

动物特络细胞的研究进展

余航^① 叶亚琼^① 赵海全^① 张晖^{①②*}

① 佛山科学技术学院生命科学与工程学院 佛山 528231; ② 江西农业大学动物科学技术学院 南昌 330045

摘要: 特络细胞是一种新型间质细胞, 其最显著的形态特征是具有极其细长且粗细不均而呈念珠形的细胞突起, 可以和周围的同/异型细胞、血管、神经末梢等形成细胞连接。特络细胞还可释放细胞外囊泡 (EVs) 和其他信号分子, 从而发挥其潜在的生理功能。先前的研究表明, 特络细胞的功能与动物组织再生有关, 因此对于低等动物特络细胞的研究有助于进一步理解其参与组织再生的机理, 为人类再生医学提供参考。本文综述了近年来有关特络细胞在不同动物器官组织中的分布位置、免疫表型、超微结构特点、与周围细胞型的结构关系以及特络细胞功能的研究进展, 探讨了已有研究中不同动物组织器官中特络细胞在超微结构上的差异, 有助于进一步理解特络细胞的生物学特性与生理功能。

关键词: 特络细胞; 间质细胞; 免疫表型; 超微结构; 生理功能

中图分类号: Q955 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263 (2021) 05-791-09

Advances in Research on Telocyte of Animals

YU Hang^① YE Ya-Qiong^① ZHAO Hai-Quan^① ZHANG Hui^{①②*}

① College of Life Science and Engineering, Foshan University, Foshan 528231;

② College of Animal Science and Technology, Jiangxi Agricultural University, Nanchang 330045, China

Abstract: Telocytes are a new type of interstitial cells. The most prominent morphological feature of telocytes is their very long and thin moniliform cellular prolongations with uneven thickness (telopodes) that can form cellular connections with surrounding homologous/heterogenous cells, blood vessels, and nerve endings. Telocytes are able to release extracellular vesicles and signal molecules, thus to exert their potential physiological functions. Previous studies have shown that the function of telocytes is related to the tissue regeneration in animals, therefore, the researches on telocytes in lower animals can help to further understand the mechanism of how telocytes participate in tissue regeneration and provide insights into human regenerative medicine. This review article summarizes the recent advances in researches on telocytes including their organ locations, immunophenotypes, ultrastructural characteristics, structural relationships with surrounding cells, and functions in different animal species. The ultrastructure differences of telocytes in tissues and organs of different animals are also discussed. This review aims to help researchers further

基金项目 国家自然科学基金项目 (No. 31760716, 31560681), 江西省科技计划项目 (No. 20151BBF60007, 20171ACB21028);

* 通讯作者, E-mail: zhanghui429@hotmail.com;

第一作者介绍 余航, 男, 硕士研究生; 研究方向: 动物组织学与胚胎学; E-mail: 907319977@qq.com.

收稿日期: 2021-01-05, 修回日期: 2021-06-27 DOI: 10.13859/j.cjz.202105017

understand the biological characteristics and potential physiological functions of telocytes.

Key words: Telocyte; Interstitial cells; Immunophenotype; Ultrastructure; Physiological function

特络细胞是 Popescu 等于 2005 年发现的一种新型间质细胞, 因其形态结构与 Cajal 间质细胞 (interstitial cell of Cajal, ICC) 类似, 将这种细胞称为类 Cajal 间质细胞 (interstitial Cajal-like cells, ICLCs)。但后期研究发现特络细胞与 Cajal 间质细胞不仅形态结构不同, 且免疫表型也不同, 是一种全新的间质细胞。为了与 Cajal 间质细胞清晰区分, 2010 年 Popescu 等将其命名为 Telocyte。自该细胞被正式命名为 Telocyte (特络细胞) 后, 有关其生理功能的研究逐步开展, 但是到目前为止, 其具体的生理功能仍需进一步研究和确定。本文综述了近年关于特络细胞在不同动物中的最新研究成果, 有助于进一步理解特络细胞的生物学特性及其生理功能, 为后续开展特络细胞相关研究提供参考。

1 特络细胞的一般形态结构特点

在形态上, 特络细胞最典型的特征是具有 1 ~ 5 个非常细长的念珠状的细胞突起 (telopode), 长度在几十到几百微米之间 (Popescu et al. 2010)。特络细胞的细胞体形状通常由其拥有的细胞突起数量决定, 当特络细胞具有 1 个细胞突起时细胞呈梨形, 具有 2 个时呈纺锤状, 具有 3 个细胞突起时胞体呈三角形 (Faussone et al. 2011)。细胞突起具有以下结构特点: 细胞突起由膨大节段 (podom) 和细长节段 (podomer) 交替形成, 其宽度不均匀且长度不等, 有时具有叉状分支结构; 细胞突起的膨大节段内可容纳线粒体、粗面内质网和细胞质膜微囊 (caveolae) 等结构 (Popescu et al. 2011, Crețoiu et al. 2012)。由膨大节段和细长节段交替形成的细胞突起是特络细胞独有的特征性结构, 可以将特络细胞和其他类型间质细胞区分开来 (图 1)。

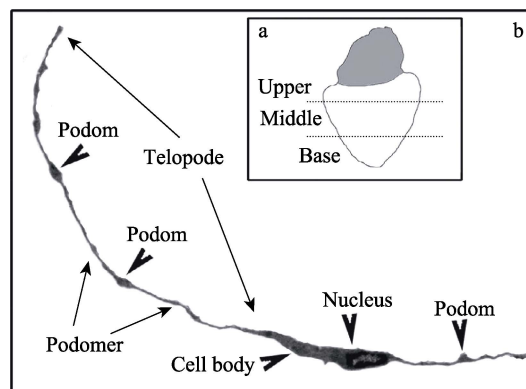


图 1 热带爪蟾心肌中具有典型超微结构特征的特络细胞 (引自 Lv et al. 2020)

Fig. 1 A telocyte with typical ultrastructural characteristics in the myocardium of *Xenopus tropicalis* (from Lv et al. 2020)

a. 热带爪蟾心示意图; b. 热带爪蟾心肌中的特络细胞。

a. Schematic diagram of the heart of *Xenopus tropicalis*; b. Telocyte in the myocardium of *Xenopus tropicalis*.

Upper. 上部; Middle. 中部; Base. 底部; Telopode. 特络细胞的细胞突起; Podom. 细胞突起的膨大节段; Podomer. 细胞突起的细长节段; Cell body. 细胞体; Nucleus. 细胞核

2 特络细胞的鉴定方法

因特络细胞的细胞突起非常细, 其内的线粒体、粗面内质网和细胞质膜微囊等微细结构在光学显微镜下难以分辨, 而在透射电子显微镜 (transmission electron microscopy, TEM) 下可以清晰地分辨出这些结构, 因此目前应用透射电子显微镜鉴别不同动物器官和组织内的特络细胞被认为是最准确的方法 (Xiao et al. 2013)。免疫组织化学技术 (immunohistochemistry, IHC) 也是用来鉴定特络细胞的常用方法。但是特络细胞在免疫表型上具有异质性, 目前为止没有发现单一的特异性标记物可以用来鉴定特络细胞 (Crețoiu et al. 2017), 但也有一些常用的免疫组织化学标记物, 如 c-Kit、CD34、

vimentin、PDGFR 等 (Kondo et al. 2019)。透射电镜技术结合免疫组织化学技术是目前鉴定不同器官和组织内特络细胞的较好方法。

3 特络细胞在不同动物中的研究进展

基于特络细胞特殊的形态特点, 相关学者目前已经在不同类型的动物, 包括哺乳动物、鱼类、鸟类、两栖动物和爬行动物器官中鉴定到了特络细胞, 其不同动物中的器官分布类型、免疫表型、超微形态特征、与周围细胞的关系及其潜在的生理功能概况如下。

3.1 哺乳动物

在啮齿动物中的研究发现, 大鼠 (*Rattus norvegicus*) 心肌细胞间质中 c-Kit⁺和 CD34⁺的特络细胞具有小的细胞体和极细长的念珠状细胞突起, 细胞突起由膨大节段和细长节段交替组成 (Zhao et al. 2013)。小鼠 (*Mus musculus*) 眼结膜固有层、角膜缘区、巩膜和虹膜间质中的特络细胞有卵圆形的细胞核, 周围有薄层细胞质和细长的念珠状细胞突起, 同时特络细胞通过细胞突起与干细胞、黑素细胞、神经末梢及巨噬细胞形成纳米范围接触, 提示特络细胞可能在眼组织再生中发挥功能 (Luesma et al. 2013)。在裸鼯鼠 (*Heterocephalus glabe*) 中的研究表明 (Haseeb et al. 2019), 其睾丸间质空间中 CD34⁺的特络细胞有一个较小细胞体和细长的细胞突起, 睾丸间质内的板层小体 (multilamellar bodies, MLBs) 沿着特络细胞的细胞突起方向分布, 特络细胞与板层小体之间的膜与膜接触密切, 在睾丸间质空间中, 特络细胞可能促进了板层小体向靶细胞如间质细胞和血管的转运。穴兔 (*Oryctolagus cuniculus*) 肺组织中 CD34⁺的特络细胞由一个微小的细胞体和极长的细胞突起组成, 细胞突起有时呈现出分支结构, 特络细胞通过细胞突起与邻近的特络细胞形成同型细胞连接或与平滑肌细胞和肺泡细胞形成异细胞连接, 在穴兔肺血管中发现特络细胞, 提示特络细胞在血管生成中的潜在作用, 对于穴兔肺组织, 特络细胞可能参与

了肺组织发生的调节 (Awad et al. 2019)。

比格犬 (*Canis lupus familiaris*) 硬脑膜中的特络细胞具有典型的细长细胞突起, 在二维切片下每个特络细胞的细胞突起数量在 1 至 4 个之间, 特络细胞通常被大量的胶原纤维包裹, 不同的特络细胞通过它们在硬脑膜中的细胞突起相互连接从而形成一个 3 维网络, 同时特络细胞通常接近毛细血管, 其可能在硬脑膜修复或再生过程发挥作用 (Xu et al. 2016)。山羊 (*Capra hircus*) 瘤胃内 CD34/vimentin⁺的特络细胞广泛分布于环肌层 (circular muscle layer) 与纵肌层 (longitudinal muscle layer) 之间的肌间神经丛, 同时也存在于环肌层和纵肌层, 在超微结构上这些特络细胞表现为小的细胞体, 细胞突起内有线粒体、粗面内质网和细胞质膜微囊, 常与邻近的细胞突起、胶原纤维、神经纤维、平滑肌细胞、神经束、平滑肌束以及血管建立密切接触, 细胞突起部位可以释放细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs)。山羊瘤胃内的特络细胞可能在支持肌层结构, 直接或间接促进细胞间信号传导中发挥作用 (Liang et al. 2019)。单峰驼 (*Camelus dromedarius*) 输精小管内 CD34⁺、VEGF⁺、vimentin⁺的特络细胞有一个细胞体和多个细胞突起, 大多数特络细胞的细胞核呈锯齿状。春季和夏季单峰驼睾丸输出小管内的特络细胞超微结构存在一些差异, 春季特络细胞的细胞突起变大并且充满分泌囊泡 (secretory vesicles), 同时通过扫描电镜观察到细胞突起上有大量分泌性团块脱落, 而在夏季, 特络细胞表现出一个小的细胞体, 细胞突起内少见分泌囊泡 (Abdel-Maksoud et al. 2019)。

3.2 鸟类

中国三黄鸡 (*Gallus domesticus*) 输卵管膨大部肌层和黏膜固有层以及回肠的肌层和黏膜固有层内的特络细胞呈梨形、纺锤形和三角形的胞体, 有细长的细胞突起, 细胞突起周围存在有分泌囊泡。特络细胞通过细胞突起与血管、胶原纤维、干细胞、平滑肌细胞、淋巴细胞及

浆细胞相连接,不同的特络细胞通过细胞突起相互连接,特络细胞可能与干细胞协同,参与维持组织稳态、重塑、再生和修复(Yang et al. 2015a, Yang et al. 2017)。日本鹌鹑(*Coturnix japonica*)盲肠肌层、固有层的 S-100⁺特络细胞有梭形的细胞体,两个细长的细胞突起,特络细胞与邻近的平滑肌细胞紧密接触,其可能参与维持肠道的收缩(AbuAli et al. 2019)。绿头鸭(*Anas platyrhynchos*)气管内 VEGF⁺、S-100⁺的特络细胞呈小纺锤形的细胞体,其可以通过细胞突起与上皮细胞、气管软骨、邻近的特络细胞、免疫细胞、毛细血管和神经纤维等形成密切接触,特络细胞可能有助于毛细血管的生成(Mokhtar et al. 2020)。

3.3 爬行类

雄性中华鳖(*Pelodiscus sinensis*)睾丸间质组织内 CD34⁺的特络细胞呈梨形或纺锤形细胞体,有两个或两个以上细胞突起,可分泌细胞外囊泡。不同特络细胞之间通过细胞突起相互连接,细胞突起还可与睾丸间质细胞及血管相连接,特络细胞可能参与睾丸间质组织重塑、再生和修复(Yang et al. 2015b)。雌性中华鳖子宫单层柱状上皮固有层的特络细胞有细长的胞体,胞质边缘较薄,胞核周围有极长的细胞突起。特络细胞可能有助于维持分泌腺的功能和促进子宫收缩,其位于神经末梢、毛细血管、胶原纤维和分泌腺的附近,细胞突起与胶原纤维相连接(图2, Ullah et al. 2014)。

3.4 两栖类

本课题组前期在对大鲵(*Andrias davidianus*)的研究中发现,其胰腺间质组织内 CD34⁺的特络细胞有2或3个极细长的念珠状细胞突起,且突起末端呈分支状,上面还有细胞质膜微囊,细胞突起周围有外泌体(exosomes)存在。特络细胞与胰腺外分泌腺泡细胞相邻,细胞突起与内分泌细胞 α 细胞相邻,其可能参与腺泡细胞的再生(Zhang et al. 2016a)。大鲵回肠固有层中的特络细胞有2或3个细胞突起,呈多边形或纺锤形的胞体,细胞核较大,细胞质稀少。

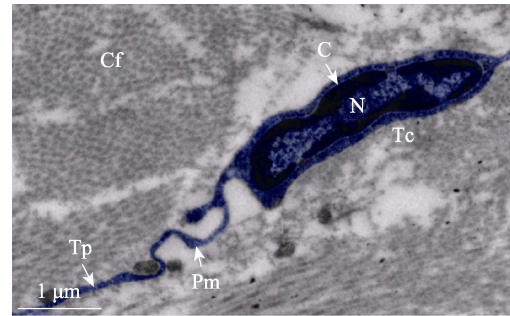


图2 中华鳖子宫特络细胞的细胞突起与胶原纤维相连接(引自 Ullah et al. 2014)

Fig. 2 The telopode of a telocyte connected with collagen fibres in the uterus of *Pelodiscus sinensis* (from Ullah et al. 2014)

C. 细胞质; Cf. 胶原纤维; N. 细胞核; Pm. 细胞突起的膨大节段; Tc. 特络细胞; Tp. 特络细胞的细胞突起

C. Cytoplasm; Cf. Collagen fibres; N. Nucleus; Pm. Podom; Tc. Telocyte; Tp. Telopode

特络细胞与回肠上皮细胞、腺细胞及无髓神经纤维相邻,可能参与肠道上皮的更新(Zhang et al. 2016b)。大鲵心肌特络细胞位于心肌细胞间质,其与心肌细胞的位置非常接近,同时具有典型的超微结构特征,如1到2个长且薄的细胞突起,突起有时呈二叉状分支,上面有细胞质膜微囊存在。特络细胞之间可以通过细胞突起建立同型细胞接触,细胞突起周围有时可发现外泌体(图3),特络细胞可能在大鲵心肌再生和修复中发挥作用(Ge et al. 2019)。

绿红东美螈(*Notophthalmus viridescens*)心肌特络细胞具有纺锤形的胞体,1或2个极细长的细胞突起,特络细胞之间通过细胞突起相互连接。特络细胞可以通过增殖和重组,形成一个3维网络,包围在含有心肌细胞的小梁表面,进一步引导心肌再生(Kostin 2010)。热带爪蟾心肌 c-Kit⁺的特络细胞具有小而长的卵圆形细胞体,稀少的细胞质被巨大的细胞核和细胞骨架成分占据,有念珠状极细长的细胞突起,细胞突起的膨大节段中有许多细胞微泡和线粒体存在。热带爪蟾心肌特络细胞主要缠绕

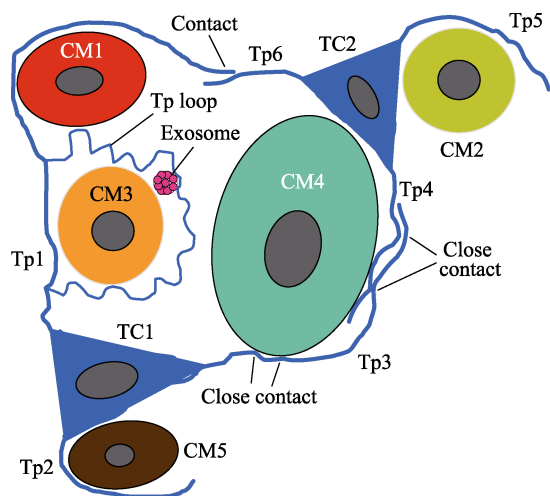


图3 大鲵心肌中特络细胞与心肌细胞的结构关系示意图(引自 Ge et al. 2019)

Fig. 3 Schematic diagram of the structural relationship between telocytes and cardiomyocytes in the myocardium of Chinese Giant Salamander (*Andrias davidianus*) (from Ge et al. 2019)

Close contact. 密切接触; CM. 心肌细胞; Contact. 接触; Exosome. 外泌体; TC. 特络细胞; Tp. 特络细胞的细胞突起; Tp loop. 特络细胞的细胞突起形成的环

CM. Cardiomyocyte; TC. Telocyte; Tp. Telopode

在心肌细胞小梁表面, 并且通过细胞突起末端的纳米范围接触相互连接形成一个3维网络结构, 特络细胞的胞体和细胞突起与心肌细胞之间的间隙内有许多微丝和胶原蛋白, 并纵横交织形成一个网络, 填补特络细胞和心肌细胞之间的间隙, 同时使特络细胞的胞体和细胞突起与心肌细胞相连接(Lv et al. 2020)。

3.5 鱼类

眼斑双锯鱼(*Amphiprion ocellaris*) 卵巢中的特络细胞在超微结构上有一个椭圆形的胞体和数量不等的念珠状细胞突起, 细胞突起周围存在有细胞外囊泡, 在鱼类的繁殖周期中特络细胞可能参与维持卵巢内稳态及其重构(Mazzoni et al. 2019)。草鱼(*Ctenopharyngodon idella*) 肝胆管和血管周围的间质结缔组织中的特络细胞具有纺锤形的细胞体和两个长长的念

珠状的细胞突起, 细胞突起的膨大节段部分能够容纳分泌囊泡, 特络细胞之间通过细胞突起相互连接, 通过细胞突起与内皮细胞、星状细胞密切接触(Mokhtar 2018)。红腹罗非鱼(*Oreochromis spp*) 卵巢间质 Desmin^+ 、 c-Kit^+ 和 S-100^+ 的特络细胞有小纺锤状的细胞体, 2个或2个以上的细胞突起, 细胞突起内有线粒体和分泌囊泡存在。特络细胞之间通过细胞突起相互接触, 同时与免疫细胞(巨噬细胞和树突状细胞)、血管内皮之间形成联系, 在血管和特络细胞之间偶有成纤维细胞存在, 它们可能共同参与产卵季节卵巢再生过程的调控(Mokhtar 2019)。王新栋等(2019)对模式动物斑马鱼(*Danio rerio*) 的研究表明, 斑马鱼心室、心房和动脉球中都有特络细胞分布, 在形态上其具有由细长节段和膨大节段交替组成极细长的念珠状细胞突起。

3.6 其他低等动物

水蛭(*Hirudo medicinalis*) 疏松结缔组内 CD34/vimentin^+ 、 CD34/c-Kit^+ 、 c-Kit/vimentin^+ 和 OCT-4/c-Kit^+ 的特络细胞细胞体呈梨形或小卵圆形, 有细长的细胞突起。特络细胞通过多泡体(multivesicular bodies)分泌的可溶性分子、细胞与细胞的直接接触, 与邻近的细胞直接或间接形成联系, 其可能参与形成免疫监测系统, 参与组织损伤后的修复和再生(Pulze et al. 2017)。

3.7 不同动物特络细胞在免疫表型和超微结构上的差异

以上研究为特络细胞的免疫表型异质性提供了有力证据。不同动物组织器官内的特络细胞在免疫表型上存在较大差异, 特别是无脊椎动物水蛭, 其疏松结缔组内的特络细胞在免疫表型上较丰富, 多个免疫标志物都呈阳性。不同动物组织器官内的特络细胞在超微结构特征上较相似, 但同时也存在一些差异, 如大多数动物组织器官内特络细胞的细胞核呈卵圆形或椭圆形, 而单峰驼输精小管内特络细胞的细胞核呈锯齿状, 这可能是其独有的特点。此外,

春季和夏季单峰驼输精小管内的特络细胞在超微结构上也存在一些差异, 在春季特络细胞的细胞突起变大并且充满分泌囊泡, 而在夏季细胞突起内则少见分泌囊泡。其他动物输精小管内的特络细胞是否也具有上述特点, 需要进一步研究。两栖动物热带爪蟾心肌特络细胞与心肌细胞之间有许多微丝和胶原蛋白, 这一特点在先前的研究中没有提及过。虽然相关学者已经在不同动物中鉴定到了特络细胞, 然而其他动物组织器官内是否存在特络细胞, 其在超微结构特征上是否有差异, 是否有目前尚未发现的生理功能? 这些需要进行深入研究。许多动物需要适应极端生存环境, 对这些动物特络细胞的研究或可为揭示其机体适应极端环境的机制提供新的思路。

4 特络细胞生理功能的研究进展

4.1 机械支持和细胞间通讯

特络细胞是一种间质细胞, 研究表明 (Bei et al. 2015), 这种细胞在组织中具有“战略”位置, 其可以通过细长的细胞突起与邻近的同/异型细胞形成联系, 相互连接并形成一个复杂的网络结构, 特络细胞在其中可发挥机械支持的作用 (Cretoiu et al. 2017)。也有学者将特络细胞与特络细胞之间形成的联系称为同型交联, 认为这种交联在器官或组织发生延伸时可使特络细胞彼此牢固地黏附, 发挥机械支持作用的同时也有利于细胞间信息交换和信号传递 (汪丽等 2016)。另外, 特络细胞可释放三种类型的细胞外囊泡: 包括外泌体、核外颗粒体 (ectosomes) 和多泡体 (Fertig et al. 2014)。细胞外囊泡可携带受体、生物活性脂质、蛋白质、核酸, 如 mRNA、microRNA 和非编码 RNA, 因此特络细胞被认为在间质空间的细胞间信息传递中发挥重要作用 (Cretoiu et al. 2016)。

4.2 参与机体免疫应答的调节

特络细胞可以通过其细长的细胞突起与不同的免疫细胞, 如巨噬细胞、肥大细胞、淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性细胞、嗜碱性细胞及中

性粒细胞, 建立联系, 以发挥其潜在的免疫应答调节功能 (Cretoiu et al. 2017)。小鼠心肌特络细胞表达白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6), 白细胞介素 6 是一种在机体感染时激活的促炎细胞因子, 可激活炎症反应 (Albulescu et al. 2015)。巨噬细胞的激活涉及 M1 型巨噬细胞 (M1 macrophages) 和 M2 型巨噬细胞 (M2 macrophages) 的极化, 在小鼠子宫内膜异位症 (endometriosis, EMs) 模型中, 小鼠子宫特络细胞通过激活巨噬细胞中的 NF- κ B 信号通路使其向 M1 型巨噬细胞极化, 同时增强其吞噬作用、抑制其凋亡, 且可能抑制子宫内膜异位症的发生 (Huang et al. 2021)。这些结果表明, 特络细胞参与调节动物机体的免疫应答功能。

4.3 调控干细胞增殖和分化

特络细胞存在于一些器官和组织的干细胞巢 (stem cell niche) 内, 而且可以通过细长的细胞突起与干细胞、血管、神经末梢和其他间质成分组成复杂的间质网络 (Bei et al. 2015)。干细胞和祖细胞则依赖于局部干细胞巢内的细胞所提供的信号和生长因子以完成其功能和自我更新 (Shoshkes-Carmel et al. 2018)。另外, 特络细胞也可以通过旁分泌方式将运载着 microRNA 的细胞外囊泡传递给干细胞 (Cismasiu et al. 2015)。Wnt 信号在肠道干细胞的发育和维持中起着极为重要的作用 (Durand et al. 2012), 而肠上皮下的特络细胞向上皮细胞提供 Wnt 信号。没有 Wnt 蛋白, 肠道干细胞就不能增殖和支持上皮更新 (Shoshkes-Carmel et al. 2018, Kondo et al. 2019)。以上研究表明, 特络细胞的功能与干细胞密切相关, 下一阶段需加强对特络细胞影响干细胞命运相关机制的研究。

4.4 参与组织损伤后修复和再生

Zhao 等 (2014) 研究表明, 大鼠心肌梗死时, 移植心肌特络细胞可以显著减少心肌梗死面积, 改善心功能, 认为这种改善心肌梗死的细胞机制可能是因为移植了心肌特络细胞, 从而增强了特络细胞网络, 促进了心血管生成并

减少心肌纤维化，提出心肌特络细胞可以作为一种潜在的细胞来源，用于改善心肌梗死后心脏组织的修复和功能。在急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome, ARDS）小鼠模型中，特络细胞培养上清液的灌注可以提高损伤肺中 CD31 和 eNOS 的蛋白水平，并可改善脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）诱导的炎症反应和肺损伤（Zhou et al. 2019）。成年热带爪蟾心根尖切除后大约 30 d 内可以在几乎无疤痕的情况下完全再生（Liao et al. 2017）。而新近的研究（Lv et al. 2020）发现，热带爪蟾心肌特络细胞可能在其心肌再生过程中发挥重要作用，特络细胞主要缠绕在心肌细胞小梁表面，损伤部位特络细胞的 3 维网络重建可能是启动和维持损伤心肌再生的重要步骤。以上研究表明，特络细胞在两栖动物和哺乳动物中均表现出了参与组织损伤后修复和再生的能力。

Soliman (2021) 认为，特络细胞具有促进血管生成的能力，其表达促进血管内皮细胞增殖和迁移的血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF），同时可释放在毛细血管基底膜降解、血管内皮细胞迁移中起关键作用的基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase-9, MMP-9）。在小鼠动脉粥样硬化病理进程中，血管特络细胞的胞体较正常状态变大，而细胞突起较正常状态变短并出现大量脂质体，特络细胞的脂肪变性是动脉粥样硬化性动脉功能障碍的原因之一（Xu et al. 2021）。大鼠心肌特络细胞源外泌体 miRNA-21-5p 可以靶向并沉默细胞死亡诱导 p53 靶点 1（cell death inducing p53 target 1, CDIP1）基因，然后下调活化的 caspase-3，从而抑制微血管内皮细胞凋亡、促进心肌梗死后血管的生成（Liao et al. 2021）。以上研究表明，特络细胞的功能与血管生理和病理都有关联。

4.5 与中国传统医学中经络的关系

Shi 等（2020）认为，特络细胞可能是中国传统医学中经络的实质细胞，特络细胞与其细长的细胞突起在脊椎动物机体的结缔组织中

通过同型细胞或异型细胞的连接形成了一个复杂的网络，可连接皮肤和远处的器官，提出这类似于连接皮肤穴位和脏腑的古代经络图，各种细胞和包括外泌体在内的细胞外囊泡与细胞突起的膨大节段内发达的线粒体一起沿着细胞突起方向运动，可能解释了中国传统医学中“气”（生命能量和信号通讯）的结构。Bai 等（2020）为了明确中国传统医学中经络在皮肤中的精细结构，对不同脊椎动物的筋膜进行了研究，发现筋膜中胶原纤维呈束状和层状交错排列，形成一种特殊的组织微通道（tissue micro channel, TMC）网络，提出组织微通道在某种程度上类似于皮肤经络导管。肥大细胞、巨噬细胞以及细胞外囊泡等分布在组织微通道内的特络细胞及其细长的细胞突起周围，同时特络细胞之间形成了细胞连接，可进行细胞间通信。组织微通道内的组织液、特络细胞及其之间形成细胞连接、肥大细胞、巨噬细胞以及细胞外囊泡这些成分可在细胞水平上与经络导管内的循环“气血”相对应，其研究结果可为中国传统医学中经络是“气血”循环的导管这一假说从形态学上提供依据。

5 关于特络细胞研究的展望

基于特络细胞特殊的形态特点，先期有关特络细胞的研究多集中于其在器官中的分布定位和形态结构特点，为研究特络细胞的具体生理功能奠定了坚实的形态学基础。近几年有关特络细胞生理功能的研究正逐步展开，对特络细胞的认知也在不断加深，但目前特络细胞的生理功能还在不断的研究中。目前尚无单一的特异性免疫标志物可以用于标记特络细胞，下一阶段需要加强对于特络细胞免疫表型异质性相关机制的研究。同时，也可以通过特络细胞所分泌的细胞外囊泡着手研究其相关功能。目前，特络细胞已受到国际顶级研究团队的关注和认可，成为了细胞生物学、中医学和再生医学的研究热点，这必将引领特络细胞研究走向一个新时代。

参 考 文 献

- Abdel-Maksoud F M, Abd-Elhafeez H H, Soliman S A. 2019. Morphological changes of telocytes in camel efferent ductules in response to seasonal variations during the reproductive cycle. *Scientific Reports*, 9(1): 4507.
- AbuAli A M, Mokhtar D M, Ali R A, et al. 2019. Cellular elements in the developing caecum of Japanese quail (*Coturnix japonica*): Morphological, morphometrical, immunohistochemical and electron-microscopic studies. *Scientific Reports*, 9(1): 16241.
- Albulescu R, Tanase C, Codrici E, et al. 2015. The secretome of myocardial telocytes modulates the activity of cardiac stem cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 19(8): 1783–1794.
- Awad M, Gaber W, Ibrahim D. 2019. Onset of appearance and potential significance of telocytes in the developing fetal lung. *Microscopy and Microanalysis*, 25(5): 1246–1256.
- Bai X, Wu R, Zhang Y, et al. 2020. Tissue micro-channels formed by collagen fibers and their internal components: Cellular evidence of proposed meridian conduits in vertebrate skin. *Microscopy and Microanalysis*, 26(5): 1069–1075.
- Bei Y, Wang F, Yang C, et al. 2015. Telocytes in regenerative medicine. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 19(7): 1441–1454.
- Cismasiu V B, Popescu L M. 2015. Telocytes transfer extracellular vesicles loaded with microRNAs to stem cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 19(2): 351–358.
- Cretoiu D, Radu B M, Banciu A, et al. 2017. Telocytes heterogeneity: From cellular morphology to functional evidence. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 64: 26–39.
- Cretoiu D, Xu J, Xiao J, et al. 2016. Telocytes and their extracellular vesicles-evidence and hypotheses. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(8): 1322.
- Cretoiu S M, Cretoiu D, Popescu L M. 2012. Human myometrium - the ultrastructural 3D network of telocytes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 16(11): 2844–2849.
- Durand A, Donahue B, Peignon G, et al. 2012. Functional intestinal stem cells after paneth cell ablation induced by the loss of transcription factor Math1 (Atoh1). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(23): 8965–8970.
- Faussone P M, Popescu L M. 2011. Telocytes. *Biomolecular Concepts*, 2(6): 481–489.
- Fertig E T, Gherghiceanu M, Popescu L M. 2014. Extracellular vesicles release by cardiac telocytes: Electron microscopy and electron tomography. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 18(10): 1938–1943.
- Ge T, Ye Y, Zhang H. 2019. Ultrastructure of telocytes, a new type of interstitial cells in the myocardium of the Chinese giant salamander (*Andrias davidianus*). *European Journal of Histochemistry*, 63(2):96–101.
- Haseeb A, Tarique I, Iqbal A, et al. 2019. Characterization of multilamellar bodies and telocytes within the testicular interstitium of naked mole rat *Heterocephalus glabe*. *Theriogenology*, 138: 111–120.
- Huang Y, Zhang F, Tang X, et al. 2021. Telocytes enhances M1 differentiation and phagocytosis while inhibits mitochondria-mediated apoptosis via activation of NF- κ B in macrophages. *Cell Transplantation*, 30: 1504077621.
- Kondo A, Kaestner K H. 2019. Emerging diverse roles of telocytes. *Development*, 146(14):175018.
- Kostin S. 2010. Myocardial telocytes: A specific new cellular entity. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14(7): 1917–1921.
- Liang Y, Wang S, An T, et al. 2019. Telocytes as a novel structural component in the muscle layers of the goat rumen. *Cell Transplantation*, 28(7): 955–966.
- Liao S, Dong W, Lv L, et al. 2017. Heart regeneration in adult *Xenopus tropicalis* after apical resection. *Cell and Bioscience*, 7: 70.
- Liao Z, Chen Y, Duan C, et al. 2021. Cardiac telocytes inhibit cardiac microvascular endothelial cell apoptosis through exosomal miRNA-21-5p-targeted *cdip1* silencing to improve angiogenesis following myocardial infarction. *Theranostics*, 11(1): 268–291.
- Luesma M J, Gherghiceanu M, Popescu L M. 2013. Telocytes and stem cells in limbus and uvea of mouse eye. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 17(8): 1016–1024.
- Lv L, Liao Z, Luo J, et al. 2020. Cardiac telocytes exist in the adult *Xenopus tropicalis* heart. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(4): 2531–2541.
- Mazzoni T S, Viadanna R R, Quagio-Grassiotto I. 2019. Presence, localization and morphology of TELOCYTES in developmental gonads of fishes. *Journal of Morphology*, 280(5): 654–665.

- Mokhtar D M. 2018. Cellular and stromal elements organization in the liver of grass carp, *Ctenopharyngodon idella* (Cypriniformes: Cyprinidae). *Micron*, 112: 1–14.
- Mokhtar D M. 2019. Characterization of the fish ovarian stroma during the spawning season: Cytochemical, immunohistochemical and ultrastructural studies. *Fish and Shellfish Immunology*, 94: 566–579.
- Mokhtar D M, Hussien M M. 2020. Cellular elements organization in the trachea of mallard (*Anas platyrhynchos*) with a special reference to its local immunological role. *Protoplasma*, 257(2): 407–420.
- Popescu L M, Ciontea S M, Cretoiu D, et al. 2005. Novel type of interstitial cell (Cajal-like) in human fallopian tube. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 9(2): 479–523.
- Popescu L M, Fausson-Pellegrini M S. 2010. TELOCYTES - a case of serendipity: the winding way from Interstitial Cells of Cajal (ICC), via Interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to TELOCYTES. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14(4): 729–740.
- Popescu L M, Gherghiceanu M, Suciuc L C, et al. 2011. Telocytes and putative stem cells in the lungs: Electron microscopy, electron tomography and laser scanning microscopy. *Cell and Tissue Research*, 345(3): 391–403.
- Pulze L, Baranzini N, Girardello R, et al. 2017. A new cellular type in invertebrates: First evidence of telocytes in leech *Hirudo medicinalis*. *Scientific Reports*, 7(1): 13580.
- Shi Y, Wu R, Zhang Y, et al. 2020. Telocytes in different organs of vertebrates: Potential essence cells of the meridian in chinese traditional medicine. *Microscopy and Microanalysis*, 26(3): 575–588.
- Shoshkes-Carmel M, Wang Y J, Wangenstein K J, et al. 2018. Subepithelial telocytes are an important source of Wnts that supports intestinal crypts. *Nature*, 557(7704): 242–246.
- Soliman S A. 2021. Telocytes are major constituents of the angiogenic apparatus. *Scientific Reports*, 11(1): 5575.
- Ullah S, Yang P, Zhang L, et al. 2014. Identification and characterization of telocytes in the uterus of the oviduct in the Chinese soft-shelled turtle, *Pelodiscus sinensis*: TEM evidence. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 18(12): 2385–2392.
- Xiao J, Wang F, Liu Z, et al. 2013. Telocytes in liver: Electron microscopic and immunofluorescent evidence. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 17(12): 1537–1542.
- Xu T, Lu S, Zhang H. 2016. Transmission electron microscope evidence of telocytes in canine dura mater. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 20(1): 188–192.
- Xu Y, Tian H, Qiao G, et al. 2021. Telocytes in the atherosclerotic carotid artery: Immunofluorescence and TEM evidence. *Acta Histochemica*, 123(2): 151681.
- Yang P, Ahmad N, Hunag Y, et al. 2015b. Telocytes: Novel interstitial cells present in the testis parenchyma of the Chinese soft-shelled turtle *Pelodiscus sinensis*. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 19(12): 2888–2899.
- Yang P, Liu Y, Ahmed N, et al. 2015a. Ultrastructural identification of telocytes in the muscularis of chicken ileum. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 10(6): 2325–2330.
- Yang P, Zhu X, Wang L, et al. 2017. Cellular evidence of telocytes as novel interstitial cells within the magnum of chicken oviduct. *Cell Transplantation*, 26(1): 135–143.
- Zhang H, Yu P, Zhong S, et al. 2016a. Telocytes in pancreas of the Chinese giant salamander (*Andrias davidianus*). *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 20(11): 2215–2219.
- Zhang H, Zhong S, Ge T, et al. 2016b. Telocytes in ileum of the Chinese giant salamander: Ultrastructural evidence. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 20(3): 568–574.
- Zhao B, Chen S, Liu J, et al. 2013. Cardiac telocytes were decreased during myocardial infarction and their therapeutic effects for ischaemic heart in rat. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 17(1): 123–133.
- Zhao B, Liao Z, Chen S, et al. 2014. Intramyocardial transplantation of cardiac telocytes decreases myocardial infarction and improves post-infarcted cardiac function in rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 18(5): 780–789.
- Zhou Y, Yang Y, Liang T, et al. 2019. The regulatory effect of microRNA-21a-3p on the promotion of telocyte angiogenesis mediated by PI3K (p110alpha)/AKT/mTOR in LPS induced mice ARDS. *Journal of Translational Medicine*, 17(1): 427.
- 汪丽, 金慧玲, 张汝芝. 2016. 特络细胞连接方式的研究进展. *中国医药生物技术*, 11(5): 463–466.
- 王新栋, 孙雪婧, 赵巧雅, 等. 2019. 斑马鱼心脏的显微与超微结构. *水产学报*, 43(8): 1733–1748.