血管内皮细胞与健康和疾病关系专题（一）

·综 述·

血管内皮细胞在血管生命周期中的演变

郑 刚，王雄关，李 欣
（泰达国际心血管病医院互联网医院，天津 300457）

摘要：血管内皮细胞功能障碍是导致死亡的主要原因。尽管内皮细胞作为单细胞层存在于所有器官中，通常被认为是一种惰性细胞群，但血管内皮作为一个整体应被视为一个高度动态和相互作用的系统性弥散器官。该文综述血管内皮细胞在血管生成、血管新生、静息状态维持及血管老化整个血管系统生命周期中的特征，为加深对血管内皮与疾病关系的认识提供理论依据。

关键词：血管；内皮细胞；生命周期；演变
中图分类号：R54 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)07-0637-004
引用：郑刚, 王雄关, 李欣. 血管内皮细胞在血管生命周期中的演变[J]. 世界临床药物, 2025, 46(7): 637-640. DOI：10.13683/j.wph.2025.07.001

The evolution of endothelial cells in the life cycle of blood vessels

ZHENG Gang, WANG Xiongguan, LI Xin
(*Internet Hospital, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China*)

Abstract: The dysfunction of blood-vessel-lining endothelial cells is a major cause of mortality. Although endothelial cells, being present in all organs as a single-cell layer, are often conceived as a rather inert cell population, the vascular endothelium as a whole should be considered a highly dynamic and interactive systemically disseminated organ. This article reviewed the characteristics of endothelial cells in the entire life cycle of the vascular system, including angiogenesis, angiogenesis, maintenance of resting state, and vascular aging, providing a theoretical basis for deepening the understanding of the relationship between endothelial cells and diseases.

Key words: blood vessel; endothelial cell; life cycle; evolution

在工业化国家中，心血管疾病导致的死亡约占总死亡人数的 1/3[1]。尽管人们已经认识到心脏疾病对人类健康的威胁，但血管异常对致命性疾病的实际影响并未得到公众的广泛认知。事实上，心脏缺血并非心脏疾病，而是一种导致心脏损伤的血管疾病；同样，缺血性脑卒中（stroke）是一种导致脑部损伤的血管系统疾病。血管在几乎所有危及生命的重大慢性疾病中均具有至关重要的作用。例如，肿瘤生长及转移均高度依赖于肿瘤与血管之间的相互作用[2—3]。炎症反应是多种疾病及生理性衰老过程中的关键机制，而血管内皮细胞则在此过程中发挥核心协调作用[4]。研究[5—6]表明，内皮细胞功能障碍与动脉粥样硬化的发生及新型冠状病毒感染（corona virus disease 2019）后的全身炎症等密切相关。本文就血管内皮细胞在血管生成、血管新生、静息状态维持及血管老化整个血管系统生命周期中的特征作综述，为加深对血管内皮与疾病关系的认识提供理论依据。

收稿日期：2024-11-25
作者简介：郑刚，教授，研究方向：心力衰竭及高血压的诊断和治疗。

1 血管生成

血管内皮细胞是血管生成的主要效应细胞，通过增殖、迁移及管腔形成等生物学行为介导新生血管的形成。血管生成始于胚胎发育早期，表现为血管母细胞从中胚层干细胞及祖细胞原位分化，然后进一步分化为内皮细胞，形成原始毛细血管丛。内皮细胞还具有其他分化潜能，可转化为造血细胞及骨髓间质细胞，进一步参与机体组织修复[7—9]。不过血管生成在成年个体中较少出现，主要通过旁分泌作用促进血管修复[10]。

2 血管新生

血管新生与血管生成有所不同，其是指已有的血管通过内皮细胞增殖、迁移及重塑，形成新血管的过程[11]。血管新生包括芽状及非芽状两种类型，其中非芽状新生通过血管分裂扩大血管网络，芽状新生则主要受血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）信号调控，在缺氧区域形成新芽[12]。近期有研究[13]揭示一种依赖于 Wnt7a/b 信号及基质金属蛋白酶 25 蛋白的脑特异性血管新生机制，内皮尖端在细胞此机制中起关键作用。

此外，还有其他多种信号通路参与血管新生。Notch/Delta 信号在发芽过程中保持血管完整性；Ephrins/Ephs、Slits/Robos、Semaphorins/Plexins 及 Netrins/UNC5 等分子参与协调血管网络形成及动静脉分化；血小板源生长因子（platelet derived growth factor，PDGF）/PDGF 受体及血管生成素 /Tie 家族则可促进血管成熟。

目前已知血管新生与多种疾病有关，故其可能成为相关疾病的治疗靶点。LI 等[14]研究发现，主动脉内皮细胞增殖极其缓慢，而 Hippo/VEGF 受体 2 通路可调节大血管内皮细胞增殖，或能成为主动脉及血管相关疾病治疗靶点。此外，抗血管生成已成为恶性肿瘤标准治疗的一部分[2,11]；多种眼内注射抗血管生成药物也已被批准用于年龄相关性黄斑变性（age-related macular degeneration）及糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy）的治疗[15]。

3 静息状态维持

血管生成完成后，内皮细胞会进入静息状态，而这一静息状态需要通过特定机制来维持，包括周细胞募集以及 PDGF/PDGF 受体信号、血管生成素 /Tie 家族信号转导等[16]。磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B 通路亦是静息状态重要调控信号之一。

周细胞的足突穿透细胞基底膜与内皮细胞接触，通过释放转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β 诱导内皮细胞进入静息状态，表现为对 VEGF 的低反应性。这一机制提示 VEGF/VEGF 受体抑制剂或能针对肿瘤等病理状态导致的周细胞异常增多发挥治疗作用。血管生成素（angiopoietin，Angpt）2 对内皮细胞静息状态具有动态调节作用。在静息状态下，内皮细胞低表达 Angpt2；在炎症或缺氧刺激下，内皮细胞会快速上调 Angpt2，破坏周细胞与内皮细胞的接触，使内皮细胞恢复对 VEGF 等促血管因子的敏感性。可见 Angpt2 既可拮抗血管生成素 /Tie 家族信号促周细胞脱落，也能与整合素协同激活内皮细胞。Angpt2 失调则可能导致血管病变。此外，ETS 家族转录因子 ERG 及 Fli1 对维持内皮细胞的存活及功能具有重要作用。两者能调控血管发育、屏障完整性，并可抗血栓形成，其若缺失会导致内皮去分化、血管渗漏、炎症及血栓形成，进而导致血管病变[17]。靶向 Angpt2 及 ERG、Fli1 可能有利于维持内皮细胞稳态，从而对糖尿病视网膜病变及肿瘤血管异常等血管相关疾病发挥治疗作用。

近年来，随着高分辨率转录组分析被广泛应用，对内皮细胞静息状态维持机制有了更深入的认识。芳香烃受体（aryl hydrocarbon receptor，AHR）已被确定为血管内皮静息状态的调节因子。AHR 可充当膳食代谢物的内皮细胞传感器，维持肠道内皮细胞的静息状态及血管正常化。动物试验[18]表明，成

年小鼠内皮 AHR 缺乏会导致炎症反应失调、促炎因子释放，以及增殖途径异常激活，打破血管稳态，引发病理性血管增生，从而导致炎症性肠病的发生。AHR 在肺内皮细胞中也具有较高活性，能防止流感引起的肺血管渗漏 [19]。提示 AHR 及其配体可能通过靶向内皮细胞对炎症性肠病及肺部感染发挥治疗作用。

TGF-β 活化激酶（TGF-β activated kinase，TAK）1 是维持内皮细胞稳态的另一调节因子，其可在肿瘤坏死因子 -α 所致的炎症环境中保持血管的完整性。特异性敲除小鼠 TAK1 会导致内皮细胞凋亡，使血管受损，进而导致肠道及肝脏出血，小鼠死亡 [20]。靶向 TAK1 或能为相关疾病的治疗提供新思路。近来，辛伐他汀（simvastatin）被发现具有内皮细胞保护作用，且该作用与其调脂作用无关 [21]，具体是否通过调节内皮细胞稳态来实现还需进一步研究明确。

4 血管老化

多种疾病已明确与血管老化有关。大血管老化会导致动脉硬化、血管僵硬度增加，引起年龄依赖性高血压（hypertension）。但既往研究 [22] 主要集中在大血管老化，微血管老化机制长期被忽视。近年来，微血管老化机制以及大血管与微血管衰老的共性及差异越来越受到关注。多项研究 [22—23] 均表明，多个器官均存在微血管稀疏，表现为随年龄增长毛细血管密度下降，导致组织灌注不足。VEGF 信号在血管老化中可能发挥关键作用。动物试验 [24] 表明，老年小鼠体内可溶性 VEGF 受体 1 水平升高，捕获 VEGF，导致 VEGF 信号衰减，进而抑制其促血管生成作用。在老年人中亦可观察到类似现象 [25]。虽然机体会通过上调 VEGF 及 Angpt2 补偿信号缺失，但效果有限。低剂量全身 VEGF 过表达疗法虽能通过改善微血管稀疏来改善衰老相关肌肉减少、骨质疏松等多器官的代谢，并具有抗炎、减少年龄相关自发性肿瘤发生的作用 [24]，但目前仅限于动物试验，尚未能转化为临床应用，今后还需进一步开展相关临床研究。

近年来，对衰老内皮细胞的分子特征及功能特性的分析越来越多。可溶性 VEGF 受体 1、Angpt2、p16、p21、糖蛋白非转移性黑色素瘤蛋白 B、血管细胞黏附分子 -1、纤溶酶原激活物抑制物 -1、β- 半乳糖苷酶及衰老相关分泌表型等均是内皮细胞抗衰老的关键靶点 [26—27]。

5 结语

血管内皮细胞在血管生成、血管新生、静息状态维持及血管老化整个血管生命周期中均具有重要作用。心脏缺血、脑卒中及肿瘤等多种疾病已被证实与血管密切相关。通过靶向内皮细胞调控信号，如 VEGF、Notch/Delta、PDGF/PDGF 受体及血管生成素 /Tie 等，或能为相关疾病的预防及治疗提供新靶点。但目前相关研究主要还处于动物试验阶段，今后应开展更多研究，以促进其临床转化。

参考文献：

[1] VADUGANATHAN M, MENSAH GA, TURCO JV, *et al*. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(25): 2361-2371.

[2] DE PALMA M, HANAHAN D. Milestones in tumor vascularization and its therapeutic targeting[J]. Nat Cancer, 2024, 5(6): 827-843.

[3] PREUSS SF, GRIESHOBER D, AUGUSTIN HG. Systemic reprogramming of endothelial cell signaling in metastasis and cachexia[J]. Physiology (Bethesda), 2023, 38(4): 189-202.

[4] FRANCESCHI C, GARAGNANI P, PARINI P, *et al*. Inflammaging: A new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(10): 576-590.

[5] CHEN PY, QIN LF, LI GX, *et al*. Endothelial TGF-β signalling drives vascular inflammation and atherosclerosis[J]. Nat Metab, 2019, 1(9): 912-926.

[6] BONAVENTURA A, VECCHIE A, DAGNA L, *et al*. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19[J]. Nat Rev Immunol,

2021, 21(5): 319-329.

[7] SCARFO R, RANDOLPH LN, ABOU ALEZZ M, *et al*. CD32 captures committed haemogenic endothelial cells during human embryonic development[J]. Nat Cell Biol, 2024, 26(5): 719-730.

[8] GHERS JJ, BALDISSERA G, HINTZEN J, *et al*. Haematopoietic stem and progenitor cell heterogeneity is inherited from the embryonic endothelium[J]. Nat Cell Biol, 2023, 25(8): 1135-1145.

[9] KENSWIL KJG, PISTERZI P, SANCHEZ-DUFFHUES G, *et al*. Endothelium-derived stromal cells contribute to hematopoietic bone marrow niche formation[J]. Cell Stem Cell, 2021, 28(4): 653-670.

[10] SINGHAL M, LIU XT, INVERSO D, *et al*. Endothelial cell fitness dictates the source of regenerating liver vasculature[J]. J Exp Med, 2018, 215(10): 2497-2508.

[11] EELEN G, TREPS L, LI XR, *et al*. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis updated[J]. Circ Res, 2020, 127(2): 310-329.

[12] APTE RS, CHEN DS, FERRARA N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development[J]. Cell, 2019, 176(6): 1248-1264.

[13] SCHEVENELS G, CABOCHETTE P, AMERICA M, *et al*. A brain-specific angiogenic mechanism enabled by tip cell specialization[J]. Nature, 2024, 628(8009): 863-871.

[14] LI Y, LIU ZX, HAN XM, *et al*. Dynamics of endothelial cell generation and turnover in arteries during homeostasis and diseases[J]. Circulation, 2024, 149(2): 135-154.

[15] KOH GY, AUGUSTIN HG, CAMPOCHIARO PA. Viewpoints: Dual-blocking antibody against VEGF-A and angiopoietin-2 for treating vascular diseases of the eye[J]. Trends Mol Med, 2022, 28(5): 347-349.

[16] RICARD N, BAILLY S, GUIGNABERT C, *et al*. The quiescent endothelium: signalling pathways regulating organ-specific endothelial normalcy[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(8): 565-580.

[17] GOMEZ-SALINERO JM, ITKIN T, HOUGHTON S, *et al*. Cooperative ETS transcription factors enforce adult endothelial cell fate and cardiovascular homeostasis[J]. Nat Cardio Vasc Res, 2022, 1: 882-899.

[18] WIGGINS BG, WANG YF, BURKE A, *et al*. Endothelial sensing of AHR ligands regulates intestinal homeostasis[J]. Nature, 2023, 621(7980): 821-829.

[19] MAJOR J, CROTTA S, FINSTERBUSCH K, *et al*. Endothelial AHR activity prevents lung barrier disruption in viral infection[J]. Nature, 2023, 621(7980): 813-820.

[20] NAITO H, IBA T, WAKABAYASHI T, *et al*. TAK1 prevents endothelial apoptosis and maintains vascular integrity[J]. Dev Cell, 2019, 48(2): 151-166.

[21] LIU C, SHEN MC, TAN WLW, *et al*. Statins improve endothelial function via suppression of epigenetic-driven EndMT[J]. Nat CardioVasc Res, 2023, 2(5): 467-485.

[22] UNGVARI Z, TARANTINI S, SOROND F, *et al*. Mechanisms of vascular aging, a geroscience perspective: JACC focus seminar[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(8): 931-941.

[23] CHEN JY, SIVAN U, TAN SL, *et al*. High-resolution 3D imaging uncovers organ-specific vascular control of tissue aging[J]. Sci Adv, 2021, 7(6): eabd7819.

[24] GRUNEWALD M, KUMAR S, SHARIFE H, *et al*. Counteracting age-related VEGF signaling insufficiency promotes healthy aging and extends life span[J]. Science, 2021, 373(6554): eabc8479.

[25] LEHALLIER B, GATE D, SCHAUM N, *et al*. Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan[J]. Nat Med, 2019, 25(12): 1843-1850.

[26] ABDELLATIF M, RAINER PP, SEDEJ S, *et al*. Hallmarks of cardiovascular ageing[J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(11): 754-777.

[27] DOBNER S, TOTH F, DE ROOIJ LPMH. A high-resolution view of the heterogeneous aging endothelium[J]. Angiogenesis, 2024, 27(2): 129-145.

（编辑：王 佳）