

Nature Genetics | 遗传示踪结合条件敲除技术揭示 肝脏血管新起源

2016年3月29日，国际学术期刊《Nature Genetics》在线发表了中国科学院上海生命科学研究院营养科学研究所周斌研究组的最新研究成果“Genetic lineage tracing identifies endocardial origin of liver vasculature”。该研究利用遗传示踪技术并结合组织特异性基因敲除技术，发现了部分肝脏血管在胚胎发育期起源于心脏中的心内膜细胞，并揭示VEGFA/VEGFR2信号通路参与调控肝脏血管的生成和肝脏的器官生长，为血管细胞谱系的建立与发育调控研究提供了新的视角和思路。

2016年3月29日，国际学术期刊《Nature Genetics》在线发表了中国科学院上海生命科学研究院营养科学研究所周斌研究组的最新研究成果“Genetic lineage tracing identifies endocardial origin of liver vasculature”。该研究利用遗传示踪技术并结合组织特异性基因敲除技术，发现了部分肝脏血管在胚胎发育期起源于心脏中的心内膜细胞，并揭示VEGFA/VEGFR2信号通路参与调控肝脏血管的生成和肝脏的器官生长，为血管细胞谱系的建立与发育调控研究提供了新的视角和思路。

肝脏血管对于肝脏正常功能的维持以及损伤后肝脏的再生具有重要作用。肝脏发育过程中，血管不仅可以为肝脏提供氧气和营养，还可以为肝脏的发生发育以及造血干细胞的发育提供微环境。理解发育过程中肝脏血管的起源及形成机制可以为治疗肝脏疾病中的血管再生以及肝脏再生提供新的策略及思路。

研究人员利用能够特异性标记心脏心内膜的多种工具小鼠开展谱系示踪实验，发现胚胎发育早期的心内膜细胞可以迁移至肝芽部位，形成包绕肝芽的原始血管丛，这些血管丛对于肝脏的发生发育具有重要的调控作用。随着肝脏的进一步发育，原始血管丛逐渐发育成熟并贡献为成体肝脏中的血管，包括中央静脉，静脉窦，门静脉和肝动脉。有意思的是，这些心内膜来源的血管内皮细胞还可以进一步转分化为部分淋巴管内皮细胞。研究人员还发现在肝脏部分切除后的肝脏再生过程中，心内膜来源的血管内皮细胞也参与了血管再生。已有研究发现静脉窦也是心脏冠状动脉的起源，而在本研究中，周斌组首次提出肝脏血管和心脏冠状血管存在共同的起源——静脉窦心内膜。

VEGF/VEGFR信号通路可以调控血管内皮细胞的增殖、迁移、存活和通透性等，对于血管新生具有重要作用。VEGFR家族包含3种亚型，即VEGFR1 (Flt1)，VEGFR2 (KDR/Flk1) 和VEGFR3 (Flt4)，其中VEGFR2主要分布在血管内皮细胞中。VEGF对于血管的调控作用主要是通过结合和激活VEGFR2来实现的。该研究通过RNA原位杂交实验发现，在肝芽发生发育的过程中肝细胞高表达VEGFA。利用免疫荧光染色实验发现，心内膜细胞高表达VEGFR2。由此推测，肝细胞和心内膜细胞之间可能通过VEGF/VEGFR2信号通路存在互作。为探究VEGFA/VEGFR2信号通路在肝脏血管起源中所发挥的作用机制，研究人员利用组织特异性Cre在心内膜细胞中敲除VEGFR2基因，发现肝脏中心内膜来源的血管数量显著减少，肝脏发育出现异常，突变体的肝脏大小只有正常组的四分之一左右。因此，VEGFA/VEGFR2信号通路可能通过调控心内膜来源的肝脏血管的形成来调控肝脏的发生与发育。

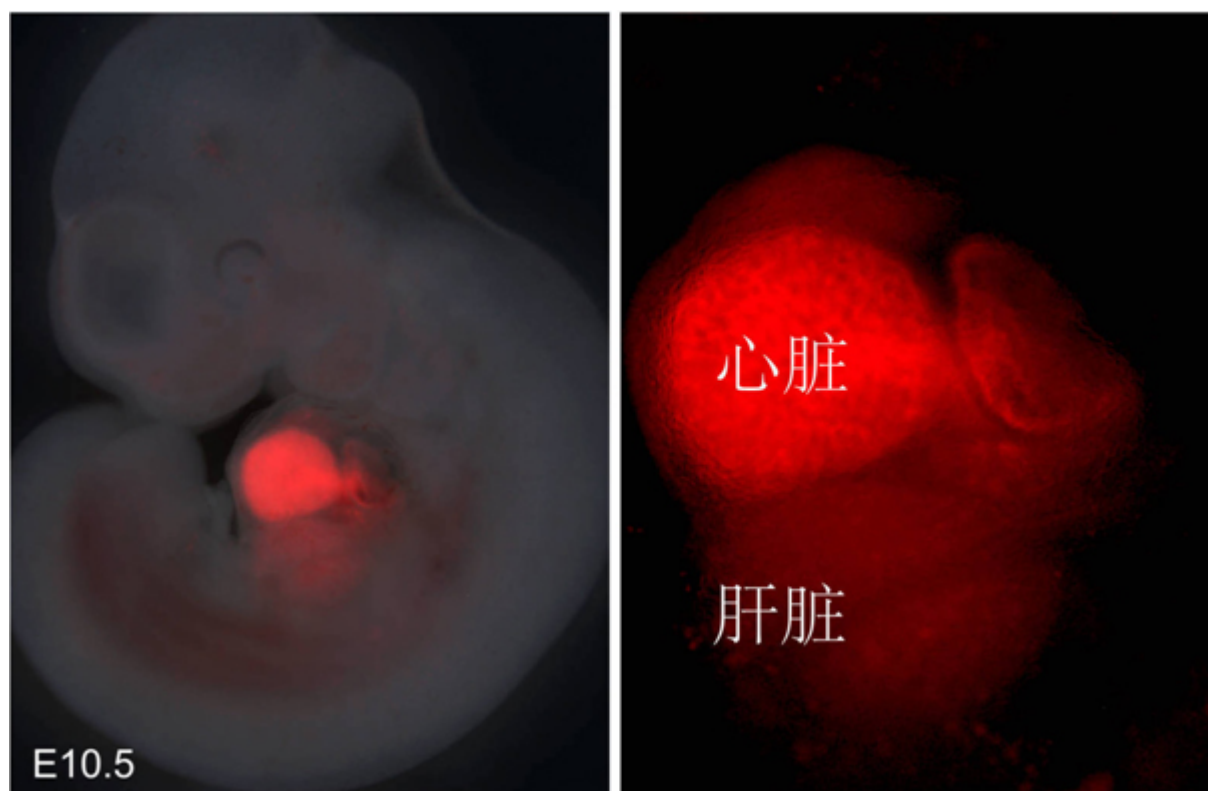


图1. E10.5胚胎大体标本，红色标记是心内膜，在心脏和肝脏中可以检测到心内膜来源的细胞。

[全文下载](#)