



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.005

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.005>

· 综述与讲座 ·

# 血管内皮细胞在器官纤维化发病机制中作用的研究进展

李霄鹤 赵晨静 李莲 宁文

**[摘要]** 纤维化是一种以细胞外基质异常沉积为主要特征的病理过程,可发生于多种器官。纤维化持续进展可损伤组织的结构和功能,导致器官衰竭,严重威胁人类健康和生命。目前关于纤维化的发病机制并未完全阐明,虽然活化的成纤维细胞被认为是纤维化的主要效应细胞,但血管内皮细胞在纤维化过程中也发挥关键调控作用。为了更全面地了解纤维化的发病机制,本文针对血管内皮细胞在纤维化疾病中的最新研究进展进行综述,详细介绍血管内皮细胞通过内皮-间充质转分化、驱动炎症反应、分泌外泌体、参与调控毛细血管稀疏和血管衰老等方面促进纤维化的作用机制,为进一步促进有效治疗药物的研发提供理论支持。

**[关键词]** 血管内皮细胞; 纤维化; 发病机制

**[中图分类号]** R563

**[文献标识码]** A

器官纤维化是由多种急慢性病变引起的器官内纤维结缔组织增多和实质细胞减少的病理性变化,是多种慢性疾病的共同病理特征。纤维化持续进展可导致器官结构破坏和功能减退,实质脏器纤维化(如肝脏、肺脏、肾脏、皮肤、心脏等)导致的器官功能衰竭是患者致残、死亡的主要原因,死亡人数约占全球死亡总人数的 1/3<sup>[1]</sup>。器官纤维化的发病机制尚未完全阐明,近年来的研究表明,组织修复过程中肌成纤维细胞过度增殖、胶原等胞外基质大量合成沉积是纤维化形成的生物学基础<sup>[2]</sup>。多种类型细胞参与器官纤维化发病过程,虽然肌成纤维细胞被认为是纤维化的效应细胞,但血管内皮细胞对纤维化发生发展的贡献也越来越得到关注<sup>[3]</sup>。已有研究表明,血管内皮细胞可通过多种机制促进器官纤维化的发生发展,包括直接作用(如通过内皮-间充质转分化充当肌成纤维细胞来源)或通过间接作用(如驱动炎症反应、分泌外泌体、参与调控毛细血管稀疏和血管衰老等)。本文主要对血管内皮细胞参与调控器官纤维化进展的不同作用机制进行综述。

## 一、血管内皮细胞简介

人体的脉管系统是由心血管系和淋巴系组成的一

系列密闭、分布于全身的管道系统,负责提供养分和氧气并清除全身的废弃代谢物,在维持组织稳态方面起着至关重要的作用。血管内皮细胞也称为内皮细胞,通常指衬于心、血管和淋巴管内表面的单层扁平上皮,形成血管的内壁并参与血液循环<sup>[4]</sup>。在健康状态下,内皮细胞通常处于静止状态,而当机体存在缺血或组织损伤时,内皮细胞可大量活化增殖并促进血管生成,同时活化的内皮细胞还可协助驱动炎症反应<sup>[5]</sup>。

## 二、血管内皮细胞对器官纤维化的直接作用

在器官纤维化进程中,肌成纤维细胞是组织重塑和纤维化的主要效应细胞之一,在组织损伤期间,肌成纤维细胞数量增加,在修复和重建过程中产生大量胶原蛋白和其他细胞外基质成分。肌成纤维细胞的来源主要是原位静止成纤维细胞的分化,同时也不排除少量其他类型细胞的转分化,如内皮细胞向间充质细胞的表型转变(EndoMT)<sup>[6]</sup>。在 EndoMT 这一转分化的过程中,内皮细胞脱离原有组织的内皮层并迁移到实质,失去内皮细胞特有的极性、形态和标记物,同时获得间充质细胞样的表征并表达间充质细胞标记物<sup>[7]</sup>。

尽管已有诸多 EndoMT 在纤维化中的作用机制研究,但 EndoMT 对纤维化过程中肌成纤维细胞群的贡献仍广受争议。这是因为迄今为止仍未有广泛认可的 EndoMT 特异性标记物和标记手段。EndoMT 的体外研究通常是利用转化生长因子(TGF)- $\beta$  处理不同来源的内皮细胞,在有外界化学或物理刺激的情况下

基金项目:国家重点研发计划资助项目(2021YFC2500704);国家自然科学基金重点项目(82030001);国家自然科学基金青年项目(82000073)

作者单位:300071 天津,南开大学生命科学学院 药学院

通讯作者:宁文, E-mail:ningwen108@nankai.edu.cn

利用蛋白质免疫印迹法(Western blot)评估内皮细胞与间充质/成纤维细胞特异性标记物表达情况。在体水平的研究主要通过免疫染色方法检测内皮和(或)间充质标记物的共定位。以上检测手段的准确度依赖于内皮和间充质标记物的特异程度及荧光显微镜的扫描精度<sup>[8]</sup>。

在体内研究中判定 EndoMT 存在的最有效方法是谱系追踪,即使用内皮特异性 Cre-LoxP 谱系追踪小鼠,在内皮特异性基因的空间和(或)时间控制下激活 Cre 重组酶用于驱动报告蛋白的表达,可标记所有内皮来源的细胞<sup>[9]</sup>,但该方法也存在一定局限性,即所选内皮细胞标记物的特异性。在心脏纤维化中,Zeisberg 等<sup>[10]</sup>使用 Tie1 Cre-LoxP 内皮谱系追踪系统追踪内皮起源细胞,并使用成纤维细胞特异性蛋白 1(FSP1)作为成纤维细胞标记物,该研究证明心脏纤维化中 EndoMT 来源的肌成纤维细胞占心脏肌成纤维细胞总数的 27%~35%。然而,这种组成型 Tie1-Cre 也可标记源自胚胎心内膜 EndoMT 的间充质细胞,同时,巨噬细胞和内皮细胞也可表达成纤维细胞标记物 FSP1<sup>[11]</sup>,因此在该研究中,并非所有源自 Tie1<sup>+</sup>细胞的 FSP1<sup>+</sup>细胞都是成纤维细胞,也可能是 FSP1<sup>+</sup>内皮细胞。在另一项研究中,Moore-Morris 等<sup>[12]</sup>使用多个 Cre 小鼠品系和心脏成纤维细胞特异性 Col1a1-GFP 标记来追踪小鼠压力超负荷模型中心脏成纤维细胞的起源,发现促纤维化的心脏成纤维细胞均来自心外膜和间质的常驻成纤维细胞,而并非来自 EndoMT。在肾纤维化中,Zeisberg 等<sup>[13]</sup>使用谱系追踪发现 EndoMT 来源的肌成纤维细胞比例为 30%~50%,而 LeBleu 等<sup>[14]</sup>的谱系追踪研究结果表明该比例为 10%。在肺纤维化中,Hashimoto 等<sup>[15]</sup>发现博来霉素诱导的肺纤维化小鼠模型中 EndoMT 来源的肌成纤维细胞比例约为 16%。

总而言之,上述研究引发了关于 EndoMT 对纤维化真正贡献的争议,已有研究显示,EndoMT 来源的肌成纤维细胞对总肌成纤维细胞群的贡献比例并不高<sup>[10,12-15]</sup>,因此针对该类表型转变的深入研究可能并不具备较高的科学意义。

### 三、血管内皮细胞对器官纤维化的间接作用

#### 1. 内皮细胞活化

健康机体中的血管内皮细胞在正常状态下通常处于静止/非活化状态,并在调控血流、调节血管壁通透性方面发挥重要作用<sup>[16]</sup>。在纤维化状态下,非活化内皮细胞可维持血管稳态,并可通过调控细胞外信号调节激酶 1 和 2(ERK1/2)、转录因子 Nanog 等发挥抗纤维化作用<sup>[17-18]</sup>。内皮细胞活化的概念最早于上世纪

60 年代由 Willms-Kretschmer 等<sup>[19]</sup>提出,经过研究的深入,Hunt 等<sup>[20]</sup>提出了更全面的定义,即内皮细胞的活化是细胞对环境刺激发生的细胞表型和功能的变化,包括 5 个核心特征,即血管完整性降低、白细胞粘附分子表达上调、细胞因子分泌增加、人类白细胞抗原表达增加及凝血功能增强。活化的内皮细胞通常起到促纤维化作用,以下分别从 5 个不同角度详细介绍活化的内皮细胞参与促纤维化调控的作用机制。

#### 2. 活化内皮细胞介导的炎症反应与器官纤维化

活化的内皮细胞可驱动和促进炎症反应,间接激活成纤维细胞和促进胞外基质沉积,在器官纤维化的炎症反应中发挥关键作用<sup>[21-24]</sup>。在压力诱导的心脏纤维化模型中,白细胞粘附分子如血管细胞粘附因子-1(VCAM-1)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)可在内皮细胞中被诱导表达,通过调控内皮细胞间隙来促进巨噬细胞募集到受损心脏组织中,进而促进纤维化<sup>[24]</sup>。与此同时,内皮细胞可直接分泌多种细胞因子和趋化因子,如结缔组织生长因子(CTGF)、纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1)、骨桥蛋白(Osteopontin)、纤连蛋白(Fibronectin)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、IL-8、IL-33 等促炎介质招募巨噬细胞等炎症细胞至组织损伤处,从而促进纤维化。MCP-1(又称为 CCL2)是参与内皮细胞促纤维化作用的关键趋化因子,MCP-1 信号通路在内皮细胞中缺失可减少免疫细胞募集和内皮渗漏,进而缓解肺纤维化<sup>[25]</sup>。IL-8(又称为 CXCL8)也可由内皮细胞分泌产生,可介导纤维化过程中的中性粒细胞募集<sup>[26]</sup>,IL-8 受体拮抗剂可显著缓解博来霉素诱导的小鼠肺纤维化<sup>[27]</sup>。

#### 3. 内皮细胞来源的外泌体与器官纤维化

外泌体是由细胞分泌到细胞外空间的直径为 40~100nm 的纳米囊泡,其可与靶细胞的质膜融合,将内容物[如蛋白质、脂质、mRNA、微小 RNA(miRNA,miR)和 DNA 等]释放到靶细胞的细胞质中,是介导细胞间通讯和大分子转运过程中的关键介质<sup>[28-29]</sup>。在器官纤维化过程中,活化的内皮细胞产生的外泌体可包含重要的促纤维化因子<sup>[30-31]</sup>。de Jong 等<sup>[30]</sup>在缺氧损伤后的内皮细胞外泌体中发现赖氨酰氧化酶样 2(LOXL2)高表达,该类外泌体可显著增加胶原蛋白和弹性蛋白的交联,增强纤维化组织的刚度,促进纤维化进展,而将 LOXL2 在内皮细胞中敲除可显著抑制外泌体的促纤维化活性。此外,在活化内皮细胞来源的外泌体中也发现了 I 型胶原蛋白和促纤维化因子结缔组织生长因子(CTGF)的 mRNA<sup>[32]</sup>。

在内皮细胞产生的外泌体中也同时存在具有调控纤维化功能的 miRNAs。Wang 等<sup>[33]</sup>研究发现抗纤维

化介质 miR-107 在肺纤维化患者肺组织及肺血管内皮细胞衍生的外泌体中表达下调, miR-107 在肺血管内皮细胞产生的外泌体中过表达后可通过调控 HIF-1 $\alpha$ /Notch1/PDGR $\beta$ /YAP1/Twist1 信号通路来抑制周细胞的促纤维化表型,进而缓解肺纤维化。

#### 4. 内皮细胞介导的毛细血管稀疏与器官纤维化

毛细血管稀疏广义上被定义为血管密度降低,是引起机体慢性缺血缺氧的重要原因,可在糖尿病<sup>[34]</sup>、心力衰竭<sup>[35]</sup>等疾病中发生。组织纤维化过程也伴随着毛细血管稀疏的发生,但毛细血管稀疏是组织纤维化的触发因素、促成因素还是结果仍存在争议,已有研究发现血管稀疏先于纤维化,特别是在肾损伤模型中<sup>[36-37]</sup>。在肺纤维化过程中也存在血管稀疏现象,纤维化病灶内的血管密度显著减少,血管阻力增加进而导致肺动脉高压(PH),8%~15%的特发性肺纤维化(IPF)患者及高达60%的终末期IPF患者均存在PH,且与死亡率增加呈正相关<sup>[38]</sup>。

血管稀疏的诱导因素存在多种机制,包括内皮细胞凋亡与氧化应激<sup>[39]</sup>、内皮细胞抗体引起微血管损伤<sup>[40]</sup>、循环内皮祖细胞减少及血管生成/抑制因子的失衡<sup>[41]</sup>等。在IPF成纤维细胞病灶中,血管抑制因子[如色素上皮衍生因子(PEDF)]过表达,而血管生成因子[如血管内皮生长因子(VEGF)]在病灶内的表达极少<sup>[42]</sup>。血管生成素(Ang)也是一类血管生长因子,其中Ang-1可与内皮细胞膜上特异性酪氨酸激酶受体Tie2结合,抑制内皮细胞凋亡<sup>[43]</sup>。有研究显示,Ang-1在肾纤维化过程中表达下调,Ang-1缺失可显著降低血管密度,进而促进纤维化标志物表达增加,使肾纤维化程度加重<sup>[44]</sup>。

#### 5. 内皮细胞介导的血管衰老与器官纤维化

目前血管衰老作为抗衰老治疗的潜在靶标被广泛关注。衰老细胞是一类增殖停滞的细胞,可高表达衰老相关标志物(如细胞周期抑制因子p16<sup>INK4A</sup>、p21、p53),并具有炎症性衰老相关分泌表型(SASP),可分泌IL-1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 和TGF- $\beta$ <sup>[45]</sup>。慢性衰老的细胞可促进多种病理进程,包括肺脏和肾脏纤维化<sup>[46]</sup>。衰老人群的內皮细胞亦可表达高水平的p16<sup>INK4A</sup>、p21、p53,且血管功能性降低,血管生成存在缺陷<sup>[47]</sup>。Ramadhiani等<sup>[48]</sup>利用内皮细胞特异性早衰小鼠揭示了内皮细胞衰老可使肺纤维化程度加重,且可通过内皮细胞-SASP促进肺内常驻成纤维细胞向肌成纤维细胞转变,并可加速EndoMT转分化进程,促进纤维化进展。已有研究发现清除慢性衰老的内皮细胞可改善血管功能<sup>[49]</sup>,并具有抗纤维化作用<sup>[50]</sup>。

#### 6. 内皮细胞参与的上皮细胞再生微环境与器官纤

维化

肺脏和肝脏器官在正常情况下都具有再生功能,但纤维化状态下的肺脏/肝脏器官再生能力会受损<sup>[51-52]</sup>。实质干细胞移植到纤维化器官可能会有助于恢复其再生能力,但研究表明干细胞植入后的再生能力受到纤维化微环境的抑制<sup>[53-54]</sup>。纤维化器官中活化的血管内皮细胞和血管周围成纤维细胞参与了纤维化微环境的调控。Cao等<sup>[55]</sup>发现正常损伤修复过程中的血管内皮细胞表达的肝细胞生长因子(HGF)可防止肺脏和肝脏损伤后血管周围成纤维细胞中NADPH氧化酶4(NOX4)的异常激活,从而促进再生过程,表明在纤维化器官中诱导活化血管内皮细胞表达HGF和抑制血管成纤维细胞表达NOX4可促进实质干细胞发挥再生能力。因此,靶向纤维化器官中活化的血管内皮细胞可能使微环境由抑制再生转变为诱导再生,从而促进实质干细胞的定植并发挥其干性修复作用,进而缓解纤维化。

### 三、总结

尽管目前对纤维化的发病机制已有一定程度的认知,但现有治疗方法仍无法满足临床需求,因此更全面地了解纤维化发病机制可促进有效治疗策略的开发。迄今为止,抗纤维化的治疗靶标主要针对促纤维化核心效应细胞(如肌成纤维细胞)及核心调控通路(如TGF- $\beta$ 信号通路)。本文主要总结内皮细胞介导纤维化进展的多个关键机制,包括EndoMT、促炎作用、外泌体、血管稀疏、衰老表型及上皮再生微环境等,以期对纤维化有效治疗手段的研发提供一定的理论基础。

### 参 考 文 献

- [1] Zeisberg M, Kalluri R. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 1. Common and organ-specific mechanisms associated with tissue fibrosis[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2013, 304(3): C216-C225.
- [2] Henderson NC, Rieder F, Wynn TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines[J]. Nature, 2020, 587(7835): 555-566.
- [3] Sun X, Nkennor B, Mastikhina O, et al. Endothelium-mediated contributions to fibrosis[J]. Semin Cell Dev Biol, 2020, 101: 78-86.
- [4] Sturtzel C. Endothelial Cells[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 1003: 71-91.
- [5] Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis[J]. Cell, 2011, 146(6): 873-887.
- [6] Pardali E, Sanchez-Duffhues G, Gomez-Puerto MC, et al. TGF-beta-Induced Endothelial-Mesenchymal Transition in Fibrotic Diseases[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10): 2157.
- [7] Piera-Velazquez S, Mendoza FA, Jimenez SA. Endothelial to Mesenchymal Transition (EndoMT) in the Pathogenesis of Human Fibrotic Diseases[J]. J Clin Med, 2016, 5(4): 45.
- [8] Kovacic JC, Dimmeler S, Harvey RP, et al. Endothelial to Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(2): 190-209.
- [9] Swonger JM, Liu JS, Ivey MJ, et al. Genetic tools for identifying and manipulating fibroblasts in the mouse[J]. Differentiation, 2016, 92(3): 66-83.
- [10] Zeisberg EM, Tarnavski O, Zeisberg M, et al. Endothelial-to-mesenchy-



- mal transition contributes to cardiac fibrosis [J]. *Nat Med*, 2007, 13 (8): 952-961.
- [11] Kong P, Christia P, Saxena A, et al. Lack of specificity of fibroblast-specific protein 1 in cardiac remodeling and fibrosis [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305 (9): H1363-H1372.
  - [12] Moore-Morris T, Guimaraes-Camboa N, Banerjee I, et al. Resident fibroblast lineages mediate pressure overload-induced cardiac fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (7): 2921-2934.
  - [13] Zeisberg EM, Potenta SE, Sugimoto H, et al. Fibroblasts in kidney fibrosis emerge via endothelial-to-mesenchymal transition [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19 (12): 2282-2287.
  - [14] LeBleu VS, Taduri G, O'Connell J, et al. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis [J]. *Nat Med*, 2013, 19 (8): 1047-1053.
  - [15] Hashimoto N, Phan SH, Imaizumi K, et al. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010, 43 (2): 161-172.
  - [16] Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7 (10): 803-815.
  - [17] Ricard N, Scott RP, Booth CJ, et al. Endothelial ERK1/2 signaling maintains integrity of the quiescent endothelium [J]. *J Exp Med*, 2019, 216 (8): 1874-1890.
  - [18] Baruah J, Chaudhuri S, Mastey V, et al. Low-Level Nanog Expression in the Regulation of Quiescent Endothelium [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40 (9): 2244-2264.
  - [19] Willms-Kretschmer K, Flax MH, Cotran RS. The fine structure of the vascular response in hapten-specific delayed hypersensitivity and contact dermatitis [J]. *Lab Invest*, 1967, 17 (3): 334-349.
  - [20] Hunt BJ, Jurd KM. Endothelial cell activation. A central pathophysiological process [J]. *BMJ*, 1998, 316 (7141): 1328-1329.
  - [21] Leach HG, Chrobak I, Han R, et al. Endothelial cells recruit macrophages and contribute to a fibrotic milieu in bleomycin lung injury [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49 (6): 1093-1101.
  - [22] Das A, Sinha M, Datta S, et al. Monocyte and macrophage plasticity in tissue repair and regeneration [J]. *Am J Pathol*, 2015, 185 (10): 2596-2606.
  - [23] Pakshir P, Hinz B. The big five in fibrosis: Macrophages, myofibroblasts, matrix, mechanics, and miscommunication [J]. *Matrix Biol*, 2018, 68-69: 81-93.
  - [24] Kume O, Teshima Y, Abe I, et al. Role of atrial endothelial cells in the development of atrial fibrosis and fibrillation in response to pressure overload [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2017, 27: 18-25.
  - [25] Wiesemann A, Ketteler J, Slama A, et al. Inhibition of Radiation-Induced Ccl2 Signaling Protects Lungs from Vascular Dysfunction and Endothelial Cell Loss [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30 (2): 213-231.
  - [26] Russo RC, Garcia CC, Teixeira MM, et al. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10 (5): 593-619.
  - [27] Russo RC, Guabiraba R, Garcia CC, et al. Role of the chemokine receptor CXCR2 in bleomycin-induced pulmonary inflammation and fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 40 (4): 410-421.
  - [28] Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication [J]. *J Proteomics*, 2010, 73 (10): 1907-1920.
  - [29] Yellon DM, Davidson SM. Exosomes: nanoparticles involved in cardioprotection? [J]. *Circ Res*, 2014, 114 (2): 325-332.
  - [30] de Jong OG, van Balkom BW, Gremmels H, et al. Exosomes from hypoxic endothelial cells have increased collagen crosslinking activity through up-regulation of lysyl oxidase-like 2 [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20 (2): 342-350.
  - [31] Wu X, Gao Y, Xu L, et al. Exosomes from high glucose-treated glomerular endothelial cells trigger the epithelial-mesenchymal transition and dysfunction of podocytes [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 9371.
  - [32] van Balkom BW, Eisele AS, Pegtel DM, et al. Quantitative and qualitative analysis of small RNAs in human endothelial cells and exosomes provides insights into localized RNA processing, degradation and sorting [J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4: 26760.
  - [33] Wang Y, Xie H, Zhang Y, et al. Exosomal miR-107 antagonizes profibrotic phenotypes of pericytes by targeting a pathway involving HIF-1 $\alpha$ /Notch1/PDGFR $\beta$ /YAP1/Twist1 axis in vitro [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320 (2): H520-H534.
  - [34] Chade AR. Renal vascular structure and rarefaction [J]. *Compr Physiol*, 2013, 3 (2): 817-831.
  - [35] Lam CS, Lund LH. Microvascular endothelial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Heart*, 2016, 102 (4): 257-259.
  - [36] Basile DP. Challenges of targeting vascular stability in acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2008, 74 (3): 257-258.
  - [37] Ballermann BJ, Obeidat M. Tipping the balance from angiogenesis to fibrosis in CKD [J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2014, 4 (1): 45-52.
  - [38] Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chest*, 2007, 131 (3): 650-656.
  - [39] Afsar B, Afsar RE, Dagal T, et al. Capillary rarefaction from the kidney point of view [J]. *Clin Kidney J*, 2018, 11 (3): 295-301.
  - [40] Magro CM, Waldman WJ, Knight DA, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis related to endothelial injury and antiendothelial cell antibodies [J]. *Hum Immunol*, 2006, 67 (4-5): 284-297.
  - [41] Chade AR, Zhu XY, Krier JD, et al. Endothelial progenitor cells homing and renal repair in experimental renovascular disease [J]. *Stem Cells*, 2010, 28 (6): 1039-1047.
  - [42] Ebina M, Shimizukawa M, Shibata N, et al. Heterogeneous increase in CD34-positive alveolar capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169 (11): 1203-1208.
  - [43] Chiang WC, Huang YC, Fu TI, et al. Angiotensin II influences ischemic reperfusion renal injury via modulating endothelium survival and regeneration [J]. *Mol Med*, 2019, 25 (1): 5.
  - [44] Loganathan K, Salem Said E, Winterrowd E, et al. Angiotensin-1 deficiency increases renal capillary rarefaction and tubulointerstitial fibrosis in mice [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (1): e0189433.
  - [45] Munoz-Espin D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15 (7): 482-496.
  - [46] Childs BG, Durik M, Baker DJ, et al. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy [J]. *Nat Med*, 2015, 21 (12): 1424-1435.
  - [47] Rossman MJ, Kaplon RE, Hill SD, et al. Endothelial cell senescence with aging in healthy humans: prevention by habitual exercise and relation to vascular endothelial function [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 313 (5): H890-H895.
  - [48] Ramadhani R, Ikeda K, Hirata KI, et al. Endothelial Cell Senescence Exacerbates Pulmonary Fibrosis Potentially Through Accelerated Endothelial to Mesenchymal Transition [J]. *Kobe J Med Sci*, 2021, 67 (3): E84-E91.
  - [49] Roos CM, Zhang B, Palmer AK, et al. Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction in aged or atherosclerotic mice [J]. *Aging Cell*, 2016, 15 (5): 973-977.
  - [50] Hamsanathan S, Alder JK, Sellares J, et al. Cellular Senescence: The Trojan Horse in Chronic Lung Diseases [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 61 (1): 21-30.
  - [51] Ding BS, Cao Z, Lis R, et al. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis [J]. *Nature*, 2014, 505 (7481): 97-102.
  - [52] Kotton DN, Morrisey EE. Lung regeneration: mechanisms, applications and emerging stem cell populations [J]. *Nat Med*, 2014, 20 (8): 822-832.
  - [53] Zaret KS, Grompe M. Generation and regeneration of cells of the liver and pancreas [J]. *Science*, 2008, 322 (5907): 1490-1494.
  - [54] Vaughan AE, Brumwell AN, Xi Y, et al. Lineage-negative progenitors mobilize to regenerate lung epithelium after major injury [J]. *Nature*, 2015, 517 (7536): 621-625.
  - [55] Cao Z, Ye T, Sun Y, et al. Targeting the vascular and perivascular niches as a regenerative therapy for lung and liver fibrosis [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9 (405): eaa18710.

(收稿日期: 2022-08-17)

(本文编辑: 周三凤)