DOI:10.16016/j.1000-5404.202004227

2019年度重庆市出版专项资金资助栏目论文

周细胞对失血性休克大鼠血管通透性的保护作用

何霜霜,朱 娱,周赫男,王洪晨,李 涛,刘良明 400042 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)野战外科研究所战伤休克与输血研究室,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室

[**摘要**] **目的** 探讨周细胞(pericyte, PC)对失血性休克(hemorrhagic shock, HS)大鼠血管渗漏的保护作用。**方法** 采用失血性休克(血压30 mmHg,维持3 h)模型,将12~24周龄SD大鼠(雌雄各半,体质量200~220 g)分成4组(n=16):假手术组(Sham组)、失血性休克组(HS组)、乳酸林格氏液治疗组(LR组)、PC治疗组(PC组),治疗组在失血性休克大鼠血压至30 mmHg,维持3 h后开始治疗,治疗12 h后取材,观察不同处理组大鼠肺静脉上的周细胞数量、肺血管及肠系膜微血管的通透性、内皮紧密连接ZO-1和黏附连接VE-cadherin的表达变化。**结果** 与正常对照组相比,失血性休克大鼠血管渗漏明显加重(P<0.05),周细胞数量减少,内皮细胞超微结构紧密连接破坏,内皮细胞间紧密连接ZO-1和黏附连接VE-cadherin的表达明显降低(P<0.05)。LR治疗12 h后能够轻微降低失血性休克大鼠的血管通透性;紧密连接开放程度轻微降低,内皮细胞间紧密连接ZO-1和黏附连接VE-cadherin的表达轻微升高。与LR组相比,PC治疗12 h后,失血性休克大鼠肺静脉上周细胞数量增加;细胞形态恢复,超微结构紧密连接开放程度显著降低;内皮细胞间紧密连接ZO-1和黏附连接VE-cadherin的表达明显著升高(P<0.05),恢复至接近正常水平;血管渗漏明显改善,肠系膜微血管通透性显著降低。**结论** 周细胞对失血性休克大鼠血管渗漏具有明显的保护作用。

[**关键词**] 周细胞;失血性休克;血管通透性;ZO-1;VE-cadherin

[**中图法分类号**] R322.12;R329.27;R605.971 [**文献标志码**] A

Protective effect of pericytes against vascular leakage in rats with hemorrhagic shock

HE Shuangshuang, ZHU Yu, ZHOU Henan, WANG Hongchen, LI Tao, LIU Liangming State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400042, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the protective effect of pericytes (PCs) against vascular leakage in rats with hemorrhagic shock. **Methods** Sixty-four 12- to 24-week-old SD rats weighing 200~220 g were randomized equally into sham-operated group, hemorrhagic shock group (HS group), Ringer's lactate solution treatment group (LR group), and PC treatment group (PC group). In the latter 3 groups, rat models of hemorrhagic shock were established by lowering the blood pressure to 30 mmHg, which was maintained for 3 h. Tissue samples were collected 12 h after corresponding treatment for determination of the number of pericytes, vascular permeability of the pulmonary vessels and the mesenteric microvessels, and expressions of zonula occludens 1 (ZO-1) and VE-cadherin. **Results** The vascular permeability was increased (P<0.05) and the number of pericytes and expressions of ZO-1 and VE-cadherin were decreased significantly (P<0.05) in rats with hemorrhagic shock compared with the sham-operated rats. At 12 h after LR treatment, the vascular permeability was slightly reduced, the tight junction between the endothelial cells was moderately improved and the expression levels of ZO-1 and VE-cadherin were mildly increased in rats with hemorrhagic shock. At

[**基金项目**] 国家自然科学基金重点项目(81830065)

[**通信作者**] 刘良明, E-mail:liangmingliu@yahoo.com

12 h after PC treatment, the number of pericytes in the pulmonary vein was increased, the cell morphology and tight junction between the endothelial cells were restored, and the expressions of ZO-1 and VE-cadherin were increased significantly to nearly the normal levels in rats with hemorrhagic shock ($P<0.05$); the mesenteric microvascular permeability and vascular leakage were improved significantly after treatment with PCs. **Conclusion** PC infusion produces significantly protective effect against vascular leakage in rats with hemorrhagic shock.

[**Key words**] pericytes; hemorrhagic shock; vascular permeability; zonula occludens 1; VE-cadherin

Supported by the Key Program of National Natural Science Foundation of China (81830065). Corresponding author: LIU Liangming, E-mail: liangmingliu@yahoo.com

失血性休克(hemorrhagic shock,HS)是由严重外伤或创伤所引起的严重并发症,是导致多器官功能障碍综合征发生、发展的重要原因之一。失血性休克时,缺血缺氧导致血管内皮功能失调,从而引起血管内皮屏障功能低下,导致血管通透性增高。血管通透性增高是休克患者出现组织水肿,引起毛细血管渗漏综合征,进而加重组织细胞缺氧和微循环障碍的关键环节[1],是失血性休克导致器官功能障碍的重要发病机制。因此,寻找预防和治疗失血性休克所致血管渗漏的措施,对降低失血性休克患者死亡率具有重要的临床意义。

周细胞(pericyte, PC)位于毛细血管壁外侧,由基底膜包绕,紧靠内皮细胞。其细胞突起呈放射状,沿血管长轴方向分布,这些突触与多个内皮细胞连接,盘踞在毛细血管上,可维持血管的稳定性和完整性,周细胞在血管上的覆盖率对血管渗漏起着决定性的作用[2]。既往研究表明,内皮细胞和周细胞之间的相互作用对于维持血管结构非常重要[3]。周细胞所分泌的神经营养因子可诱导内皮细胞 claudin-5 的表达增加,从而增强血脑屏障的功能[4]。TACHIBANA 等[5]研究发现输注周细胞可明显改善阿尔茨海默病患者脑血管功能,改善微循环,且还能改善 A-β 的代谢。周细胞覆盖率的降低会导致血脑屏障的破坏[6]。DURHAN 等[7]发现在糖尿病引起的视网膜血管损伤中,输注周细胞对视网膜血管内皮细胞具有保护作用。MCGUIRE 等[8]发现周细胞所分泌的 sphinogosine1-phosphate 可上调内皮细胞 VE-cadherin 和 N-cadherin 的表达及下调 Ang-2 的表达,从而改善视网膜的内皮屏障功能。这些研究提示 PC 给心脑血管疾病及视网膜疾病的预防和救治带来新的希望。但周细胞能否保护失血性休克的血管内皮屏障功能,目前少见相关研究。

为此,本研究利用 SD 大鼠失血性休克模型,观察失血性休克后血管渗漏的变化情况以及输注 PC 后对血管渗漏的改善作用,明确 PC 对失血性休克大鼠血管内皮屏障功能的保护作用,为失血性休克的治疗提供新的方法。

1 材料与方法

1.1 实验动物与主要试剂

1.1.1 实验动物及分组 12~14 周龄健康 SPF 级 SD 大鼠,体质量 200~220 g[陆军军医大学(第三军医大学)大坪医院实验动物中心提供],SD 大鼠分为 4 组:假手术组(sham 组)、失血性休克组(HS 组)、乳酸林格氏液治疗组(lactated ringer's solution,LR 组)、PC 治疗组(PC 组),每组 6 只。假手术组仅插管,不放血,不输液。LR 组静脉输注 2 倍失血量的 LR,PC 组将 PC(10^6/只)加入 LR 中输注,休克对照组不予复苏。观察 GFP-PC 输注后不同时相点在肺静脉上的定植情况,发现输注 12 h 后绿色荧光标注周细胞(GFP-PC)定植最多,因此 LR 组和 PC 组在治疗后 12 h 开始取材做相应实验。

1.1.2 主要试剂 周细胞专用培养基和 FBS,购自美国 Science cell 公司;异硫氰酸荧光素标记的牛血清白蛋白(Albumin-fluorescein isothiocyanate conjugate, FITC-BSA)、伊文思蓝(Evans Blue),购自美国 Sigma 公司;Ⅰ型胶原酶,购自美国 Sigma 公司;胰蛋白酶、DMEM/F12 培养基,购自美国 HyClone 公司;PC 标志物 PDGFR-β、NG-2,购自英国 Abcam 公司;闭锁小带蛋白 1(Zonula Occludes-1,ZO-1)抗体,购自中国博士德公司;VE-cadherin,购自 Thermo Fisher 公司;2,6-二异丙基苯胺(2,6-Diisopropylaniline,DAPI),购自中国中杉金桥公司。

1.2 方法

1.2.1 大鼠失血性休克模型的建立 SD 大鼠实验前禁食,自由饮水 12 h,根据科室建立方法[9],采用 3%戊巴比妥钠(45 mg/kg)麻醉大鼠,右侧股动脉及股静脉(导管内径 0.580 mm,外径 0.965 mm)插管,股动脉插管经三通管连接注射器和血压计,供放血和观察血压,股静脉插管用于给药复苏。通过股动脉插管放血至血压 30 mmHg,维持 3 h 后开始治疗,平均失血量约 7~8 mL/只。

1.2.2　大鼠周细胞的培养及鉴定　取初断乳 SD 大鼠的视网膜,剪碎,加入Ⅰ型胶原酶(2 g/L)中,置于 37 ℃细胞培养箱中 30 min,加入含有 20% FBS 的周细胞培养基。将滤液过 50 μm 滤网,收集含微血管片段的洗脱液,离心 5 min。弃上清液,加入适量 PC 专用培养基。当细胞长满到 80%~90%后传代,取 3~5 代用于相关实验。采用细胞免疫荧光技术,用多聚甲醛固定细胞 10 min 后,0.3% Triton 破膜 1 min,5% BSA 封闭 30 min,加一抗 PDGFR-β(1∶200)和 NG-2(1∶200)4 ℃过夜,漂洗后孵荧光二抗,DAPI 染核后在 20 倍激光共聚焦下观察。检测 PC 的标志性蛋白(PDGFR-β 和 NG-2)的表达。

1.2.3　大鼠肠系膜微血管静脉通透性测定　麻醉 SD 大鼠,沿腹部正中开 2~3 cm 切口,暴露小肠。选取有丰富微血管的肠系膜固定。待大鼠稳定 5 min 后,选取直径 30~50 μm,无明显弯曲的肠系膜微静脉观察,股静脉注射 FITC-BSA(9 mg/kg),立即采用超灵敏摄像机(HAMAMATSU,C11440)记录各组大鼠在注射 FITC-BSA 后不同时相点(0、1、3、6 min)血管内和血管外间质的 FITC 荧光渗出图像。

1.2.4　FITC-BSA 测定大鼠肺血管通透性　SD 大鼠股静脉注射 FITC-BSA(9 mg/kg)2 h 后,经颈静脉缓慢灌注生理盐水至肺组织变白,取大鼠右肺组织用 4%多聚甲醛固定,用 OCT 胶包埋后行组织冰冻切片(切片厚度 10~15 μm),用 4%多聚甲醛固定 15 min,0.1% Triton-X 透膜 5 min,DAPI(1∶100) 37 ℃孵育 30 min,在激光共聚焦显微镜下观察肺组织中的 FITC-BSA 的渗出情况。利用平均光密度值反映肺组织中 FITC-BSA 的渗出值。

1.2.5　Evans Blue 测定大鼠肺血管通透性　SD 大鼠股静脉注射 Evans Blue (60 mg/kg),30 min 后,用上诉方法取完整肺组织并将表面水分吸干,取左上肺叶称重,加入适量 PBS 进行匀浆,匀浆液移至离心机离心(8 000×*g*,10 min),取上清液用全波长酶标测定仪测定 Evans Blue 的光密度值 *D*(562)。另取上清液用 BCA 蛋白测定试剂盒测定蛋白浓度,上清液中的 Evans Blue 的 *D*(562)与蛋白浓度的比值为肺血管通透性的测定值。

1.3　统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用 *t* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$。

2　结果

2.1　周细胞的鉴定

提取的原代周细胞培养 3~5 代后,用 PDGFR-β 和 NG-2 鉴定周细胞。光镜下周细胞呈不规则三角形或多角形,胞体扁平、宽大。毛细血管周细胞的表面抗原标记物 PDGFR-β 和 NG-2 呈阳性表达(图 1)。

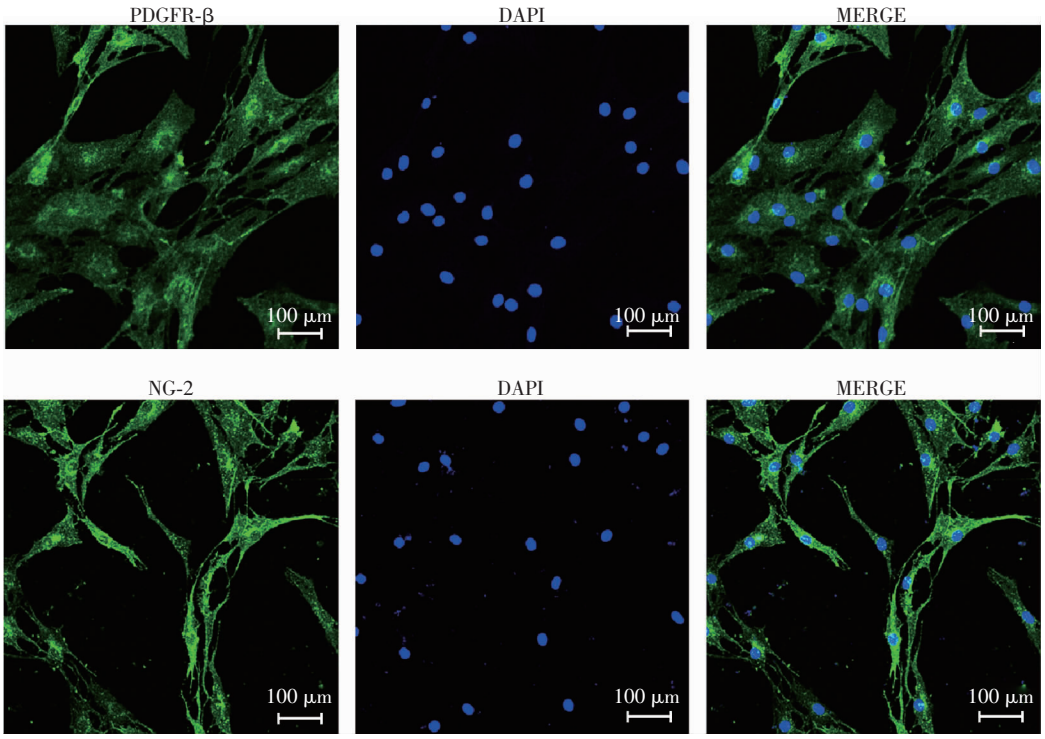


图 1　激光共聚焦观察周细胞的标志性蛋白(PDGFR-β 和 NG-2)的表达

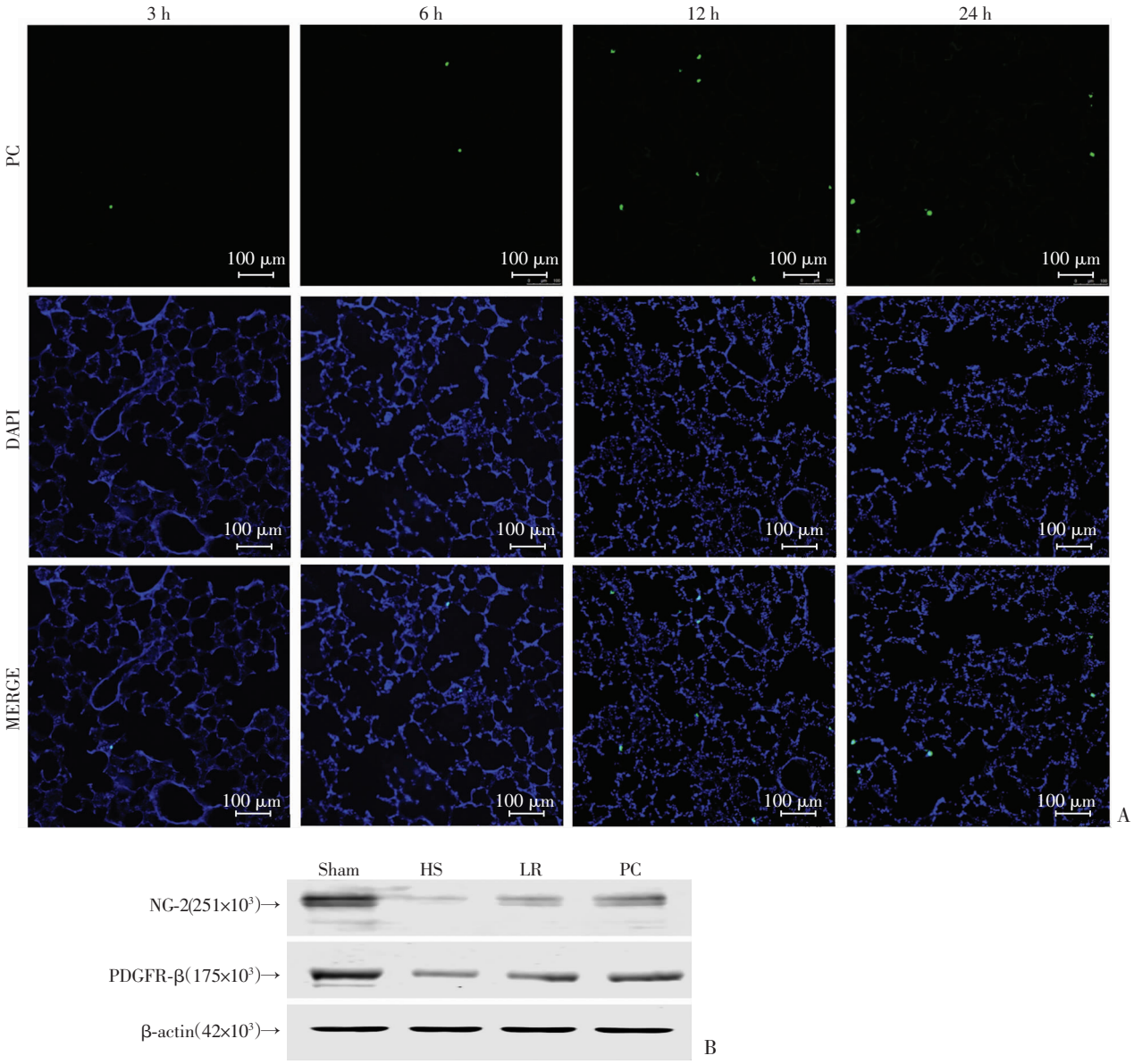
2.2　输注周细胞后对大鼠肺静脉上周细胞数量的影响

用绿色荧光标记周细胞(GFP-PC)后,输注入失血性休克大鼠,分别观察在输注后不同时相点肺静脉上 GFP-PC 的定植情况,发现输注 12 h 后定植最多(图 2A)。

与假手术组比,失血性休克组(血压 30 mmHg,维持 3 h)NG-2 和 PDGFR-β 的表达显著降低。乳酸林格氏液复苏 12 h 后,NG-2 和 PDGFR-β 的表达有轻微的升高。PC 治疗 12 h 后,失血性休克大鼠血管 NG-2 和 PDGFR-β 的表达明显升高(图 2B)。

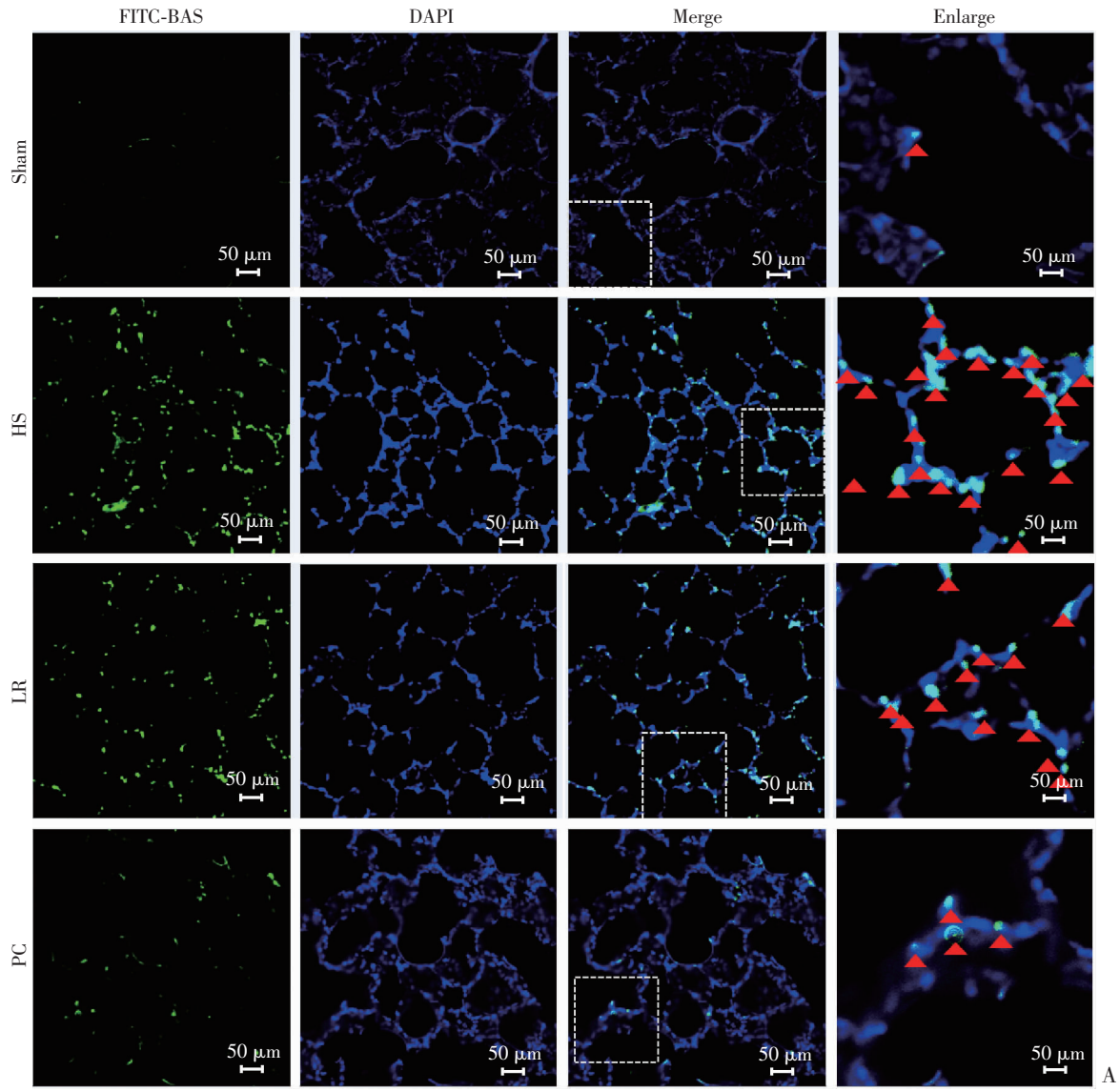
2.3　周细胞对失血性休克大鼠肺血管通透性的影响

肺血管 FITC-BSA 渗漏结果示,与假手术组比,失血性休克组(血压 30 mmHg,维持 3 h)大鼠肺组织 FITC-BSA 平均光密度值增加近 3 倍($P<0.01$)。乳酸林格氏液治疗 12 h 后,肺组织 FITC-BSA 平均光密度部分降低,但差异无统计学意义($P>0.05$);与 LR 组比,PC 治疗 12 h 后,大鼠肺组织 FITC-BSA 平均光密度值降低 40%。提示 PC 可以显著改善失血性休克所致的肺血管渗漏,见图 3。



A:不同时相点 GFP-PC 的定植情况;B:Western blot 检测结果　Sham:假手术组;HS:失血性休克组;LR:乳酸林格氏液治疗组;PC:PC 治疗组

图 2　不同时相点 GFP-PC 的定植情况及各组大鼠肺血管上 NG-2 和 PDGFR-β 蛋白表达变化



A、B:肺组织 FITC-BSA 测定大鼠肺血管通透性;Sham:假手术组;HS:失血性休克组;LR:乳酸林格氏液治疗组;PC:PC 治疗组;a:$P<0.01$,与 Sham 组比较;b:$P<0.01$,与 LR 组比较

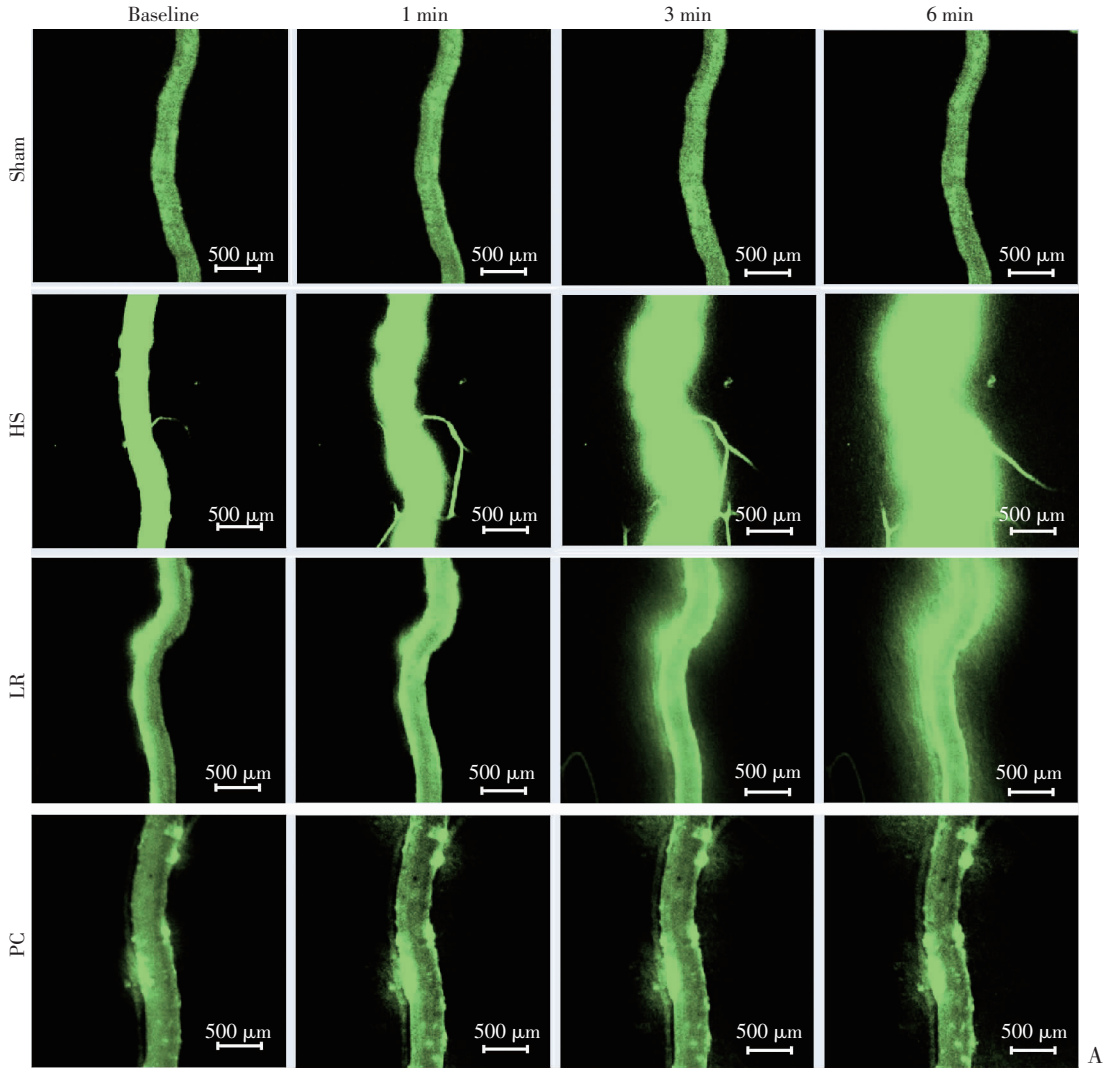
图 3 周细胞对失血性休克大鼠肺血管通透性的影响

2.4 周细胞对失血性休克大鼠肠系膜微血管通透性的影响

与假手术组比较,失血性休克大鼠(血压 30 mmHg,维持 3 h)的肠系膜微血管通透性明显增加($P<0.01$);乳酸林格氏液治疗 12 h 后,肠系膜微血管的通透性部分改善,但差异无统计学意义($P>0.05$);周细胞治疗 12 h 后,肠系膜微血管通透性明显降低,与乳酸林格氏液治疗组相比,降低 35.27%($P<0.01$,图 4),提示周细胞可以明显改善失血性休克所致的肠系膜微血管损伤。

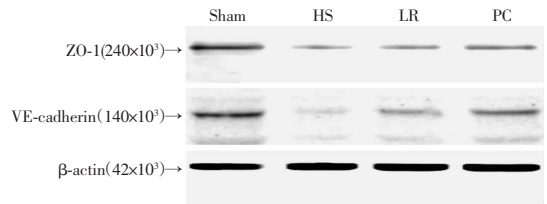
2.5 周细胞对失血性休克大鼠肺血管上 ZO-1 和 VE-cadherin 蛋白表达的影响

与假手术组比,失血性休克组(血压 30 mmHg,维持 3 h)ZO-1 和 VE-cadherin 的表达明显降低。乳酸林格氏液复苏 12 h 后,ZO-1 和 VE-cadherin 的表达有轻微的改变。周细胞治疗 12 h 后,失血性休克大鼠血管 ZO-1 和 VE-cadherin 的表达明显升高(图 5)。



A、B:肠系膜微血管对 FITC-BSA 透过率测定; Sham:假手术组;HS:失血性休克组;LR:乳酸林格氏液治疗组;PC:PC 治疗组; a: $P<0.01$,与 Sham 组比较;b: $P<0.01$,与 LR 组比较

图 4 周细胞对失血性休克大鼠肠系膜微血管通透性的影响

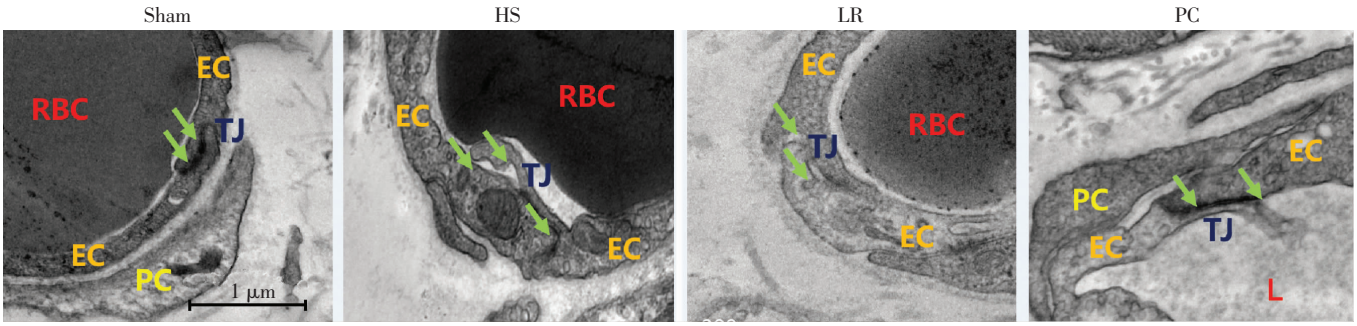


Sham:假手术组;HS:失血性休克组;LR:乳酸林格氏液治疗组;PC:PC 治疗组

图 5 Western blot 检测各组大鼠肺血管上 ZO-1 和 VE-cadherin 蛋白表达的变化

2.6 输注周细胞后对大鼠肺血管内皮细胞间紧密连接的影响

透射电镜观察结果示,与假手术组比,失血性休克组(血压 30 mmHg,维持 3 h)内皮细胞间紧密连接明显破坏。乳酸林格氏液治疗 12 h 后,紧密连接开放程度轻微降低。PC 治疗 12 h 后,紧密连接开放程度显著降低(图 6)。



EC:内皮细胞;PC:周细胞;RBC:红细胞;TJ:紧密连接;L:管腔;Sham:假手术组;HS:失血性休克组;LR:乳酸林格氏液治疗组;PC:PC 治疗组

图 6 透射电镜观察各组大鼠肺血管内皮细胞间紧密连接的变化

3 讨论

失血性休克为严重外伤或创伤所引起的严重并发症,其发生率和病死率都很高。休克后血管渗漏可使血管内液体外渗,导致组织水肿和有效循环量的进一步下降,影响组织和器官功能,并最终发展为多器官功能障碍。因此,研究如何有效地保护或改善失血性休克血管内皮屏障功能具有极其重要的临床意义。目前有很多针对血管渗漏防治的研究,但效果并不显著。

目前已有文献证实周细胞输入可以改善心肌缺血,用于治疗急性心肌梗死[10];保护糖尿病视网膜血管疾病[11];调节脑内淀粉样 β 的代谢,用于治疗阿尔茨海默病[12]等疾病。周细胞具有干细胞特性,是一种多功能干细胞,其免疫原性低,一般不会产生免疫排斥反应,既往动物实验用于治疗多种疾病,初步肯定了周细胞治疗的可行性与安全性。本研究根据前期实验室结果[13]分别比较了输注不同浓度(3×10^5/只、6×10^5/只、10^6/只、3×10^6/只、6×10^6/只)周细胞的效果,发现以10^6/只浓度的周细胞治疗后,对血管通透性改善效果好,且存活时间更长,因此,本实验选择的周细胞输注剂量是10^6/只。

本研究发现,失血性休克后,休克大鼠肺血管周细胞的覆盖明显减少,周细胞相关标志物如 PDGFR-β 和 NG-2 表达均明显降低。内皮细胞间紧密连接破坏,肺血管 ZO-1 和 VE-cadherin 的表达明显降低。肺血管及肠系膜血管渗漏明显增加。输注周细胞 12 h 后,周细胞相关标志物如 PDGFR-β 和 NG-2 表达均明显增多。细胞形态恢复,内皮细胞间紧密连接开放程度明显降低,细胞间连接 ZO-1 和 VE-cadherin 的表达明显升高,肺血管及肠系膜血管通透性明显降低。结果提示 PC 可能是失血性休克血管渗漏的保护靶点,可能为失血性休克的救治带来全新的方向和希望。但其机制如何?目前尚不清楚,需要深入研究。

目前电镜结果显示,内皮细胞和周细胞之间的连接方式有 3 种:①peg-socket 盒;② 缝隙连接(gap junctions);③ 粘附斑(adhesion plaques)[14-16]。周细胞与内皮细胞拥有超过 1 000 多个接触位点,可将相关的信号分子传递给内皮细胞,增加内皮细胞之间的黏附连接和紧密连接。周细胞通过分泌多种因子及趋化因子维持血管屏障稳定,调节内皮细胞增殖、迁移和分化,增加血管的屏障功能。如,ZHAO 等[17]研究发现周细胞分泌的血管生成素-1(angiopoietin-1, Ang-1)可作用于 VEC 上的 Tie-2 受体,进而减少糖基化终末产物,加强内皮细胞间的连接和减少细胞凋亡,实现对糖尿病血管损伤的保护作用,同时,由于周细胞与内皮特殊的连接结构,周细胞可通过其数量的增加,增强了其与内皮缝隙连接、粘附连接的作用,从而增加了血管的屏障功能,改善失血性休克血管的渗漏情况。周细胞与内皮细胞之间通过上述连接对血管的形成、稳定以及渗透性方面起到了至关重要的作用[18]。

本研究结果提示输注周细胞 12 h 后,周细胞相关标志物如 PDGFR-β 和 NG-2 表达均明显增多,血管内皮细胞间紧密连接开放程度显著降低,肺血管及肠系膜血管通透性明显降低,肺血管 ZO-1 和 VE-cadherin 的表达明显升高。周细胞的输注可明显降低失血性休克大鼠血管的通透性,发挥对失血性休克大鼠血管渗漏的保护作用。其直接作用机制可能主要是周细胞与血管内皮细胞直接接触形成紧密和缝隙连接,产生物理覆盖和调节作用。另外,使用透射电镜观察到,输注周细胞 12 h 后失血性休克大鼠肺血管内皮细胞间紧密连接的变化,同时用采用蛋白免疫印迹法,测定输注周细胞 12 h 后失血性休克大鼠肺静脉紧密连接蛋白(ZO-1)的表达增加这一现象,但具体机制有待进一步

研究。同时,我们会进一步观察周细胞是否通过携带保护因子或 microRNA 的微囊泡来实现对失血性休克血管通透性的保护作用。

参考文献:

[1] HUA T F, YANG M, ZHOU Y Y, *et al*. Alda-1 prevents pulmonary epithelial barrier dysfunction following severe hemorrhagic shock through clearance of reactive aldehydes[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 2476252. DOI: 10.1155/2019/2476252.

[2] MA Q Y, ZHAO Z, SAGARE A P, *et al*. Blood-brain barrier-associated pericytes internalize and clear aggregated amyloid-β42 by LRP1-dependent apolipoprotein E isoform-specific mechanism[J]. Mol Neurodegener, 2018, 13: 57. DOI: 10.1186/s13024-018-0286-0.

[3] ZONNEVILLE J, SAFINA A, TRUSKINOVSKY A M, *et al*. TGF-β signaling promotes tumor vasculature by enhancing the pericyte-endothelium association[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 670. DOI: 10.1186/s12885-018-4587-z.

[4] SHIMIZU F, SANO Y, SAITO K, *et al*. Pericyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor increase the expression of claudin-5 in the blood-brain barrier and the blood-nerve barrier[J]. Neurochem Res, 2012, 37(2): 401-409. DOI: 10.1007/s11064-011-0626-8.

[5] TACHIBANA M, YAMAZAKI Y, LIU C C, *et al*. Pericyte implantation in the brain enhances cerebral blood flow and reduces amyloid-β pathology in amyloid model mice[J]. Exp Neurol, 2018, 300: 13-21. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.10.023.

[6] BELL R D, WINKLER E A, SAGARE A P, *et al*. Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging[J]. Neuron, 2010, 68(3): 409-427. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.09.043.

[7] DURHAM J T, DULMOVITS B M, CRONK S M, *et al*. Pericyte chemomechanics and the angiogenic switch: insights into the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy?[J]. Investig Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(6): 3441-3459. DOI: 10.1167/iovs.14-13945.

[8] MCGUIRE P G, RANGASAMY S, MAESTAS J, *et al*. Pericyte-derived sphinogosine 1-phosphate induces the expression of adhesion proteins and modulates the retinal endothelial cell barrier[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(12): 107-115. DOI: 10.1161/atvbaha.111.235408.

[9] ZHU Y, WU H L, WU Y, *et al*. Beneficial effect of intermedin 1-53 in septic shock rats: contributions of rho kinase and BKCA pathway-mediated improvement in cardiac function[J]. Shock Augusta Ga, 2016, 46(5): 557-565. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000639.

[10] CHEN C W, OKADA M, PROTO J D, *et al*. Human pericytes for ischemic heart repair[J]. Stem Cells, 2013, 31(2): 305-316. DOI: 10.1002/stem.1285.

[11] MENDEL T A, CLABOUGH E B D, KAO D S, *et al*. Pericytes derived from adipose-derived stem cells protect against retinal vasculopathy[J]. PLoS ONE, 2013, 8(5): e65691. DOI: 10.1371/journal.pone.0065691.

[12] TACHIBANA M, YAMAZAKI Y, LIU C C, *et al*. Pericyte implantation in the brain enhances cerebral blood flow and reduces amyloid-β pathology in amyloid model mice[J]. Exp Neurol, 2018, 300: 13-21. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.10.023.

[13] 张紫森,刘良明.周细胞对脓毒症大鼠血管反应性的保护作用[J].第三军医大学学报,2019,41(21):2029-2034. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201907039.
ZHANG Z S, LIU L M. Role of pericyte in protecting the vascular reactivity in septic shock rats and its mechanism[J]. J Third Mil Med Univ, 2019, 41(21): 2029-2034. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201907039.

[14] STARK K, ECKART A, HAIDARI S, *et al*. Capillary and arteriolar pericytes attract innate leukocytes exiting through venules and 'instruct' them with pattern-recognition and motility programs[J]. Nat Immunol, 2013, 14(1): 41-51. DOI: 10.1038/ni.2477.

[15] PROEBSTL D, VOISIN M B, WOODFIN A, *et al*. Pericytes support neutrophil subendothelial cell crawling and breaching of venular walls *in vivo*[J]. J Exp Med, 2012, 209(6): 1219-1234. DOI: 10.1084/jem.20111622.

[16] ALON R, NOURSHARGH S. Learning in motion: pericytes instruct migrating innate leukocytes[J]. Nat Immunol, 2013, 14(1): 14-15. DOI: 10.1038/ni.2489.

[17] ZHAO J L, CHEN L, SHU B, *et al*. Angiopoietin-1 protects the endothelial cells against advanced glycation end product injury by strengthening cell junctions and inhibiting cell apoptosis[J]. J Cell Physiol, 2015, 230(8): 1895-1905. DOI: 10.1002/jcp.24920.

[18] BLERVAQUE L, PASSERIEUX E, POMIÈS P, *et al*. Impaired training-induced angiogenesis process with loss of pericyte-endothelium interactions is associated with an abnormal capillary remodelling in the skeletal muscle of COPD patients[J]. Respir Res, 2019, 20(1): 1-12. DOI: 10.1186/s12931-019-1240-6.

(**收稿**:2020-04-21;**修回**:2020-06-30)

(编辑 郭建秀)