
新研究揭示血管“身份密码”

作者：writer 来源：科学网

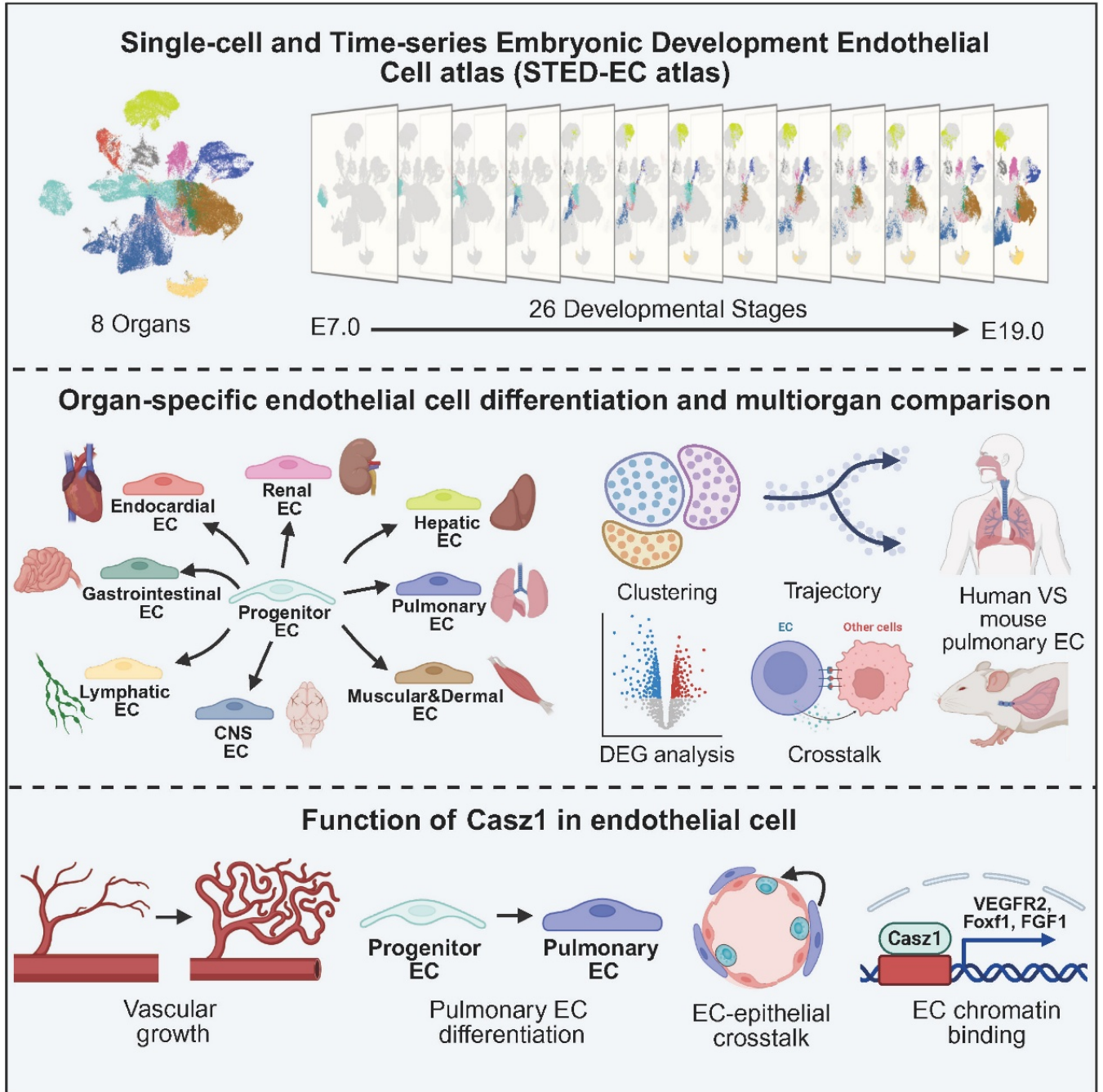
本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/38383.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

新研究揭示血管“身份密码”。血管贯穿脊椎动物身体每一个角落，不仅是血液运输的通道，还在器官再生修复中发挥重要功能。血管内皮细胞直接与血液接触，是组成血管的最基本结构单元。既往研究已深入揭示了动静脉血管内皮分化的机制，但各个器官内血管内皮细胞如何分化并获得器官特异性的过程及其生理意义，一直是困扰科学界的未解之谜。

2月17日，一项发表于《细胞》（Cell）的研究为破解这一谜题提供了关键线索。我国科学家基于时空显微镜技术，成功解析了小鼠胚胎发育全阶段8个核心器官的血管内皮细胞基因表达数据，清晰捕捉到不同器官的血管分化过程，绘制出血管发育的成长地图与百科全书。

该成果构建了涵盖26个发育时间点的内皮细胞发育谱系图，解析了内皮细胞器官特异性谱系构建的时空轨迹和分子特征，为难治性血管疾病的治疗提供了全新思路。论文共同通讯作者、中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员陈奇对《中国科学报》表示。



小鼠胚胎内皮细胞发育时空全景图。研究团队供图，下同

血管内皮差异的未解之谜

人体血管好似四通八达的高速公路网，内皮细胞则是构成这张网络的基石。它们衬于血管内壁，承担着运输营养、氧气和代谢废物，参与免疫防御和器官发育等重要职责。

人体各器官的血管结构具有独特性。例如，脑内皮细胞连接紧密，构成血脑屏障，可抵御大部分病原体；肾小球毛细血管呈有孔结构，允许血液中小分子通过形成原尿，同时阻挡大分子与血细胞；肝脏血管通透性极强，便于大分子物质自由穿梭，以支持肝脏的代谢功能。

然而，这些血管差异的发育形成机制一直未明。为系统解答血管如何获得器官特异性这一根本问

题，在国家重点研发计划、国家自然科学基金等项目支持下，中国科学院广州生物医药与健康研究院联合华南理工大学教授刘阳团队、广州实验室研究员曹尚涛团队和西湖大学教授裴端卿团队，对小鼠胚胎发育进行了全面、高分辨率的解析。

他们选取中枢神经、心脏、肺、肝脏、肾脏、胃肠道等8个关键器官，在从胚胎发育第7天到出生后的26个时间点上，逐一捕获并分析了超过7万个内皮细胞的单细胞基因表达数据。通过整合基因标记、免疫染色、空间转录组学等多种技术，研究团队为每一个内皮细胞贴上精准的时空标签——既标明所属器官，也记录发育阶段。

研究人员对《中国科学报》表示，这项庞大而精细的工作最终汇聚成一部血管内皮细胞的发育百科全书。目前，该图谱已向全球科学界开放 (<http://sted-ec.ccla.ac.cn/>)，研究者可查询不同器官、不同发育阶段内皮细胞的基因表达特征与信号通路活动。

绘制血管发育全景图

记者了解到，该研究的核心发现之一，是为内皮细胞的身份确立绘制了清晰的时间表。过去学界曾普遍认为，血管的器官特异性是在器官发育成熟后才逐渐获得。然而，新研究颠覆了这一传统认知。

数据显示，大多数器官的内皮细胞在胚胎发育的孕中期（对应小鼠胚胎第9至13.5天）便已启动关键的身份定型程序：肺部内皮细胞在胚胎发育第12天左右开始特异性表达与肺功能相关的基因；脑部内皮细胞则在更早的第9.5天开始分化，逐步建立血脑屏障特性。

更令人惊奇的是，这些在胚胎早期确立的器官特异性基因表达谱不会随个体出生而消失，而是被细胞铭记，持续保留至成年乃至终生。这一发现揭示了血管发育的决定性阶段远比我们想象的更早。

图谱清晰展示了各器官内皮细胞独特的基因表达签名。脑部内皮细胞富集构成紧密连接的基因（如Cldn5），以维持屏障功能；肺部内皮细胞高表达与气体交换相关的基因，完美适配呼吸功能；肝脏内皮细胞则富集与代谢和解毒相关的基因网络。这些差异化的分子特征有力证明，血管内皮细胞并非被动填充于器官之间，而是主动融入器官微环境，与周围实质细胞形成功能协同的命运共同体，共同支撑各器官独特的生理功能。

在构建全景图谱基础上，研究团队进一步深入探究其背后的分子调控机制。他们将目光投向肺血管内皮，发现了一个在其中高度富集的基因——Casz1。

据介绍，Casz1编码转录因子，这类蛋白质通常结合在DNA上，负责调控其他基因的开关，是决定细胞身份和命运的关键角色。然而，Casz1在哺乳动物血管内皮发育中的功能此前一直空白。为揭开Casz1的神秘面纱，研究团队设计实验：特异性敲除小鼠内皮细胞中的Casz1基因，使其功能丧失，观察肺血管的变化。

实验结果令人震惊。Casz1缺失给肺血管发育带来毁灭性连锁反应。宏观结构上，小鼠肺部血管生长明显迟缓，血管网络密度和覆盖面积大幅缩减；分子层面，肺内皮细胞仿佛失去身份记忆，无法完成器官特异性分化，其基因表达谱停滞在发育早期阶段，无法启动肺部成熟内皮细胞应有的功能程序。更深远的影响在于，Casz1缺失切断了内皮细胞与周围肺泡上皮细胞之间至关重要的信号对话。

研究人员绘制的核心发现示意图，即表示在胚胎期，各器官的血管已呈现差异化。

为血管疾病治疗开辟新思路

心血管疾病、脑血管疾病等难治性疾病，其本质往往与血管功能失调密切相关。过去，对这些疾病的干预主要聚焦于扩张血管、疏通堵塞等宏观层面。而该研究将视角深入到细胞和分子的微观世界，揭示了血管内皮细胞的多样性和器官特异性。

研究发现，Casz1能直接结合在肺内皮细胞染色质的启动子区域，调控VEGFR2、Foxf1等肺血管生长关键基因以及旁分泌因子FGF1的表达。当Casz1缺失，FGF1等信号释放受阻，导致肺泡上皮细胞增殖和分化异常，进而影响整个肺泡结构的正常发育。

这一系列发现将Casz1推至舞台中央，证明它是肺血管特异性分化的核心调控者。它不仅在血管

内部指导内皮细胞自身的特化和生长，还充当血管与周围组织沟通的桥梁，确保器官的整体协调发育。

这一发现为理解器官特异性血管如何与周围组织协同发育提供了全新的分子视角。陈奇指出，从全景图到关键基因的完整研究路径，该研究不仅是基础科学的重大突破，其潜在应用价值同样值得期待。

未来，若能基于这些发现开发出精准调控特定器官血管内皮细胞发育、分化或再生的方法，就有可能实现对病变血管的精准修复。例如，对于肺部疾病，或许可通过靶向Casz1或其下游信号通路，促进受损肺血管和肺泡的再生修复。

该研究为今后深入解析血管器官特异性特征在各种心脑血管疾病中的潜在作用奠定了坚实基础。它开启了一扇大门，让我们有望在未来依据这张血管发育的成长地图找到修复病变血管的精准靶点，为难治性血管疾病的治疗带来全新希望。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.01.002>

作者：陈奇等 来源：《细胞》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发