

· 综 述 ·

血管旁分泌参与脉络膜新生血管生成的研究进展

牛亚丽 荆羽彤 常天芳 综述 窦国睿 审校

空军军医大学第一附属医院眼科 全军眼科研究所, 西安 710032

通讯作者: 窦国睿, Email: fierywang@126.com

【摘要】 脉络膜新生血管(CNV)是一种常见的眼底新生血管性疾病,常导致不可逆的视力丧失,其发病机制极其复杂,涉及多种细胞及其因子的参与,目前对于 CNV 的治疗尚存在许多不足。我们关注到血管不仅仅只是运输营养和代谢废物的“管道”,还提供可供器官生长发育的旁分泌信号。多种组织特异性血管内皮细胞已被证实一定条件下还可以旁分泌多种细胞因子,作用于周围细胞,参与控制血管生成以及体内稳态平衡。因此,本文综述了血管旁分泌通过细胞外囊泡等多种形式作用于周细胞、视网膜色素上皮细胞、单核巨噬细胞、中性粒细胞以及内皮前体细胞参与脉络膜新生血管的相关研究进展,以期对于 CNV 的治疗提供新的思路。

【关键词】 脉络膜新生血管; 血管旁分泌; 内皮细胞

基金项目: 国家自然科学基金(81970814、82371071); 西京医院学科助推项目(XJZT19ML19)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211016-00564

Research progress in the involvement of angiocrine in choroidal neovascularization*Niu Yali, Jing Yutong, Chang Tianfang, Dou Guorui**Department of Ophthalmology, Eye Institute of Chinese PLA, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China**Corresponding author: Dou Guorui, Email: fierywang@126.com*

【Abstract】 Choroidal neovascularization (CNV) is a common fundus neovascularization disease, which often leads to irreversible vision loss. The pathological mechanisms are extremely complex, involving the participation of a variety of cells and cellular contacts. Currently, there are still many deficiencies in the treatment of CNV. We are concerned that blood vessels are not only a "conduits" for transporting nutrients and metabolic waste, but also providing angiocrine factors for organ growth and development. A variety of tissue-specific vascular endothelial cells have been proved to be able to deliver a variety of cytokines under certain conditions, which act on surrounding cells and participate in the control of angiogenesis and homeostasis. Therefore, this review focuses on the research progress on the involvement of angiocrine in pericytes, retinal pigment epithelial cells, mononuclear macrophages, neutrophils and endothelial precursor cells in CNV through various forms such as extracellular vesicles, in order to provide new ideas for the treatment of CNV.

【Key words】 Choroidal neovascularization; Angiocrine; Endothelial cells

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81970814, 82371071); Xijing Hospital Discipline Boost (XJZT19ML19)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211016-00564

1 内皮细胞在脉络膜新生血管生成中的作用

脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)常见于年龄相关性黄斑变性和病理性近视等疾病。其病理生理机制是 Bruch 膜因变性、老化等发生破裂,脉络膜毛细血管内皮细胞穿过 Bruch 膜进入视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)下方异常生长形成 CNV^[1]。病理状态下的新生血管易渗漏,引起视网膜下出血、脂质沉积和纤维血管增生,

破坏视网膜结构,从而造成中心视力损害,严重者可致盲^[2]。CNV 的发病机制高度复杂,涉及血管内皮细胞、周细胞、RPE 细胞、巨噬细胞、干细胞等多种细胞及多种因子的共同参与^[3-4]。其中血管内皮细胞是血管生长的主要效应细胞,也是新生血管的主要组分,在 CNV 相关研究中备受关注。

新生血管的形成过程是一个极其复杂的多步骤过程,需要内皮细胞行为的严密调控,涉及内皮细胞增殖、迁移和成熟的一系列过程。CNV 的生成过程通常被认为由血管生成驱动,即

新血管来源于相邻的预先存在的毛细血管。静息状态下,内皮细胞呈现典型的鹅卵石状排列在管腔表面,当受到促血管生成信号刺激时,会激活基质金属蛋白酶,引起基底膜和细胞外基质的降解。随后内皮细胞迁移并增殖,形成新血管内腔^[5]。在此期间,组织内聚集了各种细胞因子,而血管生成即是促血管生成因子和抗血管生成因子抗衡的结果。

大量研究数据表明,内皮功能障碍与年龄相关性黄斑变性相关。在 CNV 发生和发展中,有研究发现在 RPE 细胞功能障碍之前,内皮细胞就消失不见,这提示内皮功能障碍可能在 CNV 中发挥重要作用^[6]。近年来,人们认识到内皮不仅是被动输送血液的“管道”,随着细胞培养技术的进步,更多研究开始关注血管内皮细胞所具有的组织特异性功能。

2 组织特异性内皮细胞的血管旁分泌功能

内皮细胞的组织特异性已在多项研究中得到了证实:不同器官之间以及同一器官的不同血管网之间的内皮细胞表现出组织结构和功能的不同。根据其形态可分为连续内皮、不连续的内皮以及有窗孔的内皮。有窗孔的内皮主要存在于需要进行过滤和细胞运输的部位,如外分泌腺和内分泌腺、胃和肠黏膜、脉络膜丛、肾小球等部位。连续内皮常出现在大脑、视网膜、皮肤等部位,形成紧密连接屏障^[7]。另外,与健康组织的内皮细胞(endothelial cells, ECs)相比,来自肿瘤的 ECs 具有窗孔和大的细胞内间隙连接,导致渗透性增加和肿瘤细胞过度生长。此外,由于功能属性不同,血管分泌生长因子、黏附分子和趋化因子等在每个器官的内皮细胞中以独特的组合表达,但大部分内皮细胞会特异性表达一些内皮标志分子如 CD31 和 VE-cadherin 等。

近期研究发现,组织特异性内皮细胞不仅构成被动运输血液的管道,在一定条件下还可以分泌称为血管分泌因子的旁分泌信号,参与机体器官再生以及体内稳态的维持,发挥血管龛作用^[8-9]。例如,单侧肺切除手术切除左侧肺部后,右侧肺毛细血管内皮细胞会被诱导产生血管分泌因子刺激肺泡再生^[10]。在肝脏中,大量研究表明在切除部分肝脏后,残留的肝脏仍能维持正常功能及其结构的完整性,这是因为肝窦内皮细胞可以通过 VEGFR2-Id1 途径释放 Wnt2 和肝细胞生长因子诱导肝血管新生^[11-13]。此外,关于肝纤维化一项研究发现,内皮细胞中 RUNX3 缺乏会诱导肝窦内皮细胞分泌 LRG1, LRG1 通过 TGFBR1-SMAD2/3 信号传导以旁分泌方式激活造血干细胞,促进肝纤维化进展,揭示了一种新型的血管分泌调节因子^[14]。

越来越多的研究证实,组织特异性内皮细胞可以通过分泌细胞因子作用于邻近细胞,来调节器官的动态平衡和修复。同样在眼部组织,一项关于 CNV 发病机制的研究发现,特异性敲除血管内皮细胞中 TGF- β 信号通路,可致视网膜外层结构发育异常,破坏血-视网膜屏障,诱发 CNV^[15]。Benedicto 等^[16]通过分析出生 5 天和 30 天的小鼠脉络膜内皮的转录本发现,与出生 5 天(视网膜尚在发育阶段)相比,显然出生 30 天(视网膜发育成熟)的脉络膜内皮细胞(choroidal endothelial cell, CEC)表达更多细胞外基质相关基因。将 CEC 与 RPE 共培养 2 周后,

发现 EC 条件培养基可以增强 RPE 细胞的屏障功能并降低其细胞旁通透性。这些研究均证实内皮细胞能通过旁分泌因子作用于 RPE,并通过调节 RPE 紧密连接来增强其屏障功能进而影响到血-视网膜外屏障^[16],而血-视网膜外屏障瓦解则会触发 CNV 等疾病^[17]。因此,血管旁分泌可能在介导血管发育、机体/血管稳态维持及新生血管生成中具有重要的作用。多种病理因素如缺氧、炎症及一些外部应激可能刺激或改变内皮细胞的血管旁分泌功能,导致血管新生和机体稳态的破坏^[18]。

3 CNV 发生过程中血管旁分泌作用于多种类型细胞

血管旁分泌是实现细胞间信息交流的主要方式之一。在血管生成反应中,调节细胞间通讯尤为重要。内皮细胞是血管生成中起主要作用的细胞,其与周围细胞所构成的微环境对血管生成和稳定至关重要。因此,了解内皮细胞和周围细胞之间的旁分泌相互作用对于许多疾病如脉络膜新生血管的治疗有重大意义。下文将重点叙述内皮细胞如何通过血管旁分泌作用于周细胞、RPE 细胞、单核巨噬细胞、中性粒细胞以及内皮前体细胞。

3.1 周细胞

毛细血管脉管系统主要由内皮细胞和周细胞组成,周细胞是嵌在毛细血管基底膜和小静脉内的分支细胞,它和内皮细胞共享相同的基底膜。已有研究发现 EC-PC 的旁分泌串扰对于脉管系统的正常发育和成熟是必不可少的^[19]。在血管生成过程中,内皮细胞可以分泌血小板衍生生长因子 B,与周细胞上的血小板衍生生长因子受体 β 结合,从而募集周细胞^[20]。有研究报道,在 CNV 发生过程中周细胞被大量募集到病变血管区,而阻断血小板衍生生长因子受体 β 显著减少了周细胞的募集,减轻了激光诱导的 CNV 和视网膜下纤维化^[21]。此外 EC 旁分泌因子转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 和内皮素 1 等被视为周细胞侵袭的主要直接驱动因素,在毛细血管网络组装过程中也发挥重要作用。

3.2 RPE 细胞

在 RPE-Bruch 膜-脉络膜复合体中,位于视网膜最外层的 RPE,其基底部与脉络膜的 Bruch 膜紧密相连,并与脉络膜内皮细胞相互作用,另一侧与感光细胞紧密相邻,对维持光感受器的完整性及毛细血管的正常结构和功能具有重要作用^[22]。RPE 的紧密连接和细胞极化形态构成血-视网膜外屏障,可防止外界有害物质进入视网膜^[17]。大量研究发现,CEC 和 RPE 之间存在相互作用,RPE 可以通过分泌血管内皮生长因子维持脉络膜毛细血管生长,同样脉络膜血管内皮也可以通过血管旁分泌作用于 RPE,影响其屏障功能^[23]。在体外共培养实验中,将 CEC 或原代人脐静脉内皮细胞与 RPE 非接触式共培养发现,内皮细胞可通过分泌重塑 RPE 基底膜的因子,触发 Rac1 和 RhoA/ROCK 通路,从而调节 RPE 屏障功能,参与血-视网膜外屏障的维持或破坏,后者的破坏会诱发 CNV 的形成,伴随渗出、出血、瘢痕形成等^[16,24]。

3.3 单核巨噬细胞

眼部炎症反应在 CNV 的发生中起重要作用,大量研究发

现先天免疫细胞,尤其是单核巨噬细胞与血管内皮细胞的交互在 CNV 中起重要作用^[25]。单核细胞募集是炎症和血管生成启动的早期步骤,其中 CCL2/MCP-1 在单核细胞募集中起重要作用。研究报道由 CEC 产生和释放的 C-C 基序趋化因子配体 2 (chemokine ligand 2, CCL2) 可通过与巨噬细胞表面的 C-C 基序趋化因子配体 2 受体 CCR2 结合,将巨噬细胞招募至 CNV 损伤部位,增强 CNV^[26]。最近的一项研究发现,集落刺激因子 1 介导的脉络膜血管内皮细胞与巨噬细胞之间的串扰可以促进 CNV 的形成。CSF-1 与其在巨噬细胞上的集落刺激因子受体 1 结合时,可激活下游 PI3K/AKT 信号和细胞外信号调节激酶,诱导巨噬细胞 M2 型极化,促进血管新生^[27]。

3.4 中性粒细胞

中性粒细胞属于白细胞的一种,是构成先天免疫的主要细胞群,属于重要的免疫细胞^[28]。在炎症反应中,内皮细胞与中性粒细胞的相互作用备受关注,受炎症刺激激活的内皮可通过旁分泌的方式募集中性粒细胞完成细胞的免疫反应。Toffoli 等^[29]的研究发现内皮细胞在脂多糖、白细胞介素 1 和肿瘤坏死因子 α 刺激下会产生内皮素,与中性粒细胞表达的受体结合,诱导中性粒细胞活化/脱颗粒。在肝脏缺血/再灌注损伤中,肝内皮细胞表达趋化因子 CXCR1/CXCR2 配体,介导中性粒细胞的浸润^[30]。有研究报道,在 CNV 诱导的第 1 天,即可观察到病变部位的中心粒细胞浸润,作为炎症早期的主要浸润白细胞群,它们可以启动复杂的级联反应,引发完全炎症反应。一旦中性粒细胞被招募,随即引发单核细胞/巨噬细胞的募集。在中性粒细胞耗尽的 CCR2 敲除小鼠中, CNV 面积减小,进一步证实内皮细胞通过旁分泌作用于中性粒细胞,进而参与对 CNV 发生发展的调控^[31]。

3.5 内皮前体细胞

内皮前体细胞又称内皮祖细胞,是骨髓来源的细胞,通过直接融入新形成的血管和旁分泌的方式来促进血管生长^[32]。在缺血缺氧组织中,血管内皮细胞通过分泌细胞因子招募内皮祖细胞,促进血管生成和组织重塑^[33]。EPC 的动员和分化受一种重要的趋化因子即基质衍生因子-1 (stromal derived factor1, SDF-1) 的调节, SDF-1 可由骨髓内皮细胞表达,其唯一受体是趋化因子受体 4 (chemokine (C-X-C motif) receptor 4, CXCR4)^[34]。体外研究发现 SDF-1 可将内皮前体细胞或造血干细胞募集至新血管生成区域参与 CNV 的形成,在 EPC 上表达的 CXCR4 和 VEGFR2 在这些细胞归巢至 CNV 中也起关键作用。Simons 等^[35]的研究发现,缺氧会诱导人脐静脉内皮细胞分泌巨噬细胞迁移抑制因子,巨噬细胞迁移抑制因子是 EPC 上表达的 CXC 家族趋化因子受体 CXCR2 和 CXCR4 的非同源配体,以 CXCR4 依赖性方式增强 EPC 的趋化迁移。

4 血管内皮细胞通过多种形式进行血管旁分泌

血管内皮细胞的旁分泌作用在血管生成和稳态中起重要作用,其作用方式可为直接分泌可溶性细胞因子,或由细胞外囊泡,如外泌体、微囊泡等所介导。近些年来,ECs 释放的囊泡被证实是血管形成的重要介质。

4.1 直接分泌及其检测方法

血管内皮细胞可通过直接分泌包括生长因子、细胞外基质成分、细胞因子和趋化因子等多种成分^[36],发挥血管再生和免疫调节的作用。如前文所述,内皮细胞分泌的血小板衍生生长因子、TGF- β 、HB-EGF、SDF-1 等均由细胞直接分泌,通过与邻近细胞上的受体结合后发挥作用,实现细胞间的交流。细胞因子的检测方法主要有生物活性检测法,即利用细胞因子的一些特有属性如促进或抑制细胞增殖等对细胞产生的特定生物学作用进行测定;免疫检测法包括酶联免疫吸附试验、放射免疫分析和免疫放射分析等;分子生物学检测在基因水平上进行检测,如 Northern blot、RT-PCR、细胞或组织原位杂交等^[37]。

4.2 通过细胞外囊泡及其检测方法

细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 是由细胞释放的无复制能力的脂质双层球体,内含核酸、脂质或蛋白质 (细胞因子) 等多种分子,可包裹内容物避免被外来酶降解。根据细胞外囊泡的大小和细胞来源一般可将 EVs 分为 3 类:来自内体的外泌体 (50~150 nm)、来自质膜的微囊泡 (100~1 000 nm) 和来自质膜与内质网的凋亡小体 (1~5 μ m)^[38]。但目前尚无严格的标准来区分这 3 种囊泡。

由于 EVs 中包含不同的成分,其检测方法也不同。对于含蛋白质类的 EVs,通常采用免疫印迹法、酶联免疫吸附试验、流式细胞术和质谱进行分析。针对包含 RNA 的 EVs,一般采用琼脂糖凝胶电泳、免疫印迹法、聚合酶链式反应以及芯片技术等。目前对含脂质类 EVs 的检测方法较少,有全反射傅里叶变换红外光谱、高效液相色谱法及高通量质谱等^[39]。

4.2.1 外泌体 外泌体属于最小的 EVs,直径为 50~150 nm,本质是由细胞内吞作用形成的纳米级双层囊泡,具有与质膜相同取向的双脂膜。几乎所有的细胞都可分泌外泌体,内皮来源的外泌体主要在炎症反应和血管生成中发挥作用^[40]。例如在肺动脉高血压患者中,肺微血管内皮细胞以外泌体的形式分泌 Wnt5a,负责招募周细胞,稳定新生血管^[41]。Wu 等^[42]的研究发现,高糖处理的肾小球内皮细胞分泌携带 TGF- β 的外泌体,与足细胞之间进行旁分泌通讯,引发其上皮-间充质转化和功能障碍。另外,在动脉粥样硬化中,内皮来源的外泌体可以将热休克蛋白 70 (HSP70) 转移到单核细胞中,促进单核细胞的活化和黏附,进而影响血管功能的完整性^[43-44]。然而,目前在围绕 CNV 的研究中,尚未见脉络膜血管内皮细胞通过以外泌体形式调控微环境的报道,这也是本研究组目前关注及正在进行的探索。

4.2.2 微囊泡 与外泌体不同,微囊泡是直接通过质膜的向外出芽形成的 0.1~1 μ m 的囊泡,又叫做微粒。不同细胞类型释放的囊泡已被证明是血管形成过程中的重要介质。在血管系统中,多种细胞 (包括内皮细胞、平滑肌细胞、单核细胞等) 均可释放微囊泡^[45]。内皮细胞释放的微囊泡主要参与血管生成、凝血及炎症反应。Taraboletti 等^[46]的研究发现, HUVEC 可以分泌包含整合素 β 1、基质金属蛋白酶 2/9 的微囊泡,在血管生成反应中实现细胞迁移和蛋白水解,促进血管形成。此外,炎症期间 EC 来源的微囊泡可以促进中性粒细胞黏附,通过

增加其表面黏附蛋白的表达来活化中性粒细胞^[47]。

4.2.3 凋亡小体 凋亡小体是由凋亡细胞的质膜向外分泌囊泡而产生的,属于最大的细胞外囊泡,内含各种如组蛋白、DNA、细胞器细胞膜等成分^[6]。与其他类型的 EVs 一样,内皮细胞来源的凋亡小体也具有通过转运核酸或蛋白质等促进细胞间通讯的能力^[44]。在动脉粥样硬化中,已证明内皮细胞释放的凋亡小体中含有促炎细胞因子白细胞介素 1 α ,能够在体外诱导单核细胞分泌趋化因子,并在体内诱导中性粒细胞趋化因子的水平升高^[48],加剧炎症反应。此外,由 HUVEC 释放的凋亡小体还可通过招募内皮祖细胞并促进其分化,最终修复受损的内皮^[49]。

5 总结与展望

CNV 是常见的眼内新生血管类型之一,其发病机制较为复杂。现有研究表明,血管内皮细胞功能障碍可能在 CNV 生成中发挥重要作用。通过文献综述发现,具有组织特异性的脉络膜血管内皮细胞可能通过旁分泌产生多种细胞因子参与新生血管生成,并且分泌形式多样,包括微囊泡、外泌体等。因此,以血管旁分泌为手段的细胞间通讯可能是控制新生血管进展的重要靶标;深入探索血管旁分泌在 CNV 发生中的作用,对于新生血管性疾病的治疗具有重要意义。然而,CEC 的组织特异性是什么? CEC 在 CNV 发生和发展中特异性分泌哪些血管旁分泌因子? 血管旁分泌引发血管生成的具体分子机制是什么? 如何通过调控血管旁分泌进而控制眼内新生血管的进展? 这些问题尚需进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hobbs SD, Tripathy K, Pierce K. Wet age-related macular degeneration (AMD) [M/OL]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing (2024-08-11) [2025-08-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572147>.
- [2] Xi L. Pigment epithelium-derived factor as a possible treatment agent for choroidal neovascularization [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8941057. DOI: 10.1155/2020/8941057.
- [3] Campa C, Costagliola C, Incorvaia C, et al. Inflammatory mediators and angiogenic factors in choroidal neovascularization: pathogenetic interactions and therapeutic implications [J]. *Mediators Inflamm*, 2010, 2010: 546826. DOI: 10.1155/2010/546826.
- [4] 韩梦雨, 王志军, 金明. 新生血管性眼病发病相关细胞因子研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36(8): 636-642. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.08.013.
Han MY, Wang ZJ, Jin M. Research progress of pathological relevant cytokines of neovascular eye diseases [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36(8): 636-642. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.08.013.
- [5] Czirok A. Endothelial cell motility, coordination and pattern formation during vasculogenesis [J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2013, 5(5): 587-602. DOI: 10.1002/wsbm.1233.
- [6] Yeo N, Chan E, Cheung C. Choroidal neovascularization: mechanisms of endothelial dysfunction [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1363. DOI: 10.3389/fphar.2019.01363.
- [7] Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, et al. Vascular endothelial cell biology: an update [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4411. DOI: 10.3390/ijms20184411.
- [8] Butler JM, Kobayashi H, Rafii S. Instructive role of the vascular niche in promoting tumour growth and tissue repair by angiocrine factors [J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(2): 138-146. DOI: 10.1038/nrc2791.
- [9] Cooper SA, Kostallari E, Shah VH. Angiocrine signaling in sinusoidal health and disease [J]. *Semin Liver Dis*, 2023, 43(3): 245-257. DOI: 10.1055/a-2128-5907.
- [10] Ding BS, Nolan DJ, Guo P, et al. Endothelial-derived angiocrine signals induce and sustain regenerative lung alveolarization [J]. *Cell*, 2011, 147(3): 539-553. DOI: 10.1016/j.cell.2011.10.003.
- [11] Ding BS, Nolan DJ, Butler JM, et al. Inductive angiocrine signals from sinusoidal endothelium are required for liver regeneration [J]. *Nature*, 2010, 468(7321): 310-315. DOI: 10.1038/nature09493.
- [12] Zhang XJ, Olsavsky V, Yin Y, et al. Angiocrine hepatocyte growth factor signaling controls physiological organ and body size and dynamic hepatocyte proliferation to prevent liver damage during regeneration [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(2): 358-371. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.10.009.
- [13] Deng W, Hu T, Xiong W, et al. Soluble epoxide hydrolase deficiency promotes liver regeneration and ameliorates liver injury in mice by regulating angiocrine factors and angiogenesis [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2023, 1867(9): 130394. DOI: 10.1016/j.bbagen.2023.130394.
- [14] Ojha U, Kim S, Rhee CY, et al. Endothelial RUNX3 controls LSEC dysfunction and angiocrine LRG1 signaling to prevent liver fibrosis [J]. *Hepatology*, 2025, 81(4): 1228-1243. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001018.
- [15] Schlecht A, Leimbeck SV, Jägle H, et al. Deletion of endothelial transforming growth factor- β signaling leads to choroidal neovascularization [J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(11): 2570-2589. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.06.018.
- [16] Benedicto I, Lehmann GL, Ginsberg M, et al. Concerted regulation of retinal pigment epithelium basement membrane and barrier function by angiocrine factors [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15374. DOI: 10.1038/ncomms15374.
- [17] Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2008, 27(6): 622-647. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2008.09.003.
- [18] Mostefai HA, Andriantsitohaina R, Martínez MC. Plasma membrane microparticles in angiogenesis: role in ischemic diseases and in cancer [J]. *Physiol Res*, 2008, 57(3): 311-320. DOI: 10.33549/physiolres.931533.
- [19] Huang H. Pericyte-endothelial interactions in the retinal microvasculature [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7413. DOI: 10.3390/ijms21197413.
- [20] Caporali A, Martello A, Miscianinov V, et al. Contribution of pericyte paracrine regulation of the endothelium to angiogenesis [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 171: 56-64. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.10.001.
- [21] Liu Y, Noda K, Murata M, et al. Blockade of platelet-derived growth factor signaling inhibits choroidal neovascularization and subretinal fibrosis in mice [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(7): 2242. DOI: 10.3390/jcm9072242.
- [22] Strauß O. Pharmacology of the retinal pigment epithelium, the interface between retina and body system [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 787: 84-93. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.03.066.
- [23] Spencer C, Abend S, McHugh KJ, et al. Identification of a synergistic interaction between endothelial cells and retinal pigment epithelium [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(10): 2542-2552. DOI: 10.1111/jcmm.13175.
- [24] Niu Y, Xi Y, Jing Y, et al. Endothelial notch signaling regulates the function of the retinal pigment epithelial barrier via ec angiocrine signaling [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(11): 1979. DOI: 10.3390/antiox12111979.
- [25] Nakamura R, Sene A, Santeford A, et al. IL10-driven STAT3 signalling in senescent macrophages promotes pathological eye angiogenesis [J].



- Nat Commun, 2015, 6 : 7847. DOI: 10. 1038/ncomms8847.
- [26] Yamada K, Sakurai E, Itaya M, et al. Inhibition of laser-induced choroidal neovascularization by atorvastatin by downregulation of monocyte chemotactic protein-1 synthesis in mice [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48 (4) : 1839–1843. DOI: 10. 1167/iovs. 06-1085.
- [27] Zhou Y, Zeng J, Tu Y, et al. CSF1/CSF1R-mediated crosstalk between choroidal vascular endothelial cells and macrophages promotes choroidal neovascularization [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62 (3) : 37. DOI: 10. 1167/iovs. 62. 3. 37.
- [28] 梁新月, 张云云, 闫建设. 中性粒细胞——炎症反应中的双刃剑 [J]. 自然杂志, 2019, 41 (5) : 370–375. DOI: 10. 3969/j. issn. 0253-9608. 2019. 05. 008.
- Liang XY, Zhang YY, Yan JS. Neutrophils: a double-edged sword in the inflammatory response [J]. Chin J Nat, 2019, 41 (5) : 370–375. DOI: 10. 3969/j. issn. 0253-9608. 2019. 05. 008.
- [29] Toffoli MC, Gabra BH, Teixeira CF, et al. Endothelins mediate neutrophil activation, ProMMP-9 release and endothelial cell detachment [J]. Inflammation, 2007, 30 (1–2) : 28–37. DOI: 10. 1007/s10753-006-9018-7.
- [30] Kuboki S, Shin T, Huber N, et al. Hepatocyte signaling through CXCL chemokine receptor-2 is detrimental to liver recovery after ischemia/reperfusion in mice [J]. Hepatology, 2008, 48 (4) : 1213–1223. DOI: 10. 1002/hep. 22471.
- [31] Zhou J, Pham L, Zhang N, et al. Neutrophils promote experimental choroidal neovascularization [J]. Mol Vis, 2005, 11 : 414–424.
- [32] Sengupta N, Afzal A, Caballero S, et al. Paracrine modulation of CXCR4 by IGF-1 and VEGF; implications for choroidal neovascularization [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51 (5) : 2697–2704. DOI: 10. 1167/iovs. 09-4137.
- [33] Jin DK, Shido K, Kopp HG, et al. Cytokine-mediated deployment of SDF-1 induces revascularization through recruitment of CXCR4+ hemangiocytes [J]. Nat Med, 2006, 12 (5) : 557–567. DOI: 10. 1038/nm1400.
- [34] Ceradini DJ, Gurtner GC. Homing to hypoxia: HIF-1 as a mediator of progenitor cell recruitment to injured tissue [J]. Trends Cardiovasc Med, 2005, 15 (2) : 57–63. DOI: 10. 1016/j. tcm. 2005. 02. 002.
- [35] Simons D, Grieb G, Hristov M, et al. Hypoxia-induced endothelial secretion of macrophage migration inhibitory factor and role in endothelial progenitor cell recruitment [J]. J Cell Mol Med, 2011, 15 (3) : 668–678. DOI: 10. 1111/j. 1582-4934. 2010. 01041. x.
- [36] Sivan U, De Angelis J, Kusumbe AP. Role of angiocrine signals in bone development, homeostasis and disease [J]. Open Biol, 2019, 9 (10) : 190144. DOI: 10. 1098/rsob. 190144.
- [37] 姜威, 袁颖, 袁晓燕. 细胞因子检测方法进展 [J]. 医学检验与临床, 2007, 18 (4) : 54–55. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5013. 2007. 04. 024.
- Jiang W, Yuan Y, Yuan XY. The progress of detection methods of cytokines [J]. Med Lab Sci Clin, 2007, 18 (4) : 54–55. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5013. 2007. 04. 024.
- [38] Qiu G, Zheng G, Ge M, et al. Functional proteins of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles [J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10 (1) : 359. DOI: 10. 1186/s13287-019-1484-6.
- [39] 刘春辰, 林慧娴, 郑磊. 细胞外囊泡检测技术及其临床应用进展 [J]. 检验医学, 2020, 35 (12) : 1207–1212. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-8640. 2020. 12. 002.
- Liu CC, Lin HX, Zheng L. Research progress in extracellular vesicle detection technique and its clinical application [J]. Lab Med, 2020, 35 (12) : 1207–1212. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-8640. 2020. 12. 002.
- [40] Zhang L, Yu D. Exosomes in cancer development, metastasis, and immunity [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2019, 1871 (2) : 455–468. DOI: 10. 1016/j. bbcan. 2019. 04. 004.
- [41] Yuan K, Shamskhov EA, Orcholski ME, et al. Loss of endothelium-derived wnt5a is associated with reduced pericyte recruitment and small vessel loss in pulmonary arterial hypertension [J]. Circulation, 2019, 139 (14) : 1710–1724. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 118. 037642.
- [42] 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. DOI: 10. 1038/s41598-017-09907-6.
- [43] Zhan R, Leng X, Liu X, et al. Heat shock protein 70 is secreted from endothelial cells by a non-classical pathway involving exosomes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 387 (2) : 229–233. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2009. 06. 095.
- [44] Paone S, Baxter AA, Hulett MD, et al. Endothelial cell apoptosis and the role of endothelial cell-derived extracellular vesicles in the progression of atherosclerosis [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76 (6) : 1093–1106. DOI: 10. 1007/s00018-018-2983-9.
- [45] Yun JW, Barzegar M, Boyer CJ, et al. Brain endothelial cells release apical and basolateral microparticles in response to inflammatory cytokine stimulation; relevance to neuroinflammatory stress? [J]. Front Immunol, 2019, 10 : 1455. DOI: 10. 3389/fimmu. 2019. 01455.
- [46] Taraboletti G, D'Ascenzo S, Borsotti P, et al. Shedding of the matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-9, and MT1-MMP as membrane vesicle-associated components by endothelial cells [J]. Am J Pathol, 2002, 160 (2) : 673–680. DOI: 10. 1016/S0002-9440(10)64887-0.
- [47] Chatterjee V, Yang X, Ma Y, et al. Endothelial microvesicles carrying Src-rich cargo impair adherens junction integrity and cytoskeleton homeostasis [J]. Cardiovasc Res, 2020, 116 (8) : 1525–1538. DOI: 10. 1093/cvr/cvz238.
- [48] Berda-Haddad Y, Robert S, Salers P, et al. Sterile inflammation of endothelial cell-derived apoptotic bodies is mediated by interleukin-1 α [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108 (51) : 20684–20689. DOI: 10. 1073/pnas. 1116848108.
- [49] Hristov M, Erl W, Linder S, et al. Apoptotic bodies from endothelial cells enhance the number and initiate the differentiation of human endothelial progenitor cells in vitro [J]. Blood, 2004, 104 (9) : 2761–2766. DOI: 10. 1182/blood-2003-10-3614.

(收稿日期: 2025-01-16 修回日期: 2025-08-10)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

读者 · 作者 · 编者

本刊对论文题目的要求

论文题目力求简洁、特异、明确,能准确反映文章主题和特定内容,具有可检索性。中文文题一般以 25 个汉字以内为宜,一般不设副标题,尽量不用标点符号,文题中避免使用不为同行熟知的符号、简称、缩略语和商品名。论著文章和综述须有与中文文题含意一致的英文文题。

(本刊编辑部)

中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究