血管内皮细胞与健康和疾病关系专题（二）

·综 述·

血管内皮细胞在健康与疾病中的转化研究

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多种慢性疾病的核心环节，与机体健康状态息息相关。该文从再生医学、预防医学及预防或逆转血管老化等角度出发，系统探讨血管内皮细胞的转化研究进展，旨在整合血管研究的多学科视角，深化对血管内皮细胞在维持器官功能、系统健康及促进健康衰老中核心作用的理解，为相关疾病的防治提供新思路。

关键词：血管；内皮细胞；转化研究
中图分类号：R54 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2025）10-0999-005
引用：郑刚, 王雄关, 李欣. 血管内皮细胞在健康与疾病中的转化研究[J]. 世界临床药物, 2025, 46（10）: 999-1003. DOI：10.13683/j.wph.2025.10.001

Translational research on vascular endothelial cells in health and disease

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

Abstract: Vascular endothelial cell dysfunction is a core component of various chronic diseases and is closely related to the health status of the body. This article systematically explored the translational research on vascular endothelial cells from the perspectives of regenerative medicine, preventive medicine, and preventing or reversing vascular aging. It aimed to integrate multidisciplinary perspectives on vascular research, deepen the understanding of the central role of vascular endothelium cells in maintaining organ function, systemic health, and promoting healthy aging, and provide new ideas for the prevention and treatment of related diseases.

Key words: blood vessel; endothelial cell; translational research

血管在几乎所有危及生命的重大慢性疾病中均有重要作用。例如，肿瘤的生长及转移依赖于肿瘤与血管的相互作用[1—2]。作为多种疾病的核心环节，血管内皮细胞介导炎症反应，协调白细胞的募集及迁移[3]，并在衰老过程中发挥重要作用[4]。在动脉粥样硬化（atherosclerosis）中，内皮细胞炎症及功能障碍是发病的始动环节。内皮细胞位于体循环的内表面，易于接受治疗干预，故已成为血管生成、炎症及血压调节等药物研发领域的核心靶点。但与肝细胞、心肌细胞等实质细胞不同，内皮细胞难以被病毒载体选择性靶向，这一度限制了该领域的发展。近年来，随着对内皮细胞特异性标志物的研究取得突破，基于内皮细胞的载体研究取得实质性进展[5—6]。本文从再生医学、预防医学以及预防或逆转血管老化等角度出发，综述血管内皮细胞的转化研究进展，以期为肿瘤及心血管疾病等相关疾病的防治提供新思路。

1 再生医学

组织生长高度依赖于功能性血管网络，这是再生医学领域亟需解决的难题。此外，微血管工程的

收稿日期：2024-10-25
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。

实现还面临生物学、材料科学、工程科学及临床医学等多学科的复杂挑战。用于移植的细胞群应优先选择自体细胞，以规避免疫排斥反应，这通常需利用分化的干细胞作为细胞来源[7]。此外，移植细胞还需具备器官特异性功能。例如有学者成功将人类诱导多能干细胞分化的细胞整合至小鼠肝血管系统，展示了其潜在的器官型特征[8]。除干细胞分化外，对成熟内皮细胞进行重编程是另一颇具应用前景的方法。研究[9]表明，ETS 转录因子家族成员 ETS 变体转录因子 2 可作为“先锋因子”使细胞释放染色质，并调节内皮细胞发育。通过短暂激活 ETS 变体转录因子 2，成熟内皮细胞可被重置为高适应性的血管生成状态，形成结构可塑且允许血液灌注的血管网络[10]。因此，从患者自体细胞中获取此类重编程内皮细胞，已成为构建功能性血管的关键环节。

间充质基质细胞的共移植有助于内皮细胞的体内移植，其机制为间充质基质细胞通过隧道纳米管将线粒体转移至内皮细胞，通过增强细胞生物能量，驱动其在缺血组织中形成功能性血管[11]。另一可行移植策略则为移植能与内源性内皮细胞池结合的微组织或类器官。例如，在骨工程中，可将人骨髓间充质干细胞的成骨构建体植入明胶水凝胶；若在移植前用血管内皮生长因子对该结构进行修饰，可吸引内源性内皮细胞，实现血管化。在此过程中，精准控制血管内皮生长因子剂量对维持血管生成与成骨之间的平衡至关重要[12]。

构建能在移植后与宿主血管系统相连的复杂血管化组织是再生医学的重要研究方向。三维生物打印是实现此目标的一项前沿技术。该技术将细胞嵌入生物墨水，并通过颗粒材料支撑进行打印。凝胶化后的打印结构经体外培养，可成熟为功能性的类天然组织。这一“打印后培养”策略能为结构提供机械支撑，从而增强组织的长期稳定性[13]。基于此，研究人员通过整合毫米级血管支架与三维生物打印的血管化组织，并利用分层组装技术，成功在体外构建完整的工程化血管结构。动物试验[14]表明，该工程结构可通过显微外科手术与大鼠股动脉成功吻合，并对植入组织实现持久灌注。

尽管目前再生医学相关学科已取得较大进展，但完全血管化的组织移植物的临床应用仍面临诸多挑战，今后仍需开展更多研究，以促进其临床转化。

2 预防医学

血管内皮凭借其巨大的表面积，能将单细胞水平的微弱转录组信号，在系统层面放大到可在循环蛋白质组中检测到的程度。这一特性为预防医学提供了转化应用视角。具体而言，对转移前生态位内皮细胞进行转录组分析显示，转化生长因子 -β 通路修饰因子富含亮氨酸 α2 糖蛋白（leucine-rich α2-glycoprotein，LRG）1，是一种源自活化内皮细胞并可指导转移的分泌因子。动物试验[15]表明，微小原发性肿瘤即可诱导 LRG1 在全身内皮细胞中普遍上调，并释放其蛋白至循环系统。表明肿瘤能利用血管内皮的巨大表面积作为信号放大器，系统性地重编程全身内皮，从而在血液中产生可检测的蛋白质信号。这一“内皮信号放大”机制或能为涉及血管激活的疾病的早期诊断及预防提供新的生物标志物及干预靶点。

鉴于此，将全身血管内皮作为生物标志物以早期识别血管功能障碍成为可能。可将可穿戴终端与临床生化分析结合应用[16]，利用微创采样技术动态监测血液内皮分泌情况，以发掘更易于测量且具特异性的生物标志物。例如，N- 血管生成素样蛋白 4（N-angiopoietin-related protein 4，nANGPTL4），其能抑制肿瘤转移及血管生成。研究[17]显示，循环高 nANGPTL4 水平与黑色素瘤（melanoma）患者更好的预后相关；值得关注的是，nANGPTL4 水平仅上升 10%，生存曲线即可出现显著分离[17]。提示血管相关参数具有作为系统性健康指标在预防医学中应用的潜力。今后的研究方向不仅局限于监测，

还应开发预防性治疗措施，如激活 Tie2 受体以促进血管静止，从而改善血管健康情况 [18]。

3 预防或逆转血管老化

在小鼠和人体组织中均可观察到，血管密度随年龄增长而下降，且存在明显器官特异性差异，提示内皮细胞可能对年龄较为敏感 [19]。有学者通过构建小鼠模型对衰老谱系进行追踪发现，p16Ink4a 是衰老过程中典型的生物标志物，其表达水平升高主要存在于肝窦内的血管内皮细胞中，其次是巨噬细胞和脂肪细胞。清除这些衰老细胞会破坏血 - 组织屏障，进而引发肝脏及血管周围组织纤维化；值得注意的是，衰老的内皮细胞并未被新生细胞替换，这一现象在哈金森 - 吉尔福德早衰综合征（Hutchinson-Gilford progeria syndrome，HGPS）模型中得到印证 [20]，且其衰老与过早发生心脑血管疾病及相关死亡有关。通过慢病毒过表达端粒酶信使 RNA 能改善 HGPS 模型小鼠内皮细胞衰老，从而增加一氧化氮及乙酰化低密度脂蛋白摄取，进而促进血管生成并降低炎症指标 [21]。

血管内皮屏障功能是糖尿病（diabetes）多种并发症的重要特征，其中包括糖尿病黄斑水肿（diabetic macular edema，DME）。以内皮细胞为靶点的局部给药疗法或是理想治疗方案。研究 [22] 表明，玻璃体内注射 B 细胞淋巴瘤 -XL 蛋白抑制剂能减轻视网膜血管渗漏，保视网膜功能。这些临床前发现为今后临床研究的开展奠定了基础。

在机体衰老过程中，内皮细胞会发生显著的转录和表型变化，例如调节固有免疫和氧化应激反应通路，并呈现促炎表型。这一衰老相关表型被认为至少部分受循环系统中的可溶性因子调控。研究 [23] 表明，将年轻小鼠的血浆输注至老年小鼠，能使其毛细血管的转录组向更年轻状态逆转，提示衰老状态可被外源信号部分逆转。在分子层面，老年小鼠海马区脑内皮细胞表现出炎症相关的转录特征，其中血管细胞黏附分子（vascular cell adhesion molecule，VCAM）-1 的表达显著上调，同时血浆中可溶性 VCAM-1 水平也相应升高；通过基因敲除或抗体中和 VCAM-1，能有效改善衰老相关的神经炎症，并逆转认知功能衰退 [24]。除炎症通路外，内皮细胞代谢网络失调也是血管衰老的核心环节。研究 [25] 表明，内皮细胞内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide，NAD）- 硫化氢信号通路功能完整性丧失是驱动衰老的可逆性因素；补充 NAD 前体烟酰胺单核苷酸可改善老年小鼠的血流灌注及运动耐力，其机制在于烟酰胺单核苷酸通过提升 NAD 水平激活沉寂信息调节因子 1，从而增加毛细血管密度。此外，运动或外源性增加硫化氢可增强上述效应，提示代谢及生活方式干预在延缓血管衰老中可能是有协同作用。

内皮细胞衰老对不同器官的功能维持均有重要影响。在心脏中，衰老的内皮细胞表现出神经调节基因的表达失调，进而引发神经元功能变化以及心室神经密度减低，最终导致年龄相关的心脏功能紊乱 [26]。在骨髓中，衰老的内皮细胞对造血干细胞和祖细胞正常功能的支持能力逐渐减弱，促使上述细胞获得衰老相关表型。值得注意的是，肿瘤相关内皮细胞对衰老表现出特殊敏感性。研究 [27] 表明，联合使用 MEK 抑制剂及细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂能诱导胰腺癌模型小鼠衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype，SASP），肿瘤内皮细胞会优先受到影响，并转化为促血管生成状态，这一变化可改善药物输送效率，并促进 $CD8^+$ T 细胞在肿瘤内聚集。该研究结果提示，以肿瘤内皮细胞为靶点或可提升化疗及免疫治疗的敏感性。

在肾脏及肺部，衰老内皮细胞也表现出特定的功能改变 [28]。在肾脏中，内皮细胞选择性失活血浆纤溶酶原激活物抑制剂（plasminogen activator inhibitor，PAI）-1，可保护老年小鼠的肾小球及足细胞免受损伤；此外，人肾小球中 PAI-1 表达水平可

预测老年供体的移植肾脏预后不良，而尿液 PAI-1 水平与年龄相关慢性肾脏疾病密切相关[29]。在肺部，内皮细胞中 ERG 信号通路功能失调会引发肺血管衰老及纤维化，提示内皮细胞或也可作为相关疾病的治疗靶点[30]。

4 结语

血管内皮细胞在组织修复、机体衰老及疾病预警等方面发挥核心调控作用。在再生医学领域，功能性血管的构建依赖于内皮细胞的重编程及精确调控；在预防医学领域，作为体内信号的放大器，活化的内皮细胞可释放 LRG1 及 nANGPTL4 等循环因子，为早期疾病预防提供新型标志物和干预靶点；在衰老进程中，内皮细胞呈现代谢失调及促炎表型，可通过补充 NAD 前体以及中和 VCAM-1 等策略逆转其功能障碍。以内皮细胞为靶点可为再生医学、预防医学及血管老化领域提供更多转化可能。为充分挖掘血管内皮细胞的转化潜力，需进一步加强研究，并促进血管生物学各分支领域的学科交叉、整合。这将有助于更系统地阐明血管内皮细胞在调控器官功能中的多重作用。

参考文献：

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

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

[3] POBER JS, SESSA WC. Inflammation and the blood microvascular system[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014, 7(1): a016345.

[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] BOZOGLU T, LEE S, ZIEGLER T, *et al*. Endothelial retargeting of AAV9 *in vivo*[J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(7): e2103867.

[6] KROLAK T, CHAN KY, KAPLAN L, *et al*. A high-efficiency AAV for endothelial cell transduction throughout the central nervous system[J]. Nat Cardiovasc Res, 2022, 1(4): 389-400.

[7] SONG HG, RUMMA RT, OZAKI CK, *et al*. Vascular tissue engineering: progress, challenges, and clinical promise[J]. Cell Stem Cell, 2018, 22(3): 340-354.

[8] GAGE BK, LIU JC, INNES BT, *et al*. Generation of functional liver sinusoidal endothelial cells from human pluripotent stem-cell-derived venous angioblasts[J]. Cell Stem Cell, 2020, 27(2): 254-269.

[9] GONG W, DAS S, SIERRA-PAGAN JE, *et al*. ETV2 functions as a pioneer factor to regulate and reprogram the endothelial lineage[J]. Nat Cell Biol, 2022, 24(5): 672-684.

[10] PALIKUQI B, NGUYEN DT, LI G, *et al*. Adaptable haemodynamic endothelial cells for organogenesis and tumorigenesis[J]. Nature, 2020, 585(7825): 426-432.

[11] LIN RZ, IM GB, LUO AC, *et al*. Mitochondrial transfer mediates endothelial cell engraftment through mitophagy[J]. Nature, 2024, 629(801): 660-668.

[12] GROSSO A, LUNGER A, BURGER MG, *et al*. VEGF dose controls the coupling of angiogenesis and osteogenesis in engineered bone[J]. NPJ Regen Med, 2023, 8(1): 15.

[13] MACHOUR M, HEN N, GOLDFRACHT I, *et al*. Print-and-grow within a novel support material for 3D bioprinting and post-printing tissue growth[J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(34): e2200882.

[14] SZKLANNY AA, MACHOUR M, REDENSKI I, *et al*. 3D bioprinting of engineered tissue flaps with hierarchical vessel networks (VesselNet) for direct host-to-implant perfusion[J]. Adv Mater, 2021, 33(42): e2102661.

[15] SINGHAL M, GENGENBACHER N, ABDUL PARI AA, *et al*. Temporal multi-omics identifies LRG1 as a vascular niche instructor of metastasis[J]. Sci Transl Med, 2021, 13(609): eabe6805.

[16] CHEN C, DING S, WANG J. Digital health for aging populations[J]. Nat Med, 2023, 29(7): 1623-1630.

[17] HUBERS C, ABDUL PARI AA, Grieshober D, *et al*. Primary tumor-derived systemic nANGPTL4 inhibits metastasis[J]. J Exp Med, 2023, 220(1): e20202595.

[18] HAN S, LEE SJ, KIM KE, *et al*. Amelioration of sepsis by TIE2 activationinduced vascular protection[J]. Sci Transl

Med, 2016, 8(335): 335ra55.

[19] CHEN J, 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.

[20] GROSSE L, WAGNER N, EMELYANOV A, *et al*. Defined $p16^{high}$ senescent cell types sre indispensable for mouse healthspan[J]. Cell Metab, 2020, 32(1): 87-99.

[21] MOJIRI A, WALTHER BK, JIANG C, *et al*. Telomerase therapy reverses vascular senescence and extends lifespan in progeria mice[J]. Eur Heart J, 2021, 42(42): 4352-4369.

[22] CRESPO-GARCIA S, FOURNIER F, DIAZ-MARIN R, *et al*. Therapeutic targeting of cellular senescence in diabetic macular edema: preclinical and phase 1 trial results[J]. Nat Med, 2024, 30(2): 443-454.

[23] CHEN MB, YANG AC, YOUSEF H, *et al*. Brain endothelial cells are exquisite sensors of age-related circulatory cues[J]. Cell Rep, 2020, 30(13): 4418-4432.

[24] YOUSEF H, CZUPALLA CJ, LEE D, *et al*. Aged blood impairs hippocampal neural precursor activity and activates microglia via brain endothelial cell VCAM1[J]. Nat Med, 2019, 25(6): 988-1000.

[25] DAS A, HUANG GX, BONKOWSKI MS, *et al*. Impairment of an endothelial NAD^{+}-H_2S signaling network is a reversible cause of vascular aging[J]. Cell, 2018, 173(1): 74-89.

[26] WAGNER JUG, TOMBOR LS, MALACARNE PF, *et al*. Aging impairs the neurovascular interface in the heart[J]. Science, 2023, 381(6660): 897-906.

[27] RUSCETTI M, MORRIS JP, MEZZADRA R, *et al*. Senescence-induced vascular remodeling creates therapeutic vulnerabilities in pancreas cancer[J]. Cell, 2020, 181(2): 424-441.

[28] WIELAND E, RODRIGUEZ-VITA J, LIEBLER SS, *et al*. Endothelial Notch1 activity facilitates metastasis[J]. Cancer Cell, 2017, 31(3): 355-367.

[29] COHEN C, LE GOFF O, SOYSOUVANH F, *et al*. Glomerular endothelial cell senescence drives age-related kidney disease through PAI-1[J]. EMBO Mol Med, 2021, 13(11): e14146.

[30] CAPORARELLO N, LEE J, PHAM TX, *et al*. Dysfunctional ERG signaling drives pulmonary vascular aging and persistent fibrosis[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 4170.

（编辑：王　佳）