

血管疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.001955

婴幼儿血管瘤消退期的脂肪细胞形成

张煜¹, 吕泉锐¹, 张玮², 熊丽霞³

(1. 南昌大学第一临床医学院, 南昌 330006; 2. 南昌大学基础医学院病理生理学教研室, 南昌 330006;

3. 赣南医学院基础医学院, 赣州 341000)

【摘要】婴幼儿血管瘤是一种发生于婴儿的常见血管良性病变。多数婴幼儿血管瘤会在发病数年内自行消退,但是仍有部分患者无法自行消退,且引起一系列后遗症,因此对消退期的机制研究成为干预婴幼儿血管瘤正常消退的关键。脂肪细胞形成是婴幼儿血管瘤消退期的重要病理特征,而产生脂肪细胞的祖细胞一直是学术界争议的话题。本文结合最新的研究内容,讨论了大量出现在婴幼儿血管瘤消退期的脂肪细胞来源问题,阐述了其组织学和细胞学的观点,以及其中存在的内皮-间质转化机制,为婴幼儿血管瘤的临床干预提供思路。

【关键词】婴幼儿血管瘤;脂肪细胞;间充质干细胞;周细胞;内皮间质转化

【中图分类号】R732.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-06-29

Formation of adipocytes in the involution phase of infantile hemangioma

Zhang Yu¹, Lü Xiaorui¹, Zhang Wei², Xiong Lixia³

(1. First Clinical Medical College, Nanchang University; 2. Teaching and Research Section of Pathophysiology, Basic Medical College, Nanchang University; 3. Basic Medical College, Gannan Medical University)

【Abstract】Infantile hemangioma is a common benign vascular tumor of infancy. Involution often commences within several years after onset in most infants, but some patients still cannot achieve spontaneous regression. Infantile hemangioma may also cause a series of sequelae. Therefore, the research on the mechanism of involution is the key to normal involution of infantile hemangioma. The formation of adipocytes is an important pathological feature of infantile hemangioma in the involution phase, and adipogenic progenitor cells have always been a controversial topic in the academic community. With reference to the latest research advances, this article discusses the source of the large number of adipocytes that appear in the involution phase of infantile hemangioma and elaborates on the histological and cytological viewpoints and the role of endothelial-mesenchymal transition, in order to provide new thoughts for clinical intervention of infantile hemangioma.

【Key words】infantile hemangioma; adipocyte; mesenchymal stem cell; pericyte; endothelial-mesenchymal transition

婴幼儿血管瘤(infantile hemangioma, IH)或称婴幼儿富于细胞性血管瘤(cellular hemangioma of infancy),是一种常见的婴儿良性肿瘤,常起源于血管内皮细胞的异常增殖和分化^[1]。与IH发展相关的危险因素主要包括早产和胎盘异常^[2]。德国数据库显示其多发于白人婴儿,发病率为2.0%~3.2%,男女比例约为1:1.4^[3]。IH的遗传方式可能与常染色体显性遗传和母体传播有关^[4]。IH常常于出生后2年内起病,瘤体可迅速增大,伴明显的临床症状。患儿的颜面部、颈部等处会出

现单发或多发的实质性病灶,呈鲜红色斑块样改变^[5]。值得注意的是,大多数IH会在发病数年内自行消退,但仍有约10%的患儿无法消退完全或产生一系列的严重并发症及后遗症,如出血、溃疡、感染等^[6]。目前临床上对IH的消退机制尚不完全清楚,而且现有的针对IH的治疗有诸多局限性,最常见的外科手术治疗容易导致感染及毁容甚至畸形^[7]。近期发现的β-受体阻滞剂——普萘洛尔的治疗也有众多不良反应,如抽搐、心律失常及哮喘等^[8]。因此,对IH消退机制的研究是提高IH患者治疗效果的关键。

IH的临床病程可大致分为2期:增殖期和消退期。大量纤维脂肪组织的形成是IH在消退期及消退完成后的一大病理特点,并且IH的血管结构逐渐被小叶状分布的纤维脂肪组织及少量小动静脉和微血管所替代^[9-10]。基于以上事实,对

作者简介:张煜, Email: 785009560@qq.com,

研究方向: 婴儿血管瘤。

通信作者: 熊丽霞, Email: xionglixia@ncu.edu.cn。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 31660287)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20190402.0858.002.html>

(2019-04-03)

脂肪组织来源的研究可能成为 IH 研究中的重要线索。本文将根据脂肪细胞的形成过程,阐述形成脂肪细胞的各级细胞之间的关系。

婴幼儿血管瘤的组织病理学特征如下。①瘤体增长迅速并可以缓慢自发地退化。②组织学特征随病程时期的变化而改变。③增殖期镜下可见有丝分裂活跃的大量内皮细胞和周细胞形成毛细血管或小圆腔。④病变毛细血管与局部组织成分非破坏性混合。⑤消退期镜下病变毛细血管逐渐消失,基底膜增厚,并伴有凋亡碎片镶嵌其中,血管周围肥大细胞增多。⑥末期病变由松散的纤维状或纤维脂质基质组成,扩大的营养和排泄血管持续存在。⑦GLUT1 免疫染色可用于确诊。

1 IH 中的脂肪组织来源于间充质干细胞

脂肪组织(adipose tissue)主要由脂肪细胞(adipocyte)组成,在正常人体中起着维持能量及代谢稳定的重要作用^[1]。除了脂肪细胞,脂肪组织还被成纤维细胞、纤维脂肪前体细胞、内皮细胞和免疫细胞等包绕^[2]。在 IH 的消退期中,不仅镜下可以观察到小叶状分布的纤维脂肪组织,还可以检测到有脂质代谢相关的基因和蛋白的过表达,如 APM1、围脂滴蛋白(perilipin)、脂肪酸结合蛋白和脂蛋白脂肪酶等^[3]。脂肪形成(adipogenesis)主要分为 2 步:间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)向脂肪前体细胞(pre-adipocyte)的转变和脂肪前体细胞向脂肪细胞的最终分化^[4]。因此, MSCs 的存在是形成脂肪细胞的前提。MSCs 具有自我更新(self-renewal)的能力和潜能的分化能力,可以分化为脂肪细胞、骨细胞、软骨细胞、肌细胞等^[5]。MSCs 最早是在骨髓中被提取出来的^[6],而后是外周血和脐带血^[7-18]。Yu 等^[9]成功从 IH 组织中提取到 MSCs(Hem-MSCs),证明 IH 中也存在有 MSCs。T-box 转录因子家族之一的 TBX2 是促进 Hem-MSCs 向脂肪细胞分化的一大要素。TBX2 在 Hem-MSCs 中高表达,进而诱导影响脂肪细胞生成的早期转录因子 CCAAT/增强子结合蛋白- β (CCAAT/enhancer-binding protein- β , C/EBP β) 和 C/EBP δ 以及晚期转录因子 C/EBP α 和过氧化物酶体增殖剂激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2, PPAR γ 2)表达增加,敲除 TBX2 基因会导致 IH 中的脂肪细胞生成完全消失,说明 TBX2 在 Hem-MSCs 中处于活跃状态并维持了其向脂肪细胞分化的潜能^[20]。

Hem-MSCs 在 IH 的增殖期和消退期均存在,且标志物特征一致,均表达有间充质标志物 CD105(SH2)、SH3、SH4、CD90 及 CD29 等,不表达造血标记物、T 细胞标记物和上皮细胞标记物。研究发现,增殖期 IH 中的 MSCs 表达量明显高于消退期^[9]。此种现象很可能是消退期的 MSCs 大多已经

分化为脂肪细胞,或者增殖期 IH 对 MSCs 有广泛的募集作用而消退期中募集作用消失所致。值得注意的是,即使增殖期 IH 中的 MSCs 表达量高于消退期,增殖期 IH 的血管内皮细胞可以表达一种抑制 MSCs 分化的因子——前脂肪细胞因子-1。由于前脂肪细胞因子-1 的表达,增殖期 IH 中 MSCs 分化为脂肪细胞的潜能受到抑制^[21]。另外,血小板源生长因子 BB 在 IH 增殖期中表达增加,其可以特异性抑制 C/EBP α 和 PPAR γ 的活化,进而抑制 MSCs 向脂肪细胞的转化^[22]。这也解释了消退期才出现大量脂肪细胞的原因。

2 Hem-MSCs 的组织学来源

人类的 MSCs 可以来源于许多器官和组织,包括骨髓、血液、真皮、骨骼和脂肪组织等^[23],而 IH 中存在的 MSCs 组织学来源尚不清楚。在以往的研究中发现,血管瘤中的 MSCs 与骨髓来源的 MSCs 相似^[6]。在形态学上,这些 Hem-MSCs 生长为成纤维细胞样形态,并在低密度铺板时形成细胞群落;在分化潜能上,使用相同条件进行诱导后, Hem-MSCs 与骨髓来源的 MSCs 均可分化成为脂肪细胞、成骨细胞及肌细胞;在细胞传代培养上, Hem-MSCs 随传代次数增多,细胞群落形成和分化为脂肪细胞的能力逐渐减弱,与前人文献所述的来自骨髓中的 MSCs 分化潜能和衰老类似^[24]。最近的证据表明,这可能与缺乏端粒酶活性有关^[25]。移植的 Hem-MSCs 在特定组织里有特定的分化趋向性,这主要与细胞所在环境有关。此外, Hem-MSCs 表现出 X 染色体失活的随机模式,表明这些细胞并非克隆衍生的。它们并不来自单一族群,可能是从多处被募集至血管瘤部位^[9]。多个动物实验发现,移植 MSCs 后在小鼠的患病组织如肌肉、皮肤、黑色素瘤处出现了相应组织再生,提示移植的 MSCs 在特定组织里有特定的分化趋向性,这主要取决于其所在环境。在血管瘤组织中,被募集的 Hem-MSCs 可以根据血管瘤的环境分化为脂肪细胞^[26]。由此推测, Hem-MSCs 可能是从骨髓中通过血液循环或从邻近 MSCs 壁龛中募集来到 IH 的部位,在增殖期和消退期分化为脂肪细胞。

3 Hem-MSCs 的细胞学观点

以往学者普遍认为,壁细胞(mural cells)[包括周细胞(pericytes,多存在于微血管周围)和血管平滑肌细胞(vascular muscle cells,多存在于更大的血管周围)]具有 MSCs 的特性,可以分化为多种细胞类型,包括脂肪细胞。Vishvanath 等^[27]通过构建 *Zfp423^{Cre}* (*Zfp423* 为脂肪前体细胞形成相关基因)标记的小鼠,利用系谱跟踪系统发现壁细胞(PDGFR β ⁺)是白色脂肪细胞(white adipose cells)的前体细胞。后续的实验将

小鼠长时间冷暴露后,在白色脂肪细胞库中观察到了几个与壁细胞标记相同的米色脂肪细胞(beige adipose cells)小簇,进一步说明壁细胞也可被募集成为米色脂肪细胞,但并不显著。Berry 等^[28]发现细胞衰老减少了冷暴露后壁细胞分化为米色脂肪细胞的可能性,通过靶向调控壁细胞内的 p38/MAPK-p16^{ink4a} 通路便能恢复其活力。多种组成型和诱导型 Cre-表达模型的遗传谱系追踪也显示,米色脂肪细胞中检测到了较弱的壁细胞表达特征^[29],证实了前者来源于壁细胞的可能性。此外,敲除小鼠体内壁细胞关键性调节因子心肌素相关转录因子 A(myocardin-related transcription factor A, MRTFA)后,小鼠白色脂肪细胞库中出现了大量的米色脂肪细胞^[30]。也有文献报道,Notch3 在 IH 增殖期表达于管周血管瘤相关干细胞(Hem-SCs)和血管瘤相关内皮细胞(Hem-ECs)中,而在消退期则出现于壁细胞中,并且敲低 Notch3 会抑制壁细胞分化,显著降低 IH 血流量、血管口径和管周细胞覆盖面积^[31]。这些结果均提示壁细胞可以作为 MSCs,并且在特定环境下分化为各类脂肪细胞。而 IH 的组织学特征中除了内皮细胞(endothelial cells, ECs)恰恰就存在有壁细胞(IH 中称为周细胞),因此可以推测,周细胞可能是 IH 中分化为脂肪细胞的 MSCs。

Guimarãescamboa 等^[32]在近期的研究中对这一观点提出质疑,他们利用 Tbx18-CreERT2 选择性标记小鼠多个器官的周细胞,并在衰老或不同病理模型下观察其变化。实验结果显示无论是在衰老模型或不同的病理模型下,周细胞均未显著分化为其他系谱细胞,而是保持原来性质不变。该结果表明周细胞并不能有效充当 MSCs,而之前在体外培养或体内移植后所观察到的周细胞的多潜能分化特性及转录活性可能是人造细胞培养环境所致。同时,他们提出外膜成纤维细胞才是血管周脂肪细胞前体细胞^[33]。之前的研究由于壁细胞和外膜成纤维细胞均可表达 PDGFR β 且两者紧密相连而不易区分,而根据细胞表面抗原 CD34 和 CD146 的表达可以进行区分(壁细胞 CD146 单一阳性,外膜成纤维细胞 CD34 单一阳性)。Rodeheffer 等^[34]的实验利用多步 FACS 方案从小鼠脂肪组织基质血管部分纯化细胞,显示具有 CD34⁺标记的细胞在体外可以诱导分化为脂肪细胞。然而 Guimarãescamboa 的结果建立于其独特的短期饮食喂养方案,小鼠的脂肪增长可能来自脂肪细胞膨胀而非增生,以至于后者尽管对周细胞进行了特异性标记,却没有在高脂饮食模型中观察到标记的脂肪细胞。而成年动物白色/褐色脂肪细胞分化需要冷暴露或肾上腺素的诱导,并且脂肪细胞的聚集精准度还需要考虑性别、年龄及冷暴露时间等多种因素^[35]。更重要的是, IH 主要由微血管组成,血管壁仅由单层内皮细胞和周细胞组成,并不存在 Guimarãescamboa 所指的外膜成纤维细胞。因而并不能推翻 IH 中脂肪细胞来源于壁细胞的假设。

4 内皮细胞与周细胞的转化

虽然关于 Hem-MSCs 的细胞学观点存在争议,但壁细胞(血管瘤中为周细胞)可以充当 MSCs 这一观点仍被大多数学者所接受。有研究显示,在血管生成的过程中,周细胞可能来源于内皮细胞本身,也就是说 Hem-ECs 可能将会经历内皮-间质转化(endothelial-mesenchymal transition, EndoMT)的过程,从而成为具有间充质表型的周细胞被募集^[36]。如 Wu 等^[37]的实验发现 M1 巨噬细胞能够诱导内皮细胞中的 EndoMT 过程,并且与婴幼儿血管瘤的消退密切相关。本课题组此前的研究也证实了 IH 中确实存在着 EndoMT 的进程,在 IH 的增殖期及消退期均有 EndoMT 相关转录因子 Twist, Zeb1, Smad 及间充质细胞标志物 N-钙黏蛋白(N-cadherin)、 α -SMA 和 Vimentin 的表达上升^[38]。

另外, Gupta 等^[39]同样使用 Zfp423GFP 标记构建了周细胞的小鼠模型,与 Vishvanath 等^[35]不同的是, Gupta 等^[39]发现不仅是周细胞,一小支 CD31⁺ECs 也表现出了 GFP⁺,而且 CD31⁺ECs 仅存在于脂肪组织周围,表明 Zfp423⁺ECs 可能是脂肪细胞的来源之一。而 Medici 等^[40]研究表明,经由 BMP 依赖的 EndoMT 转化而来的间质细胞具有形成脂肪细胞的能力,而 Zfp423 可以放大 BMP 信号通路促脂肪生成和诱导 PPAR γ 的能力^[41-42]。这样就可以推测, IH 中 Zfp423⁺ECs 能够通过 EndoMT 成为 PPAR γ ⁺周细胞进而生成脂肪组织。值得注意的是,分离培养的脂肪细胞还可以退分化成为有功能的内皮细胞,进一步提示内皮细胞在脂肪形成中具有重要作用^[43]。

5 总结和展望

本研究着眼于婴幼儿血管瘤消退期产生的大量脂肪细胞,分析了其脂肪细胞的来源及可能的脂肪细胞生成机制,并作出如下假设(图 1):在 IH 的发生发展过程中,内皮细胞可以经由 EndoMT 等过程转化为周细胞,而周细胞具有 MSCs 的特性,与从血液循环或临近壁龛而来的 MSCs 共同组成 Hem-MSCs,最终分化为脂肪细胞;另一方面由于 IH 增殖期对周细胞的募集作用强于消退期,且存在诸如前脂肪细胞-1 的因子可以抑制 IH 增殖期 MSCs 的分化,导致 IH 消退期脂肪细胞生成量远大于增殖期,并使大量脂肪细胞的产生成为消退期的特征之一。

但是要证实这一假说仍有许多问题亟待解决。一方面,目前的研究中缺乏绝对特异性的周细胞标记基因工具,限制了系谱追踪实验的可靠性^[44]。并且,即使一些周细胞可能具有可塑性,是否所有周细胞均具有相同的干细胞潜能并不清楚^[45]。另一方面,如前文所述,在 Vishvanath 等^[27]的实验中,小

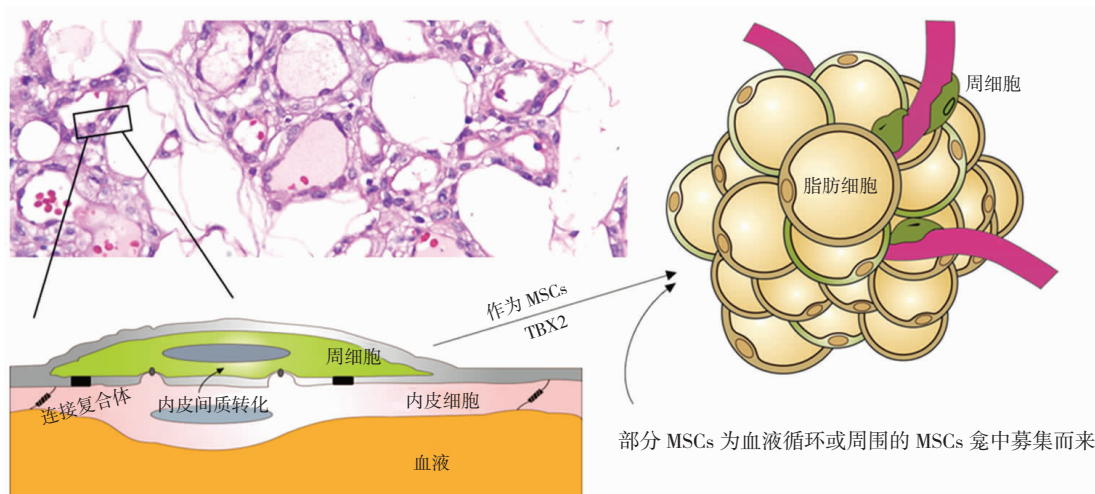


图 1 IH 中脂肪形成的过程

鼠长时间冷暴露(2周)后,白色脂肪细胞库中出现了带有壁细胞标记物的米色脂肪细胞。除此之外,在小鼠经过1周的冷暴露后,白色脂肪细胞库便出现了大量与壁细胞无关的米色脂肪细胞,说明米色脂肪细胞的形成机制还需要探索。Guimarãescamboa 等^[32]的结果也需要精确验证,来说明是否是体外的培养环境导致周细胞可以被检测出 MSCs 的特性而其实际在体内没有此特性。

尽管 IH 消退期中脂肪细胞的发生机制仍需更多的研究来支持验证,但其为 IH 的治疗提供了思路。临床上可以通过作用于 *TBX2* 基因等特殊靶点从而激活增殖期 IH 中的 MSCs,诱导脂肪细胞生成,使 IH 尽快结束增殖期而进入消退期;也可以通过干预消退期 IH 的脂肪细胞生成过程从而加速并安全地度过这一时期。这为 IH 的治疗及预防后遗症提供了新思路。

参 考 文 献

- [1] Barnés CM,Christison-Lagay EA,Folkman J. The placenta theory and the origin of infantile hemangioma[J]. *Lymphat Res Biol*,2007,5(4): 245.
- [2] Smith CJF,Friedlander SF,Guma M,et al. Infantile hemangiomas: an updated review on risk factors,pathogenesis,and treatment[J]. *Birth Defects Res*,2017,109(11):809-815.
- [3] Seiffert A,Schneider M,Roessler J,et al. Incidence,treatment patterns,and health care costs of infantile hemangioma: results of a retrospective German database analysis[J]. *Pediatr Dermatol*,2017,34(4):450-457.
- [4] Castrén E,Salminen P,Vikkula M,et al. Inheritance patterns of infantile hemangioma[J]. *Pediatrics*,2016,138(5):e20161623.
- [5] Chang LC,Haggstrom AN,Drolet BA,et al. Growth characteristics

- of infantile hemangiomas; implications for management[J]. *Pediatrics*, 2008,122(2):360-367.
- [6] Rotter A,De ZO. Infantile hemangioma: pathogenesis and mechanisms of action of propranolol[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*,2017,15(8): 1185.
- [7] Waner M. The surgical management of infantile hemangiomas[J]. *Otolaryngol Clin North Am*,2018,51(1):125-131.
- [8] Lo K,Mihm M,Fay A. Current theories on the pathogenesis of infantile hemangioma[J]. *Semin Ophthalmol*,2009,24(3):172-177.
- [9] Frieden IJ,Haggstrom AN,Drolet BA,et al. Infantile hemangiomas: current knowledge,future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9,2005,Bethesda,Maryland, USA[J]. *Pediatr Dermatol*,2005,22(5):383-406.
- [10] North PE. Pediatric vascular tumors and malformations[J]. *Surg Pathol Clin*,2010,3(3):455.
- [11] Galic S,Oakhill JS,Steinberg GR,et al. Adipose tissue as an endocrine organ[J]. *Mol Cell Endocrinol*,2014,18(1):41-58.
- [12] Cinti S. The adipose organ[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*,2005,73(1):9-15.
- [13] Yu Y,Wylysears J,Boscolo E,et al. Genomic imprinting of IGF2 is maintained in infantile hemangioma despite its high level of expression[J]. *Mol Med*,2004,10(7-12):117-123.
- [14] Cristancho AG,Lazar MA. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2011, 12(11):722.
- [15] Tuan RS,Boland G,Tuli R. Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering[J]. *Arthritis Res Ther*,2002,5(1):32.
- [16] Pittenger MF,Mackay AM,Beck SC,et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. *Science*,1999,284(5411): 143-147.
- [17] Zvaifler NJ,Marinova-Mutafchieva L,Adamas G,et al. Mesenchy-

- mal precursor cells in the blood of normal individuals[J]. *Arthritis Res Ther*, 2000, 2(6):477.
- [18] Kim J, Kim S, Park S, et al. Mesenchymal progenitor cells in the human umbilical cord[J]. *Ann Hematol*, 2004, 83(12):733–738.
- [19] Yu Y, Fuhr J, Boye E, et al. Mesenchymal stem cells and adipogenesis in hemangioma involution[J]. *Stem Cells*, 2006, 24(6):1605–1612.
- [20] Todorovich SM, Khan ZA. Elevated T-box 2 in infantile hemangioma stem cells maintains an adipogenic differentiation-competent state[J]. *Dermatoendocrinol*, 2013, 5(3):352–357.
- [21] Itinteang T, Vishvanath A, Day DJ, et al. Mesenchymal stem cells in infantile haemangioma[J]. *J Clin Pathol*, 2011, 64(3):232–236.
- [22] Roach E, Chakrabarti R, Park N, et al. Intrinsic regulation of hemangioma involution by platelet-derived growth factor[J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3(6):e328.
- [23] Le Blanc K, Davies LC. MSCs—cells with many sides[J]. *Cytotherapy*, 2018, 20(3):273–278.
- [24] Digirolamo CM, Stokes D, Colter D, et al. Propagation and senescence of human marrow stromal cells in culture: a simple colony-forming assay identifies samples with the greatest potential to propagate and differentiate[J]. *Br J Haematol*, 1999, 107(2):275–281.
- [25] Zimmermann S, Voss M, Kaiser S, et al. Lack of telomerase activity in human mesenchymal stem cells[J]. *Leukemia*, 2003, 17(6):1146–1149.
- [26] Studeny M, Marini FC, Champlin RE, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for interferon-beta delivery into tumors[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(13):3603.
- [27] Vishvanath L, Macpherson KA, Hepler C, et al. Pdgfr β ⁺ mural preadipocytes contribute to adipocyte hyperplasia induced by high fat diet feeding and prolonged cold exposure in adult mice[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(2):350–359.
- [28] Berry DC, Jiang Y, Arpke RW, et al. Cellular aging contributes to failure of cold-induced beige adipocyte formation in old mice and humans[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(1):166–181.
- [29] Long JZ, Svensson KJ, Tsai L, et al. A smooth muscle-like origin for beige adipocytes[J]. *Cell Metab*, 2014, 19(5):810–820.
- [30] McDonald ME, Li C, Bian H, et al. Myocardin-related transcription factor a regulates conversion of progenitors to beige adipocytes[J]. *Cell*, 2015, 160(1–2):105.
- [31] Edwards AK, Glithero K, Grzesik P, et al. NOTCH3 regulates stem to-mural cell differentiation in infantile hemangioma[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(21):e93764.
- [32] Guimarãescamboa N, Cattaneo P, Sun Y, et al. Pericytes of multiple organs do not behave as mesenchymal stem cells *in vivo* [J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 20(3):345.
- [33] Guimarãescamboa N, Evans SM. Are perivascular adipocyte progenitors mural cells or adventitial fibroblasts?[J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 20(5):587.
- [34] Rodeheffer MS, Birsoy K, Friedman JM. Identification of white adipocyte progenitor cells *in vivo*[J]. *Cell*, 2008, 135(2):240–249.
- [35] Vishvanath L, Long JZ, Spiegelman BM, et al. Do adipocytes emerge from mural progenitors?[J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 20(5):585.
- [36] Armulik A, Abramsson A, Betsholtz C. Endothelial/pericyte interactions[J]. *Cir Res*, 2005, 16(1):512–523.
- [37] Wu KQ, Muratore CS, So EY, et al. M1 macrophage-induced endothelial-to-mesenchymal transition promotes infantile hemangioma regression[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(9):2102–2111.
- [38] Yang WP, Zhang Y, Sun Y, et al. Role of endothelial-mesenchymal transition in the tumorigenesis of infantile hemangioma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(6):6751–6758.
- [39] Gupta RK, Mepani RJ, Kleiner S, et al. Zfp423 expression identifies committed preadipocytes and localizes to adipose endothelial and perivascular cells[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(2):230.
- [40] Medici D, Shore EM, Lounev VY, et al. Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells[J]. *Nat Med*, 2010, 16(12):1400–1406.
- [41] Gupta RK, Arany Z, Seale P, et al. Transcriptional control of preadipocyte determination by Zfp423[J]. *Nature*, 2010, 464(7288):619.
- [42] Hata A, Seoane J, Lagna G, et al. OAZ uses distinct DNA- and protein-binding zinc fingers in separate BMP-Smad and Olf signaling pathways[J]. *Cell*, 2000, 100(2):229–240.
- [43] Planatbenard V, Silvestre J, Cousin B, et al. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells physiological and therapeutic perspectives[J]. *Circulation*, 2004, 109(5):656–663.
- [44] Armulik AG, Genové G, Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises[J]. *Dev Cell*, 2011, 21(2):193–215.
- [45] Caplan AI. All MSCs are pericytes?[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 3(3):229–230.

(责任编辑:唐秋姗)