

# Cell Stem Cell | 南模生物助力发现血管平滑肌干细胞参与血管修复再生

2019年12月26日，中国科学院生物化学与细胞生物学研究所周斌研究组、高栋研究组以及浙江大学张力研究组合作在 Cell Stem Cell 在线发表了题为 Arterial Sca1+ vascular stem cells generate de novo smooth muscle for artery repair and regeneration 的研究成果。

现代社会心血管疾病的患病率和死亡率一直为各类疾病之首，以动脉粥样硬化为代表的血管性疾病严重危害着人类生命健康。

血管平滑肌细胞是构成血管壁组织及维持血管张力的主要细胞成分，其结构和功能的改变会影响血管的基本功能，是引起多种心血管疾病的病理学基础。因此，对血管平滑肌细胞的深入研究将为血管疾病的预防和靶向治疗提供重要的理论基础。

据相关报道，Sca1<sup>+</sup>细胞在特定的血管疾病模型如动脉粥样硬化斑块中可以转分化成平滑肌细胞，但缺乏体内直接实验证据。同时，相关报道阐明在股动脉损伤中，增殖的平滑肌细胞主要来源于血管定居的平滑肌细胞。因此，成体哺乳动物体内是否存在Sca1<sup>+</sup>血管平滑肌干细胞以及它在血管损伤重塑中的作用有待进一步研究验证。

2019年12月26日，中国科学院生物化学与细胞生物学研究所周斌研究组、高栋研究组以及浙江大学张力研究组合作在 Cell Stem Cell 在线发表了题为 *Arterial Sca1<sup>+</sup> vascular stem cells generate de novo smooth muscle for artery repair and regeneration* 的研究成果。

Cell Stem Cell  
Article

CellPress

## Arterial Sca1<sup>+</sup> Vascular Stem Cells Generate De Novo Smooth Muscle for Artery Repair and Regeneration

Juan Tang,<sup>1,12</sup> Haixiao Wang,<sup>1,12</sup> Xiuzhen Huang,<sup>1,12</sup> Fei Li,<sup>1,12</sup> Huan Zhu,<sup>1</sup> Yan Li,<sup>1</sup> Lingjuan He,<sup>1</sup> Hui Zhang,<sup>2</sup> Wenjuan Pu,<sup>1</sup> Kuo Liu,<sup>1,2</sup> Huan Zhao,<sup>1</sup> Jacob Fog Bentzon,<sup>3,4</sup> Ying Yu,<sup>5</sup> Yong Ji,<sup>6,7</sup> Yu Nie,<sup>8</sup> Xueying Tian,<sup>9</sup> Li Zhang,<sup>10,\*</sup> Dong Gao,<sup>1,11,\*</sup> and Bin Zhou<sup>1,2,9,11,13,\*</sup>

该研究利用谱系示踪系统发现成体血管外侧基质层中的Sca1<sup>+</sup>细胞在血管严重损伤的情况下，可以转分化血管平滑肌细胞。进一步利用双同源重组系统，证明是Sca1+PDGFRa+细胞具有转分化潜能，同时阐明YAP基因在转分化中起到了重要的作用，为血管损伤重塑研究提供了新的研究方向及理论基础。

研究中所用小鼠模型：Sca1-CreER;PDGFRa-DreER;R26-RSR-LSL-tdTomato;PDGFRb-LSL-Dre等由南

模生物提供。

在本项研究中，研究人员首先将获得的小鼠股动脉细胞利用10x genomic进行单细胞转录组测序，分析发现Sca1主要表达在血管的内皮细胞，血管外基质细胞、脂肪细胞等。

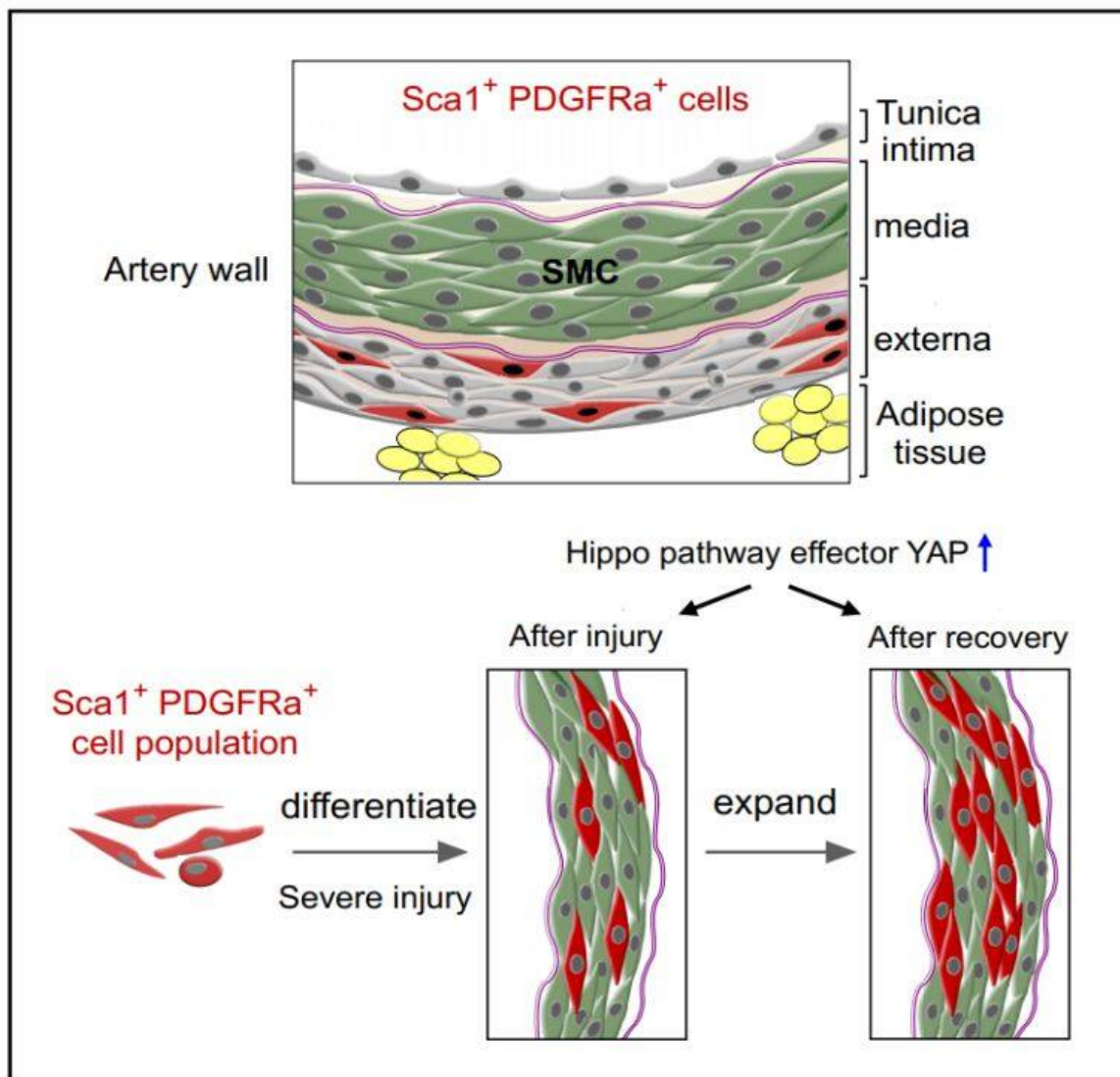
利用Sca1-CreER谱系示踪系统，通过免疫荧光染色和流式分析同样发现在股动脉中，Sca1主要标记血管中的部分内皮细胞，血管外侧的PDGFRa和PDGFRb基质细胞以及少量的脂肪细胞，不标记血管平滑肌细胞。正常的成体稳态情况下，Sca1<sup>+</sup>细胞不会转分化为平滑肌细胞。

为了研究血管疾病模型下Sca1<sup>+</sup>细胞分化为平滑肌细胞的潜能，研究人员构建了股动脉导丝拉伤模型，利用Sca1-CreER谱系示踪系统发现在这种损伤情况下Sca1<sup>+</sup>细胞也不能转分化为平滑肌细胞。

接着，研究人员构建了血管损伤再吻合模型，该种模型可以引起血管平滑肌的大面积死亡，从而导致股动脉发生严重损伤。在股动脉发生严重损伤模型中，利用Sca1-CreER谱系示踪系统在损伤后5周可以检测到Sca1<sup>+</sup>细胞转分化为成熟的（SMA<sup>+</sup>SM22<sup>+</sup>SM-MHC<sup>+</sup>CNN1<sup>+</sup>）平滑肌细胞。

由于血管中的Sca1标记了多种细胞，为了研究哪一亚型的Sca1<sup>+</sup>细胞可以转分化为平滑肌细胞，科研人员利用Cdh5-CreER, Fabp4-Cre以及CD45-Dre示踪小鼠，发现在股动脉严重损伤情况下内皮细胞，脂肪细胞以及炎症细胞并不能转分化为平滑肌细胞。

由于Sca1<sup>+</sup>的基质细胞主要包括PDGFRa<sup>+</sup>和PDGFRb<sup>+</sup>两群，因此构建了Sca1-CreER;PDGFRa-DreER;R26-RSR-LSL-tdTomato 和Sca1-CreER;PDGFRb-LSL-Dre;R26-RSR-tdTomato双同源重组系统分别谱系示踪这两群细胞，实验发现严重血管损伤模型中是Sca1+PDGFRa<sup>+</sup>细胞可以转分化为平滑肌细胞。收集12-24周的严重血管损伤样本，发现Sca1+血管干细胞转分化而来的平滑肌干细胞具有更强的增殖能力。最后，利用DTR系统去除Sca1<sup>+</sup>细胞或者敲除Sca1<sup>+</sup>细胞内的YAP都会减少分化的平滑肌细胞。



位于血管外膜的Sca1<sup>+</sup>PDGFRa<sup>+</sup>细胞在动脉严重损伤后分化为平滑肌细胞，并大量增殖，参与血管修复与再生。

该研究揭示了Sca1<sup>+</sup>血管干细胞在血管稳态和疾病状态下转分化为平滑肌的潜能，明确了Sca1<sup>+</sup>血管平滑肌在血管损伤重塑中的作用，为相关血管疾病的病理药理学研究与潜在临床治疗靶点提供了重要的理论基础。

据悉，该项工作在中国科学院周斌研究员、高栋研究员以及浙江大学张力教授共同指导下，由周斌组副研究员唐娟，博士生王海潇，研究助理黄秀珍和高栋组李飞博士等共同完成，并得到暨南大学田雪莹教授、中国医学科学院聂宇教授、南京医科大学季勇教授以及天津医科大学余鹰教授等的大力支持。