

项目名称：血管疾病“干细胞学说”的理论创新和应用研究

申报奖项类别：科学技术奖

主要完成单位：上海交通大学医学院附属新华医院、中国科学院分子细胞科学卓越创新中心、浙江大学

主要完成人：张力、周斌、陈齐山、何灵娟、杨眉、唐娟、孙厦厦

项目简介：

血管疾病包括冠心病、脑卒中、高血压等是危害人类健康的“头号杀手”。目前临床治疗陷入瓶颈，根本原因是病理机制无重大突破，缺乏更特异的干预靶点。血管疾病“干细胞学说”的提出为治疗提供了新方向。项目组聚焦干细胞参与血管重构的病理生理新机制和干预新策略开展攻关，获得国际领先的重要成果。主要创新点如下：

创新点一：开发双同源重组谱系示踪技术更精准地揭示干细胞起源和命运。遗传谱系示踪技术是揭示干细胞在发育、疾病和再生中转分化现象的强大利器。但其本身存在技术瓶颈，Cre 表达的特异性影响技术精确性，成为近年来争议焦点之一。项目组开发了基于 Dre-Rox 与 Cre-loxP 双同源重组酶系统的遗传谱系示踪新技术-DeaLT，有效规避 Cre 表达非特异导致的假阳性问题，显著提高遗传谱系示踪技术的精确性，为干细胞命运研究奠定了可靠的技术基础。

创新点二：揭示干/祖细胞参与血管形成与修复的细胞命运调控机制。血管“干细胞学说”提出后一直存在大量争议，项目组在国际上较早利用遗传谱系示踪结合单细胞测序技术，在时间和空间上精准绘制血管细胞图谱，明确血管壁原位干/祖细胞的存在。率先发现血管壁

原位干/祖细胞可分化成内皮和平滑肌参与血管修复及重构，而骨髓来源干/祖细胞则分化成免疫炎症细胞。首次揭示血管壁 **Sca-1+**干/祖细胞损伤依赖性转分化现象，血管轻度损伤时不分化成平滑肌细胞，而血管重度损伤时可大量动员并分化成平滑肌细胞参与血管损伤修复。明确 **Sca-1+**干/祖细胞的异质性，首次鉴定到 **Sca1+PDGFRa+**细胞亚型是真正的平滑肌祖细胞。首次明确血管壁 **CD34+**干/祖细胞分化内皮细胞参与血管内皮修复，而循环中传统的“**CD34+**内皮祖细胞”参与血管炎症反应，解释了 **CD34** 内皮祖细胞捕获支架临床效果不及预期的原因。首次阐明干/祖细胞参与心脏冠状动脉血管新生和侧枝循环形成的机制。上述成果解决了血管“干细胞学说”部分争议问题，实现学说发展和理论创新，为重大心血管疾病的防治提供理论基础和新方向。

创新点三：基于干细胞-血管细胞体系的治疗靶点的发现和转化应用。从干细胞分化血管细胞促进血管修复、调控血管细胞功能减轻血管病理性重构两方面出发，我们首次揭示了 **YAP** 通路、糖代谢和糖基化修饰、**NE**、**hnRNPA1** 等关键分子调控平滑肌细胞分化、减轻病理性表型转化的作用，显著改善血管病变；首次发现 **AKT/mTOR**、**miR-21** 促进内皮细胞分化和内皮修复的作用和机制。改良基于内皮修复的内皮祖细胞捕获支架新思路；提出促进冠状动脉血管形成改善心肌缺血的新方案。上述成果在干细胞理论创新的基础上，为血管相关疾病的治疗提供了新靶点和新方案。

成果在 **Circulation**、**Cell Stem Cell**、**Circ Res** 等国际权威期刊上发表，**15** 篇代表性论文总影响因子超过 **200**。项目组引领心血管重大疾病的“干细胞学说”国际学术前沿，多次受邀撰写重要综述，参加国际学术会议专题报告，获得国自然重点、杰青、优青等项目资助。基于干细胞促进血管修复及再生的治疗思路，有望逆转病变，改变“血管病变均是慢性病”的现实，实现临床防治方法的突破。

代表性论文（专著）列表：

- 1、Jiang L, Chen T, Sun S, Wang R, Deng J, Lyu L, Wu H, Yang M, Pu X, Du L, Chen Q, Hu Y, Hu X, Zhou Y, Xu Q, Zhang L. Nonbone Marrow CD34+ Cells Are Crucial for Endothelial Repair of Injured Artery. *Circ Res*. 2021 Oct;129(8):e146-e165
- 2、Yang M, Chen Q, Mei L, Wen G, An W, Zhou X, Niu K, Liu C, Ren M, Sun K, Xiao Q, Zhang L. Neutrophil elastase promotes neointimal hyperplasia by targeting toll-like receptor 4 (TLR4)-NF- κ B signalling. *Br J Pharmacol*. 2021 Oct;178(20):4048-4068
- 3、Tang J, Wang H, Huang X, Li F, Zhu H, Li Y, He L, Zhang H, Pu W, Liu K, Zhao H, Bentzon JF, Yu Y, Ji Y, Nie Y, Tian X, Zhang L, Gao D, Zhou B. Arterial Sca1+ Vascular Stem Cells Generate De Novo Smooth Muscle for Artery Repair and Regeneration. *Cell Stem Cell*. 2020 Jan 2;26(1):81-96.e4.
- 4、Yang F, Chen Q, Yang M, Maguire EM, Yu X, He S, Xiao R, Wang

CS, An W, Wu W, Zhou Y, Xiao Q, Zhang L. Macrophage-derived MMP-8 determines smooth muscle cell differentiation from adventitia stem/progenitor cells and promotes neointima hyperplasia. *Cardiovasc Res.* 2020 Jan 1;116(1):211-225

5、 Deng J, Ni Z, Gu W, Chen Q, Nowak WN, Chen T, Issa Bhaloo S, Zhang Z, Hu Y, Zhou B, Zhang L, Xu Q. Single-cell gene profiling and lineage tracing analyses revealed novel mechanisms of endothelial repair by progenitors. *Cell Mol Life Sci.* 2020 Dec;77(24):5299-5320

6、 He S, Yang F, Yang M, An W, Maguire EM, Chen Q, Xiao R, Wu W, Zhang L, Wang W, Xiao Q. miR-214-3p-Sufu-GLI1 is a novel regulatory axis controlling inflammatory smooth muscle cell differentiation from stem cells and neointimal hyperplasia. *Stem Cell Res Ther.* 2020 Nov 3;11(1):465.

7、 Ni Z, Deng J, Potter CMF, Nowak WN, Gu W, Zhang Z, Chen T, Chen Q, Hu Y, Zhou B, Xu Q, Zhang L. Recipient c-Kit Lineage Cells Repopulate Smooth Muscle Cells of Transplant Arteriosclerosis in Mouse Models. *Circ Res.* 2019 Jul 5;125(2):223-241

8、 Chen T, Karamariti E, Hong X, Deng J, Wu Y, Gu W, Simpson R, Wong MM, Yu B, Hu Y, Qu A, Xu Q, Zhang L. DKK3 (Dikkopf-3) Transdifferentiates Fibroblasts Into Functional Endothelial Cells- Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Apr;39(4):765-

- 9、 He L, Han M, Zhang Z, Li Y, Huang X, Liu X, Pu W, Zhao H, Wang Q, Nie Y, Zhou B. Reassessment of c-Kit Cells for Cardiomyocyte Contribution in Adult Heart. *Circulation* 2019;140:164-166
- 10、 Chen Q, Yang M, Wu H, Zhou J, Wang W, Zhang H, Zhao L, Zhu J, Zhou B, Xu Q, Zhang L. Genetic lineage tracing analysis of c-kit⁺ stem/progenitor cells revealed a contribution to vascular injury-induced neointimal lesions. *J Mol Cell Cardiol.* 2018 Aug;121:277-286
- 11、 Tang J, Zhang H, He L, Huang X, Li Y, Pu W, Yu W, Zhang L, Cai D, Lui KO, Zhou B. Genetic Fate Mapping Defines the Vascular Potential of Endocardial Cells in the Adult Heart. *Circ Res* 2018;122:984-993.
- 12、 He L, Li Y, Huang X, Li Y, Pu W, Tian X, Cai D, Huang H, Lui KO, Zhou B. Genetic lineage tracing of resident stem cells by DeaLT. *Nat Protoc* 2018;13:2217-2246
- 13、 Zhang L, Issa Bhaloo S, Chen T, Zhou B, Xu Q. Role of Resident Stem Cells in Vessel Formation and Arteriosclerosis. *Circ Res.* 2018 May 25;122(11):1608-1624
- 14、 Zhang L, Chen Q, An W, Yang F, Maguire EM, Chen D, Zhang C, Wen G, Yang M, Dai B, Luong LA, Zhu J, Xu Q, Xiao Q. Novel Pathological Role of hnRNPA1 (Heterogeneous Nuclear

Ribonucleoprotein A1) in Vascular Smooth Muscle Cell Function and Neointima Hyperplasia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017 Nov;37(11):2182-2194

15、 He L, Liu Q, Hu T, Huang X, Zhang H, Tian X, Yan Y, Wang L, Huang Y, Miquerol L, Wythe JD, Zhou B. Genetic lineage tracing discloses arteriogenesis as the main mechanism for collateral growth in the mouse heart. *Cardiovasc Res* 2016;109:419-430.