者提取的视网膜周细胞中 α -SMA、NG-2高表达^[11];与非糖尿病患者相比,糖尿病视网膜病变患者中周细胞会高表达结缔组织生长因子并诱导转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血管内皮生长因子 α 的表达增加。在神经系统中,周细胞位于内皮细胞和神经胶质细胞之间,表达PDGFR- β 、NG-2和巢蛋白^[12]。

总之,制定一种标准化的周细胞提取方法以及发现特有的周细胞标志物仍然是难点,识别周细胞需要使用多种标准,包括与内皮细胞相对的位置、形态学和遗传标记。

2 肺周细胞(pulmonary pericyte)

2.1 肺周细胞的起源、分离及标志物

1966年,人类首次通过透射电子显微镜在牛和猪的肺中观察到周细胞^[13]。1974年,Weibel^[14]证实了人类和其他哺乳动物的肺毛细血管中存在周

细胞。周细胞对氧水平敏感,因此在气体交换区域的数量较少^[15]。据估计,肺中周细胞与内皮细胞的比率约为1:10,低于视网膜和中枢神经系统的比率(1:1~1:3)。通过对小鼠周细胞进行遗传追踪,Kato等^[16]发现,肺周细胞与内皮细胞的比例为1:7~1:9。人肺周细胞的发育起源尚不清楚,但PDGFR- β 是肺周细胞的一个关键、稳定的标志物,通过实验敲除PDGFR- β 或PDGF- β ,会导致小鼠胚胎肺中几乎完全没有周细胞^[5]。

分离肺周细胞通常需要使用针对一个或两个标志物的磁珠连接抗体从分离的肺细胞中分选周细胞,然后在专门为周细胞生长设计的培养基中扩大培养。亦有研究表明,肺周细胞会表达PDGFR- β ,并可用此标记从人和小鼠肺中分选细胞^[4]。在分离的人肺周细胞中还可发现的标志物包括NG-2、CD105、3G5、CD73、CD90(也是一种成纤维细胞标志物)和CD44。要注意的是,这些标志物也可在其他类型细胞中表达,因此排除其他细胞特异性标志物的表达同样重要。

目前,还没有一种单一的标志物可以识别整个肺周细胞群,常用的标志物并不完全重叠,表明肺周细胞群存在异质性。研究发现,只有一部分PDGFR- β^+ 细胞(约60%)表达NG-2^[17],表明NG-2可能不是小鼠肺周细胞的一个全面标志物。然而事实上,NG-2已被描述为血管生成和组织重塑中周细胞的标志物。与小鼠肺周细胞不同,PDGFR- β^+ 人肺周细胞的CD146表达较低。研究表明,肺周细胞群是异质的,了解肺周细胞亚群的功能差异是一个正在进行的研究领域^[18]。

Cre-LoxP(cyclization recombinase-locus of X-over P1)基因重组技术可用于研究肺周细胞起源。转录因子*FoxD1*的表达标志着祖细胞将分化成为肺周细胞^[18]。使用表达*FoxD1*启动子的*Cre*重组酶和I型胶原启动子的绿色荧光蛋白的三重转基因小鼠发现,*FoxD1*衍生的祖细胞会产生血管平滑肌细胞和两个周细胞群。Cre-LoxP技术还可诱导肺周细胞系的特异性基因缺失或靶向消融肺周细胞。通过多药耐药转运体ATP结合盒亚家族G成员2(ATP binding cassette subfamily G member 2, ABCG2)标记产生周细胞的间充质祖细胞^[19]并采用遗传追踪方法分离ABCG2 $^+$ 细胞,结果表明,肺间

充质干细胞在体外可分化为NG-2 $^+$ 周细胞和内皮细胞^[20]。到目前为止,没有证据表明肺周细胞在体内具有多能可塑性。但是,Li等^[21]提出了一种全新的方法,可以在体外建立永生化人肺周细胞细胞系,为体外周细胞研究提供了一个有希望的工具。

总的来说,自肺周细胞被发现以来,其特征及研究方法已得到广泛探究。对于肺周细胞的研究,需要通过PDGFR- β 等关键标志物筛选并区分其他细胞类型。同时,由于肺周细胞群存在异质性,研究人员需要探究不同亚群的功能差异,以更全面地了解其特征。此外,Cre-LoxP基因重组技术被广泛应用于研究肺周细胞的起源、特点和基因调控机制。肺周细胞的研究对于深入了解肺周细胞在血管及炎症中的作用具有重要意义。

2.2 肺周细胞与血管

肺周细胞和内皮细胞被嵌入同一基底膜上,通过钉突和凹槽结构以及两种细胞之间的纤维连接蛋白连接在一起,并通过旁分泌机制相互作用。血管的正常生长依赖于两种细胞之间功能和调节分子的通道^[22]。肺周细胞位于肺泡毛细血管床,电子显微镜显示,在人类、小鼠和其他哺乳动物的肺泡毛细血管基底膜中嵌入了周细胞^[18]。

在胚胎发生期间,PDGF- β /PDGFR- β 信号轴将周细胞招募到微血管周围,这种招募作用对肺等重要脏器的发育至关重要。研究表明,破坏周细胞内皮信号轴可导致血管异常生成及早期胚胎死亡^[23]。在血管成熟过程中,内皮细胞分泌PDGF- β 配体与周细胞上的PDGFR- β 结合,并激活信号传导通路以促进周细胞的增殖、迁移。内皮细胞特异性PDGFR- β 基因缺失导致周细胞耗竭,PDGF- β 的水平反映了招募的周细胞数量,但PDGF- β 表达仅在活跃的血管生成部位有意义^[24],对于完全成熟的周细胞及内皮细胞,PDGF- β /PDGFR- β 信号轴并不能发挥作用。例如,PDGF- β 受体和活化的周细胞在早期硬皮病和免疫相关雷诺现象患者的真皮微血管中表达显著增加,但在原发性雷诺综合征和晚期硬皮病患者中却不表达。原发性雷诺现象主要是一种血流动力学状态,并无血管病变,故而活化的周细胞标志物在自身免疫的雷诺现象中表达,不在原发性雷诺现象中表达;而硬皮病纤维化晚期时PDGFR- β 的表达逐渐下调^[25]。

TGF- β 通路是内皮细胞与周细胞相互作用并稳定周细胞的另一个重要的因素^[26]。TGF- β 以潜伏的方式存在于内皮细胞中，周细胞通过细胞间隙连接激活TGF- β ，而TGF- β 的激活又促进了周细胞增殖与迁移。最近，另一种周细胞稳定因子Sem3A (semaphoring 3A)因能够增加周细胞的覆盖能力而被关注^[27]。阻断内皮蛋白激酶B可导致周细胞凋亡和血管周围基质的破坏^[28]。阻断Akt/Jagged1/Notch信号轴是否会导致肺部出现类似的结果尚不清楚。在使用白喉毒素诱导的肺周细胞消融模型中并未观察到肺通透性的变化^[18]，表明肺周细胞对正常屏障功能的重要性可能不如其他器官。

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)模型显示，周细胞与肺内皮细胞的相互作用导致内皮功能障碍是PAH发生的重要病理改变。在人PAH肺和啮齿动物肺动脉高压模型中，肺血管周围的周细胞(通过3G5染色确定)数量增加，而周细胞增加发生在检测到动脉压变化之前提示周细胞的变化并非继发于血流动力学紊乱^[29]。进一步的研究显示，来自内皮细胞的成纤维细胞生长因子2和白介素6信号失调在PAH期间促进了周细胞增殖，并参与了PAH发病^[30]。尸检发现，遗传性PAH患者肺血管扩张区域缺乏周细胞覆盖，而过度的周细胞覆盖和增殖与血管狭窄相关^[31]。该研究结果提示，在肺动脉高压发病机制中周细胞具有募集和增殖的作用。Crnkovic等^[32]利用单细胞RNA测序来深入了解PAH患者肺动脉内的细胞组成变化，结果发现，肺动脉血管壁内存在周细胞的相关基因表达，并且肺周细胞与平滑肌细胞的转录高度相似。

总之，周细胞和内皮细胞共同维持血管的形态和功能稳定，而PDGF- β /PDGFR- β 信号轴对于周细胞的招募和增殖有重要作用。不同疾病状态下，PDGF- β 和周细胞的表达水平也有所不同，如早期硬皮病和免疫相关雷诺现象患者的真皮微血管中PDGF- β 和周细胞表达显著增加。而在PAH模型中，来自内皮细胞的成纤维细胞生长因子2和白介素6信号失调促进了周细胞增殖。周细胞募集和增殖可能在PAH发病机制中也起着重要作用。

2.3 肺周细胞与炎症修复

过去，对周细胞的关注仅限于其作为促进血

管成熟和内皮稳态的结构壁细胞的功能。然而，越来越多的科学研究证据表明，这些特殊的细胞可能具有更广泛的生物学功能^[18,33]。现阶段关于周细胞的研究热点领域是其在免疫中的潜在作用。周细胞在炎症中的大部分证据来自对中枢神经系统的研究：动物实验及培养的人肺周细胞都显示肺周细胞可对炎症信号作出反应，上调细胞因子的表达，而通过白喉毒素诱导周细胞耗竭可减弱急性炎症反应。周细胞在介导局部肺部炎症中起着重要的病理作用。根据周细胞在肺泡中的血管周围分布——毗邻内皮细胞及肺泡上皮细胞，推测周细胞可能是肺泡损伤的第一反应者之一，在炎症期间周细胞通过旁分泌信号和直接接触激活内皮细胞及上皮细胞发挥重要作用。除了产生炎症细胞因子外，周细胞可通过上调黏附分子趋化循环中的炎症细胞进一步放大炎症信号，并分泌细胞外基质修饰血管周围空间和肺间质。研究显示，人肺周细胞主要通过TLR2/6(Toll-like receptor 2/6)和TLR4信号通路上调*CXCL1*、*CXCL2*、*CXCL8*、*CCL2*、*CAM1*并促发显著的炎症反应^[18]。此外，Rayner等^[33]的研究结果表明，周细胞可以通过白细胞运输和细胞因子信号传导介导炎症，响应病原体相关分子模式和组织损伤相关分子模式，从而在炎症反应中发挥重要作用。

与皮肤和肠道上皮相比，肺的再生能力有限，各种损伤引起的急性肺损伤会导致受损肺泡上皮脱落，并伴有局部炎症反应，而随着炎症消退，通常伴随着暂时性瘢痕形成和失去的上皮屏障重新形成的修复过程。在某些情况下，病理反应会导致持续性瘢痕或纤维化，导致正常结构扭曲和肺功能受损。探讨控制肺再生与病理反应的精确机制是目前的研究热点。在肺纤维化期间，产生基质的主要效应细胞是肺肌成纤维细胞。周细胞对肺肌成纤维细胞池有显著作用。在肾和肝纤维化模型中，周细胞是肌成纤维细胞的主要来源^[34]。通过*ABCG2*标记产生周细胞的间充质祖细胞，结果显示，*ABCG2*标记的间充质祖细胞向成熟周细胞分化对于减轻博来霉素诱导的肺纤维化和损伤后恢复正常血管功能非常重要。*Wnt*/ β -catenin通路在*ABCG2*标记的间充质祖细胞中的过度表达导致周细胞增加却不成熟，并出现严重的

肺纤维化和新生微血管功能障碍,表明间充质祖细胞分化为成熟的功能性周细胞是肺正常修复的组成部分^[19]。

周细胞在炎症中起着重要的病理作用,通过分泌炎症细胞因子和修饰血管周围空间和肺间质的细胞外基质来放大炎症信号。此外,周细胞在肺纤维化中也起着重要作用,能够调节肺修复,并且是肺肌成纤维细胞的主要来源,与间充质祖细胞一起在肺修复的过程中发挥重要的作用。因此,探究周细胞的功能和机制对于理解和治疗肺疾病,特别是肺纤维化具有重要的意义。

3 肺周细胞：未来治疗新靶点

基于肺周细胞在肺部的独特功能,众多学者对其在肺部疾病中的潜在作用进行了深入探索。目前许多研究发现,肺周细胞在特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)中发挥重要作用^[35-41]。迄今为止,我们对周细胞对于肺纤维化作用的最新研究进行了总结(表1)。IPF是一种进行性间质性肺疾病,因其独特的病理机制,以及对经典抗纤维化药物的低反应性,往往预后极差,IPF的中位生存期仅3~5年,大部分患者最后死于呼吸衰竭^[35]。IPF在组织学上的特征性表现是出现产生细胞外基质的肌成纤维细胞。肌成纤维细胞和周细胞都来源于间充质干细胞,在结构和功能上有一定的重叠。有研究发现,来自IPF患者的肺周细胞在体外增殖并分化为肌成纤维细胞,其过渡状态被称为周细胞-肌成纤维细胞转变^[36](pericyte-myofibroblast transition, PMT)。周细胞来源的肌

成纤维细胞通过收缩薄壁组织、释放细胞外基质和合成促纤维化介质促进肺环境的致病性重构^[37]。同时由于激活的周细胞从内皮壁分离并进入间质空间,PMT也会损害内皮细胞的稳定性,使血管容易发生渗漏和损伤。这些研究表明,PMT抑制剂的进一步研究极具临床价值,PMT抑制剂可能成为一种新的治疗方法。

此外,一项研究指出,Notch1/PDGFR-β/ROCK1通路在周细胞增殖及其向肌成纤维细胞分化过程中具有促进作用,可能进一步加剧肺组织纤维化^[38]。该研究报道了Notch1抑制剂通过抑制周细胞增殖和迁移来缓解小鼠肺纤维化的有效性,为特发性肺纤维化提供了一种全新的治疗思路。我国学者谢晗等^[39]的研究同样证实了调控Notch1/PDGF信号通路可抑制周细胞向肌成纤维细胞转化。另一方面,Sava等^[40]的研究再次佐证了肺周细胞会向肌成纤维细胞转化,促进肺纤维化的形成,并首次提出了酪氨酸激酶(tyrosine-kinase, TK)抑制剂-尼达尼布除了对肺肌成纤维细胞起作用外,也可通过对肺周细胞的调控,起到抗纤维化的作用,其主要机制是通过基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的分泌和激活来产生作用。与此同时,Leonard-Duke等^[41]开发了一个多尺度计算模型,模拟内皮细胞和周细胞中的细胞内信号传导、异型细胞间通讯和动态肺微环境,结果同样表明尼达尼布通过影响IPF中内皮细胞-周细胞偶联,可达到抗纤维化的作用。

目前,对于周细胞在肺纤维化中的作用已经得到了广泛认可,其潜在的机制也得到了深度挖

表1 周细胞与IPF关系的研究

研究对象	研究方法	作用靶点	总结	参考文献
人、老鼠	RT-qPCR及天狼星红染色	MyD88	MyD88及其下游效应激酶IRAK4内在地控制周细胞的迁移和向肌成纤维细胞的转化	[36]
人	苏木精-伊红染色及免疫组化检测	TGF-β	在TGF-β信号的作用下,周细胞被激活产生成纤维细胞灶	[37]
老鼠	RT-qPCR、Western blot及免疫组化检测	Notch1	Notch1信号通路可能通过介导周细胞增殖和分化促进疾病进展	[38]
老鼠	Western blot、马松染色及苏木精-伊红染色	Endostatin	Endostatin可通过Notch1/PDGF信号通路抑制周细胞向肌成纤维细胞的转化	[39]
老鼠	RT-qPCR及马松染色	Tyrosine kinase	在血管平滑肌细胞和成纤维细胞中观察到周细胞能够通过MMPs的产生进行退行性组织重塑	[40]

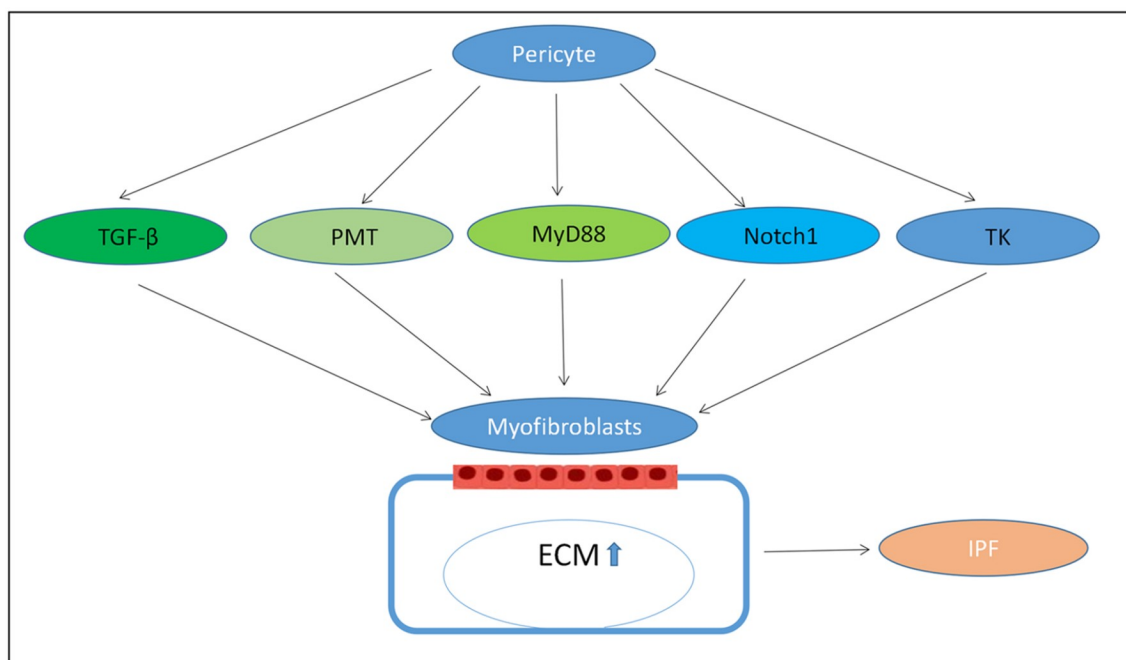


图1 周细胞在IPF中的作用

掘,我们总结了目前几种主要的作用通路(图1),来阐明已发现的周细胞在IPF发生发展过程中的重要作用,以及未来可能潜在的治疗靶点,以期为广大IPF患者的治疗带来更多的助益。

4 结论与展望

源于众多学者对周细胞的浓厚兴趣和不断探索,我们对周细胞的了解初窥门径。周细胞不仅对血管的形成和功能至关重要,还参与炎症修复和纤维化,在特发性肺纤维化中发挥多种作用。随着研究的深入,通过调节周细胞信号通路,可抑制内皮细胞向肌成纤维细胞转化,进一步防止炎症的继发性纤维化过程。人们也开始对PMT抑制剂、Notch1抑制剂、MMPs以及TK抑制剂有了新的认识。

但由于周细胞缺乏特异性标志物,且周细胞在不同病理状态下的差异性较大,难以识别和分离周细胞,故在实验方法中改进分离、鉴定肺周细胞的方法对深入的周细胞研究至关重要。同时,未来的研究需要阐明内皮-周细胞之间的不同信号机制是如何作用到肺损伤和修复环境下的生理或病理反应中的。

新征程,新希望。目前临床上IPF的治疗困境

亟待新的突破,继续深入探索肺周细胞生物学特性,可能会成为未来治疗IPF的新靶点,为IPF患者带来新的曙光。

参考文献

- [1] Fernandez IE, Eickelberg O. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*, 2012, 380(9842): 680-688
- [2] Attwell D, Mishra A, Hall CN, et al. What is a pericyte? *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(2): 451-455
- [3] Evdokiou A, Kanisicak O, Gierck S, et al. Characterization of burn eschar pericytes. *J Clin Med*, 2020, 9(2): 606
- [4] Wilson CL, Stephenson SE, Higuero JP, et al. Characterization of human PDGFR- β -positive pericytes from IPF and non-IPF lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315(6): L991-L1002
- [5] Imhof BA, Ballet R, Hammel P, et al. Olfactomedin-like 3 promotes PDGF-dependent pericyte proliferation and migration during embryonic blood vessel formation. *FASEB J*, 2020, 34(11): 15559-15576
- [6] Chen J, Luo Y, Huang H, et al. CD146 is essential for PDGFR β -induced pericyte recruitment. *Protein Cell*, 2018, 9(8): 743-747
- [7] Crouch EE, Liu C, Silva-Vargas V, et al. Regional and stage-specific effects of prospectively purified vascular cells on the adult V-SVZ neural stem cell lineage. *J Neurosci*, 2015, 35(11): 4528-4539

- [8] Yuan K, Agarwal S, Chakraborty A, et al. Lung pericytes in pulmonary vascular physiology and pathophysiology. *Compr Physiol*, 2021, 11(3): 2227-2247
- [9] Cossutta M, Darche M, Carpentier G, et al. Weibel-palade bodies orchestrate pericytes during angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(9): 1843-1858
- [10] Ausems CRM, Raaijmakers RHL, van den Broek WJAA, et al. Intrinsic myogenic potential of skeletal muscle-derived pericytes from patients with myotonic dystrophy type 1. *Mol Ther-Methods Clin Dev*, 2019, 15: 120-132
- [11] Suo L, Liu C, Zhang QY, et al. METTL3-mediated N⁶-methyladenosine modification governs pericyte dysfunction during diabetes-induced retinal vascular complication. *Theranostics*, 2022, 12(1): 277-289
- [12] Nakagomi T, Kubo S, Nakano-Doi A, et al. Brain vascular pericytes following ischemia have multipotential stem cell activity to differentiate into neural and vascular lineage cells. *Stem Cells*, 2015, 33(6): 1962-1974
- [13] Sims DE. The pericyte—a review. *Tissue Cell*, 1986, 18(2): 153-174
- [14] Weibel ER. On pericytes, particularly their existence on lung capillaries. *Microvascular Res*, 1974, 8(2): 218-235
- [15] Hirunpattarasilp C, Barkaway A, Davis H, et al. Hyperoxia evokes pericyte-mediated capillary constriction. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42(11): 2032-2047
- [16] Kato K, Diéguez-Hurtado R, Park DY, et al. Pulmonary pericytes regulate lung morphogenesis. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2448
- [17] Schultz N, Byman E, Fex M, et al. Amylin alters human brain pericyte viability and NG2 expression. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(4): 1470-1482
- [18] Dabravolski SA, Andreeva ER, Eremin II, et al. The role of pericytes in regulation of innate and adaptive immunity. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 600
- [19] Gaskill CF, Carrier EJ, Kropski JA, et al. Disruption of lineage specification in adult pulmonary mesenchymal progenitor cells promotes microvascular dysfunction. *J Clin Invest*, 2017, 127(6): 2262-2276
- [20] Klein D. Lung multipotent stem cells of mesenchymal nature: cellular basis, clinical relevance, and implications for stem cell therapy. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35(3): 204-216
- [21] Li P, Wu Y, Goodwin AJ, et al. Generation of a new immortalized human lung pericyte cell line: a promising tool for human lung pericyte studies. *Lab Invest*, 2021, 101(5): 625-635
- [22] Huang H. Pericyte-endothelial interactions in the retinal microvasculature. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7413
- [23] Zhang Y, Cedervall J, Hamidi A, et al. Platelet-specific PDGFB ablation impairs tumor vessel integrity and promotes metastasis. *Cancer Res*, 2020, 80(16): 3345-3358
- [24] Orlich MM, Diéguez-Hurtado R, Muehlfriedel R, et al. Mural cell SRF controls pericyte migration, vessel patterning and blood flow. *Circ Res*, 2022, 131(4): 308-327
- [25] Talotta R, Atzeni F, Ditto MC, et al. Certainties and uncertainties concerning the contribution of pericytes to the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*, 2018, 3(1): 14-20
- [26] Lim JH, Yook JM, Oh SH, et al. Paricalcitol improves hypoxia-induced and TGF- β 1-induced injury in kidney pericytes. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9751
- [27] Jiang H, Qi L, Wang F, et al. Decreased semaphorin 3A expression is associated with a poor prognosis in patients with epithelial ovarian carcinoma. *Int J Mol Med*, 2015, 35(5): 1374-1380
- [28] Kerr BA, West XZ, Kim YW, et al. Stability and function of adult vasculature is sustained by Akt/Jagged1 signaling axis in endothelium. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 10960
- [29] Kelly NJ, Chan SY. Pulmonary arterial hypertension: emerging principles of precision medicine across basic science to clinical practice. *Rev Cardiovasc Med*, 2022, 23(11): 378
- [30] Gallardo-Vara E, Ntokou A, Dave JM, et al. Vascular pathobiology of pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*, 2023, 42(5): 544-552
- [31] Yuan K, Shamskhou EA, Orcholski ME, et al. Loss of endothelium-derived Wnt5a is associated with reduced pericyte recruitment and small vessel loss in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2019, 139(14): 1710-1724
- [32] Crnkovic S, Valzano F, Fließer E, et al. Single-cell transcriptomics reveals skewed cellular communication and phenotypic shift in pulmonary artery remodeling. *JCI Insight*, 2022, 7(20): e153471
- [33] Rayner SG, Hung CF, Liles WC, et al. Lung pericytes as mediators of inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2023
- [34] Chung KJ, Legaki AI, Papadopoulos G, et al. Analysis of the role of stellate cell VCAM-1 in NASH models in mice. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4813
- [35] Luppi F, Kalluri M, Faverio P, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management. *Respir Res*, 2021, 22(1): 109
- [36] Leaf IA, Nakagawa S, Johnson BG, et al. Pericyte MyD88 and IRAK4 control inflammatory and fibrotic responses to tissue injury. *J Clin Invest*, 2017, 127(1): 321-334

- [37] Yamaguchi M, Hirai S, Tanaka Y, et al. Pericyte-myofibroblast transition in the human lung. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 528(2): 269-275
- [38] Wang YC, Chen Q, Luo JM, et al. Notch1 promotes the pericyte-myofibroblast transition in idiopathic pulmonary fibrosis through the PDGFR/ROCK1 signal pathway. *Exp Mol Med*, 2019, 51(3): 1-11
- [39] 谢晗, 陈琼, 王懿春. 内皮抑素通过Notch1/血小板源生长因子信号通路对小鼠肺纤维化的抑制作用. *中华危重症医学杂志*, 2019, 12(6): 361-366
- [40] Sava P, Ramanathan A, Dobronyi A, et al. Human pericytes adopt myofibroblast properties in the micro-environment of the IPF lung. *JCI Insight*, 2017, 2(24): e96352
- [41] Leonard-Duke J, Hung C, Sharma A, et al. Multi-scale computational model of endothelial cell-pericyte coupling in idiopathic pulmonary fibrosis. *FASEB J*, 2022, 36(S1): 6252