



王 昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长



上海交通大学医学院
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE



血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞 反应性促发阿尔茨海默病

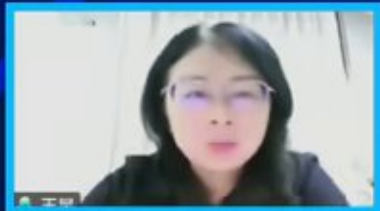
上海交通大学基础医学院

王昊 教授

2025-10-15



血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王 昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

01 研究背景
阿尔茨海默病 (AD) —— 最常见的神经退行性疾病

Normal vs. Alzheimer's Diseased Brain

Normal	Alzheimer's

Neurofibrillary tangles

Aβ

Cholinergic dysfunction

Healthy brain size

Shrunken brain with Alzheimer's disease

Dying neuron with tangles

Plaque

Healthy neuron

- **阿尔茨海默病 (AD)** 是最常见的神经退行性疾病
- 主要病理表现为细胞外Aβ斑块、细胞内神经纤维缠结、胆碱能功能障碍
- 临床主要表现为记忆、情感及认知障碍

• Lancet. 2021 Apr 24;397(10284):1577-1590.

血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王 昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

01 研究背景

血管病理损伤——AD早期病理表现

> Nature. [IF: 50.5](#) [Q1](#) 2022 Mar;603(7903):885-892. doi: 10.1038/s41586-021-04369-3. Epub 2022 Feb 14.

A human brain vascular atlas reveals diverse mediators of Alzheimer's risk

Review > Nat Rev Neurosci. [IF: 26.7](#) [Q1](#) 2011 Nov 3;12(12):723-36. doi: 10.1038/nrn3154.

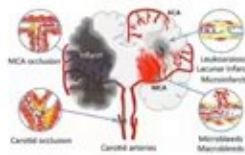
Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders

Review > Nat Rev Neurosci. [IF: 26.7](#) [Q1](#) 2017 Jul;18(7):419-434. doi: 10.1038/nrn.2017.49. Epub 2017 May 18.

Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease



<https://image.biq.com/>



<https://image.biq.com/>

- 高血压
- 糖尿病
- 血栓
- 卒中

血管损伤诱导AD作用机制?

- 血管功能障碍是AD最早的病理标志之一
- 近90 %的AD患者伴有血压升高、血管狭窄、脑血流降低等症状
- 近80 %出现微血管堵塞、出血、异常增生和基底层丢失等病理改变
- 全基因组关联研究 (GWAS) 发现, 与AD风险相关的风险基因主要集中于脑血管系统

- Lancet. 2021 Apr 24;397(10284):1577-1590.
- Nature. 2022 Mar;603(7903):885-892.

血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



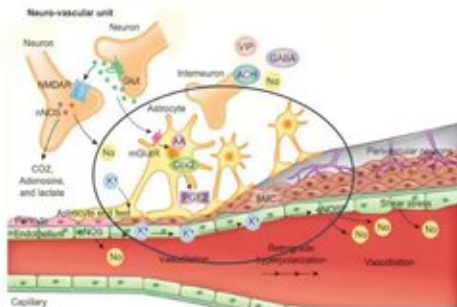
王昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

01 研究背景

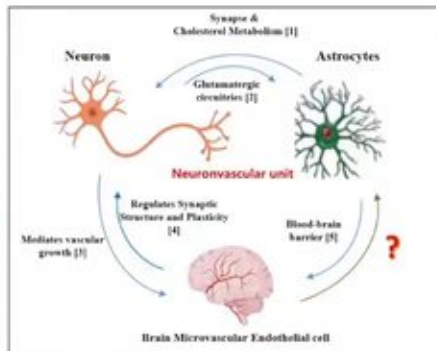
神经血管单元 (Neurovascular unit, NVU)

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2>



- 血管内皮与神经细胞间互作系统——神经血管偶联系统
- 血管与神经细胞间的最小功能单位——神经血管单元 (NVU)

血管内皮介导的NVU调控?



脑微血管内皮细胞——星形胶质细胞?

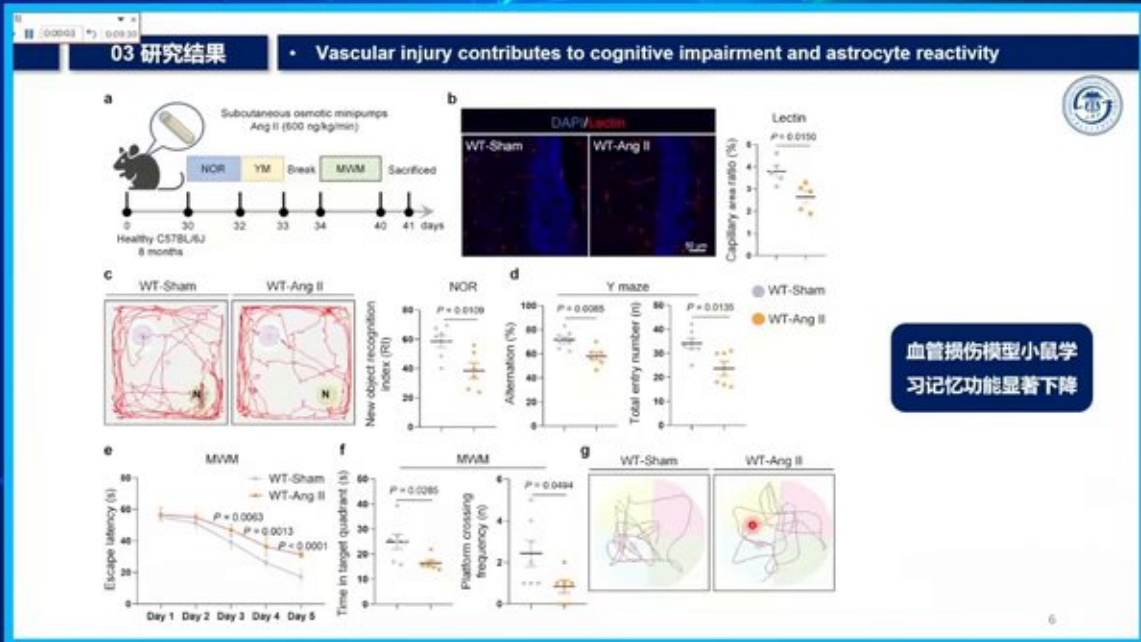
- [1] Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Oct 25;119(43):e2207912119.
[2] Nat Commun. 2022 Sep 7;13(1):5272.
[3] J Thromb Haemost. 2007 Aug;5(8):1766-73.
[4] Neuron. 2019 Mar 6;101(5):920-937.e13.
[5] Nat Rev Neurosci. 2006 Jan;7(1):41-53.

血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王 昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

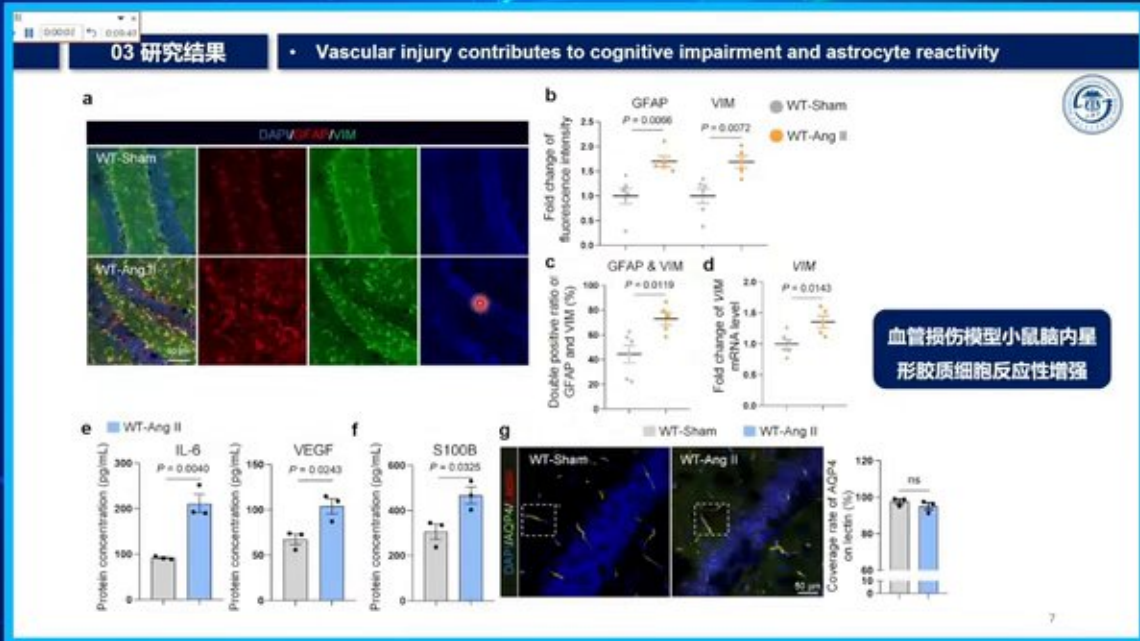


血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王 昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长



血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病

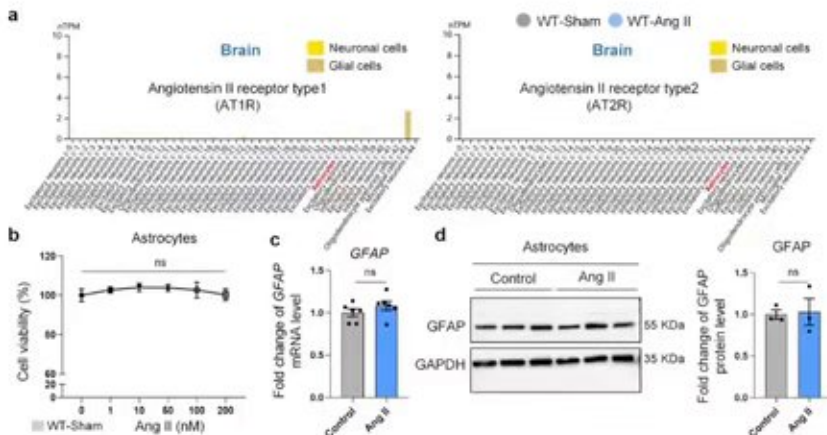


王昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

03 研究结果

Vascular injury contributes to cognitive impairment and astrocyte reactivity



血管损伤诱导星形胶质细胞反应性，非AngII直接作用

血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

03 研究结果

BMECs-released EVs mediate astrocyte reactivity

> Nat Commun. 2022 Dec; 13(1):7812. doi: 10.1038/s41467-022-35496-4PM

Endothelial cells regulate astrocyte to neural progenitor cell trans-differentiation in a mouse model of stroke

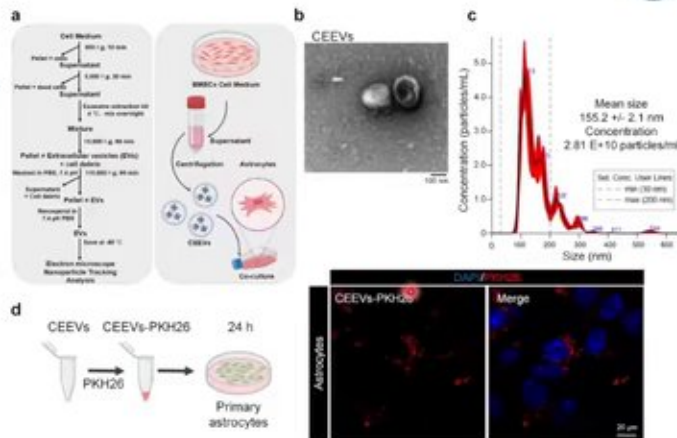
> Nat Aging. 2024 Jun; 4(6):814-836. doi: 10.1038/s43587-024-00612-4PM
Epub 2024 Apr 15.

Small extracellular vesicles from young plasma reverse age-related functional declines by improving mitochondrial energy metabolism

> Circulation. 2015 Jun 16; 131(24):2120-30.
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015687PM. Epub 2015 May 20.

Circulating Exosomes Induced by Cardiac Pressure Overload Contain Functional Angiotensin II Type 1 Receptors

- 细胞外囊泡 (EVs) 是胞间交流的重要方式
- 可跨越血脑屏障 (BBB), 具有细胞靶向性
- 血管内皮损伤导致EVs释放增加
- 疾病状态下EVs成分改变

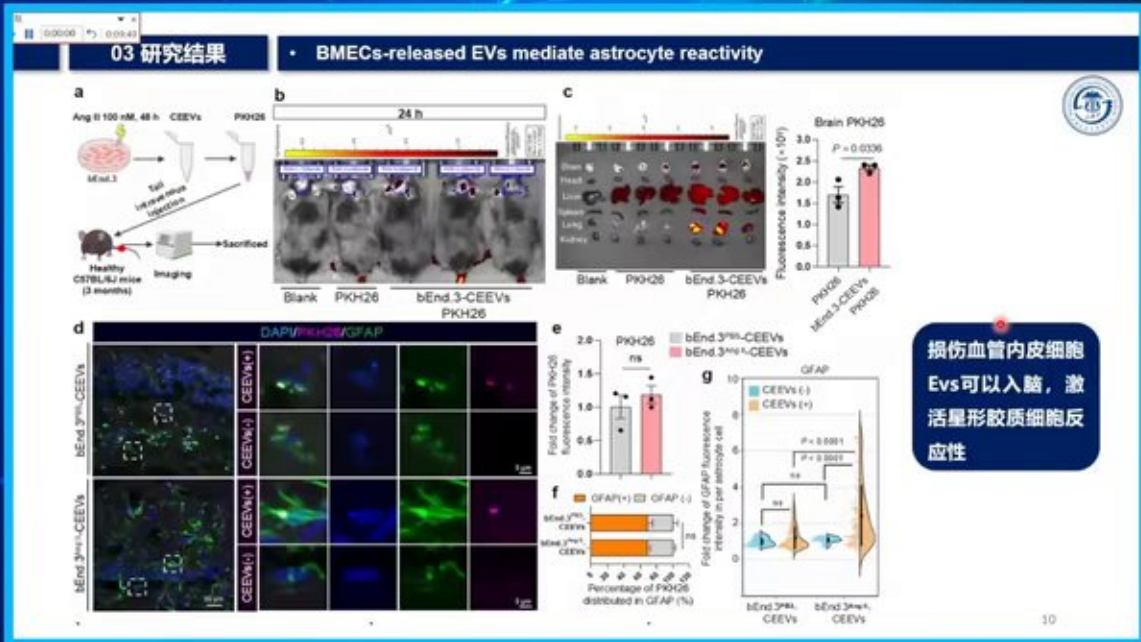


血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王 昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

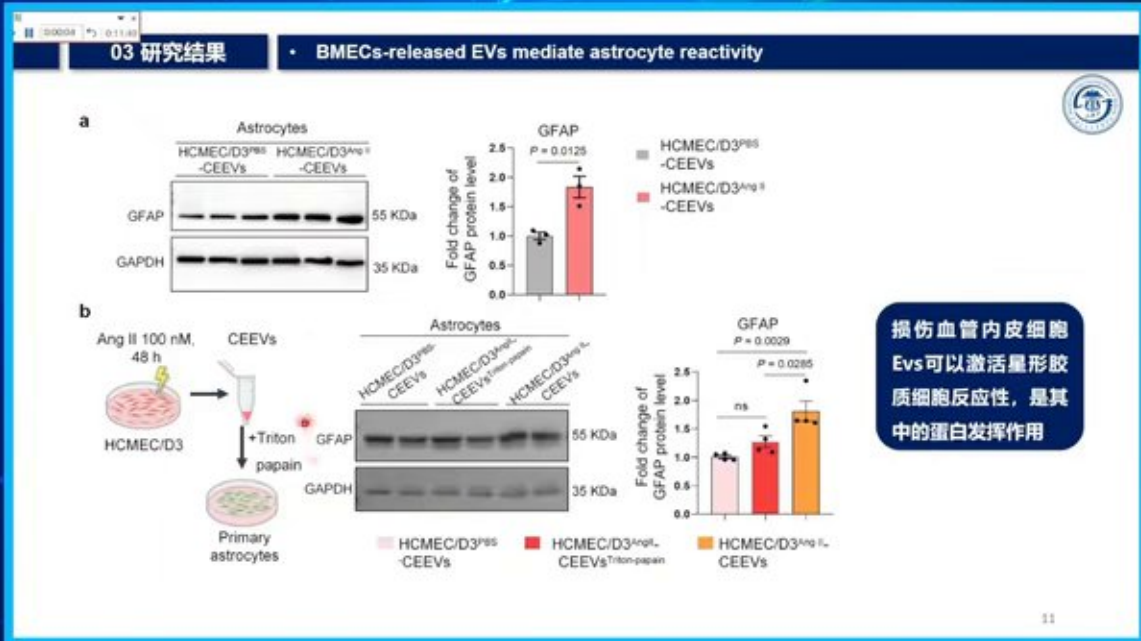


血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王 昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

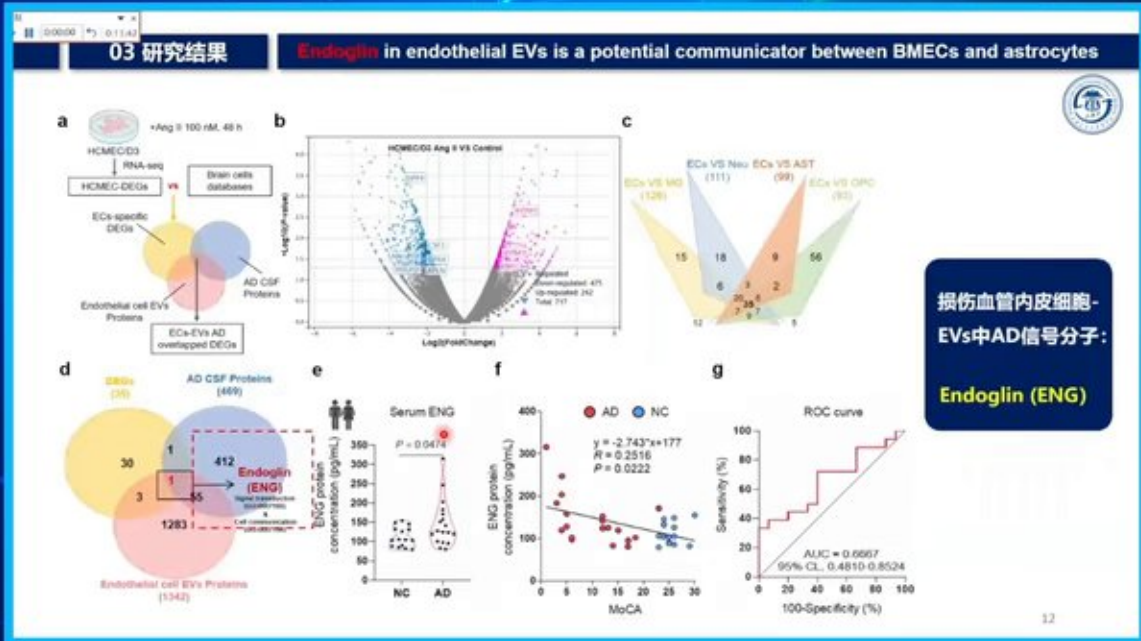


血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长



血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病

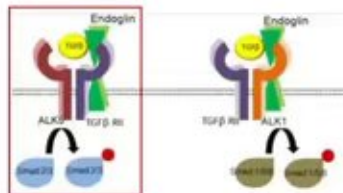


王 昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

03 研究结果

• Endoglin (CD105, ENG)



Clin Sci (Lond). 2015 Aug;129(3):217-34. doi: 10.1042/CS20140714

Eur J Heart Fail. 2023 Jul 14; doi: 10.1002/ehf2.3764PM. Online ahead of print.

Coordinated expression of BMP10/ALK1/endoglin-proteins that drive embryonic cardiac and vascular morphogenesis-in patients with heart failure: The EMPEROR Program

- BMECs损伤过表达ENG
- BMECs通过EVs向星形胶质细胞递送ENG

- I型跨膜蛋白
- 存在于细胞外囊泡中
- TGF-β的辅助受体

Clin Cancer Res. 2023 Sep 15;29(18):3744-3758. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2462PM.

Endoglin, a Novel Biomarker and Therapeutical Target to Prevent Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor Growth and Metastasis

探究问题 脑血管内皮细胞外囊泡—ENG—星形胶质细胞反应性？

血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

03 研究结果

文献检索

> Sci Transl Med **14.6** 2019 Dec 4;11(521):eaaw6283. doi: 10.1126/scitranslmed.aaw6283

Blood-brain barrier dysfunction in aging induces hyperactivation of TGF β signaling and chronic yet reversible neural dysfunction

> J Neuroinflammation **10.1** 2012 Jun 26;9:145. doi: 10.1186/1742-2094-9-145

Transforming growth factor β 1-induced astrocyte migration is mediated in part by activating 5-lipoxygenase and cysteinyl leukotriene receptor 1

TGF β 调控星形胶质细胞反应性

Review > Nat Rev Neurosci **26.7** 2023 Jan;26(1):23-39. doi: 10.1038/s41583-022-00641-9. Epub 2022 Oct 31

Astrocyte contribution to dysfunction, risk and progression in neurodegenerative disorders

Ashley N Brandenburg ¹, Adrien Paumier ², Tarik S Omer ³, Nicola J Allen ²

> Nat Commun **15.7** 2025 Jul 1;16(1):5653. doi: 10.1038/s41467-025-60806-1

Glial reactivity correlates with synaptic dysfunction across aging and Alzheimer's disease

星形胶质细胞反应性与AD密切相关

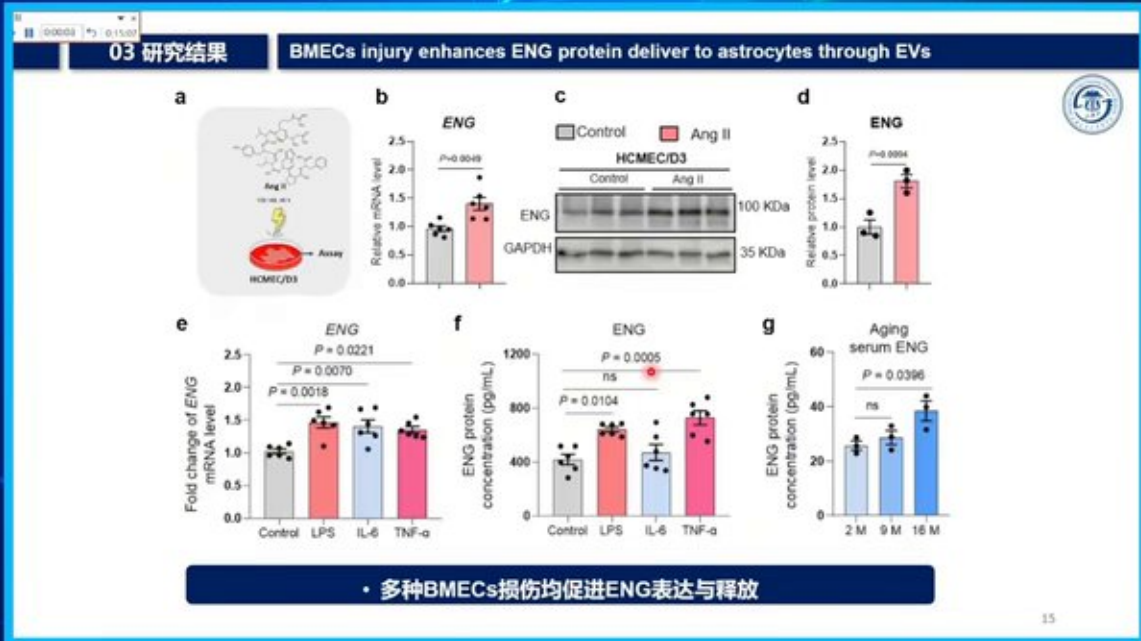
科学问题

ENG——TGF β pathway——星形胶质细胞反应性——AD病理?



王昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

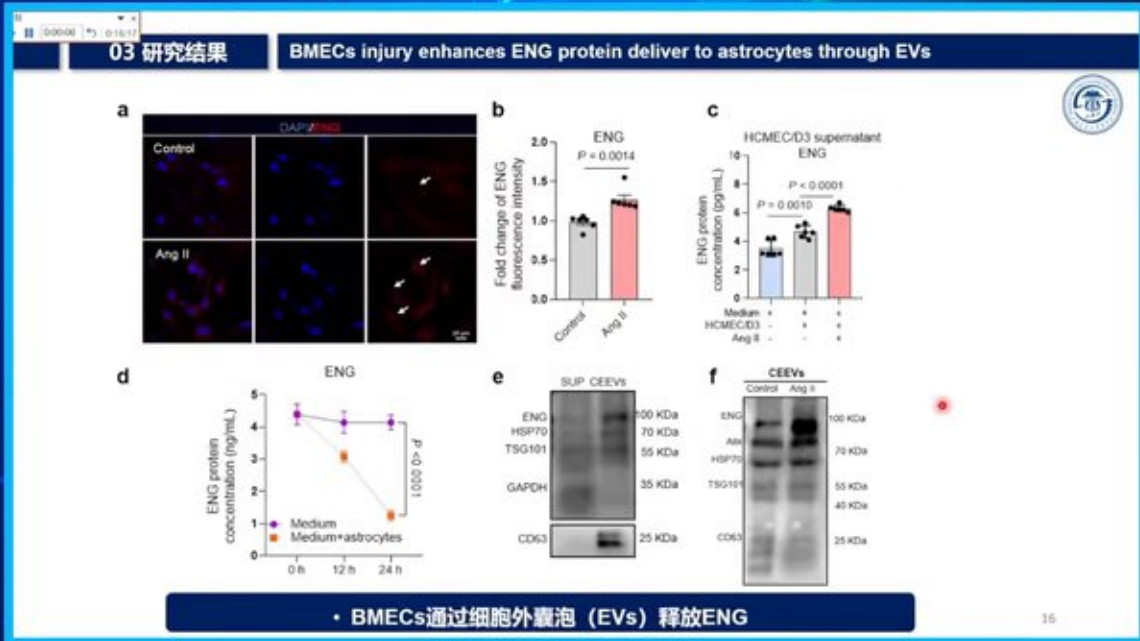


血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王 昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

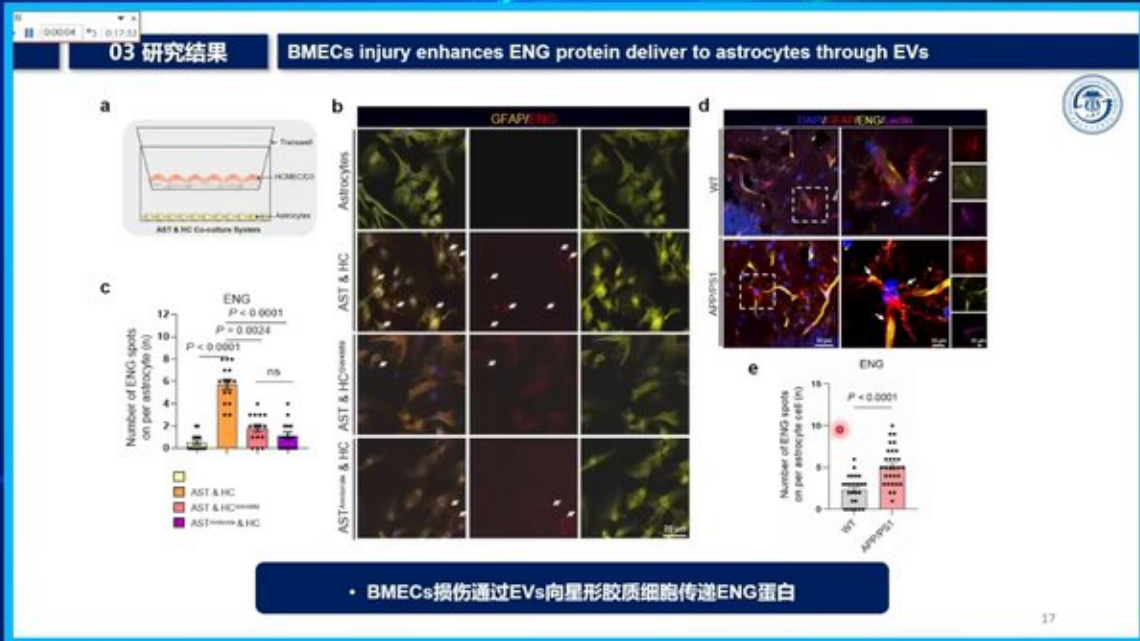


血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王 昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

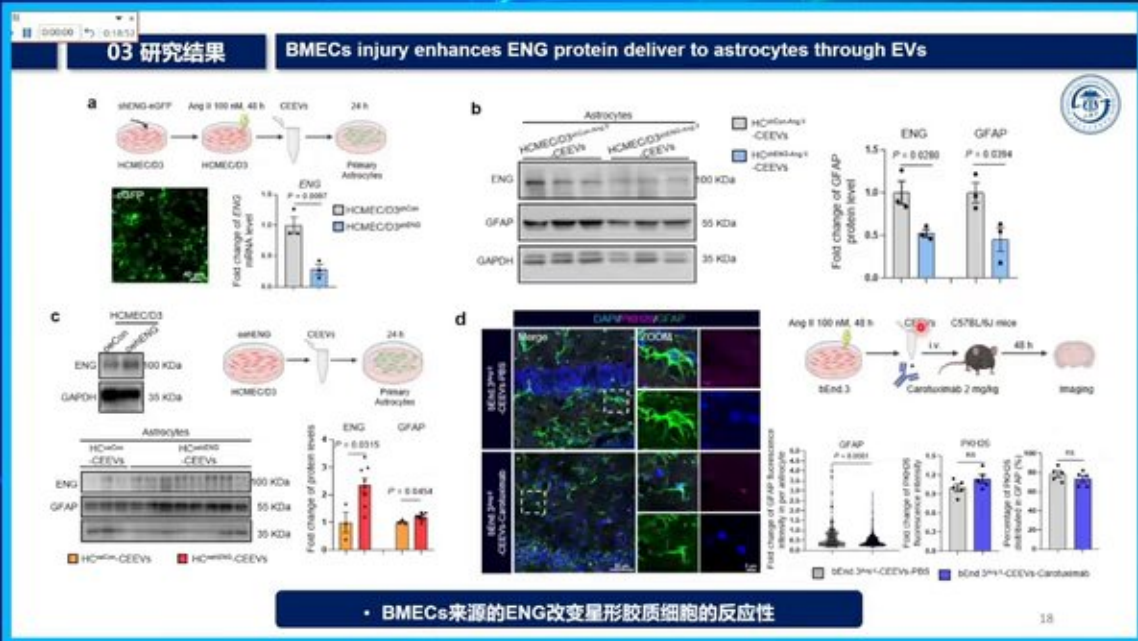


血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

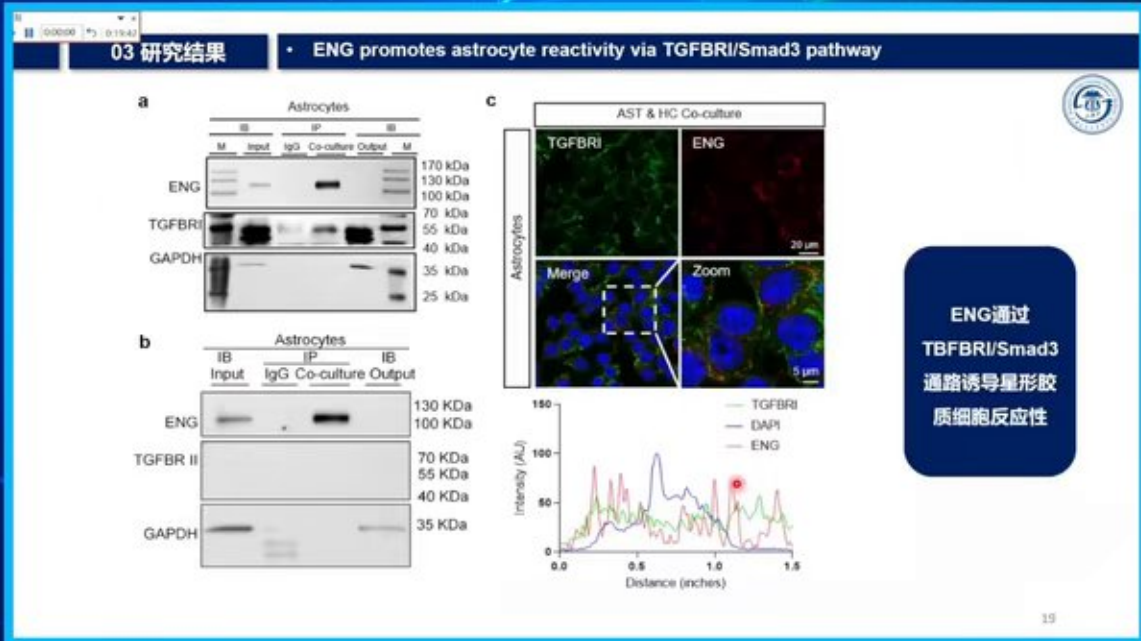


血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

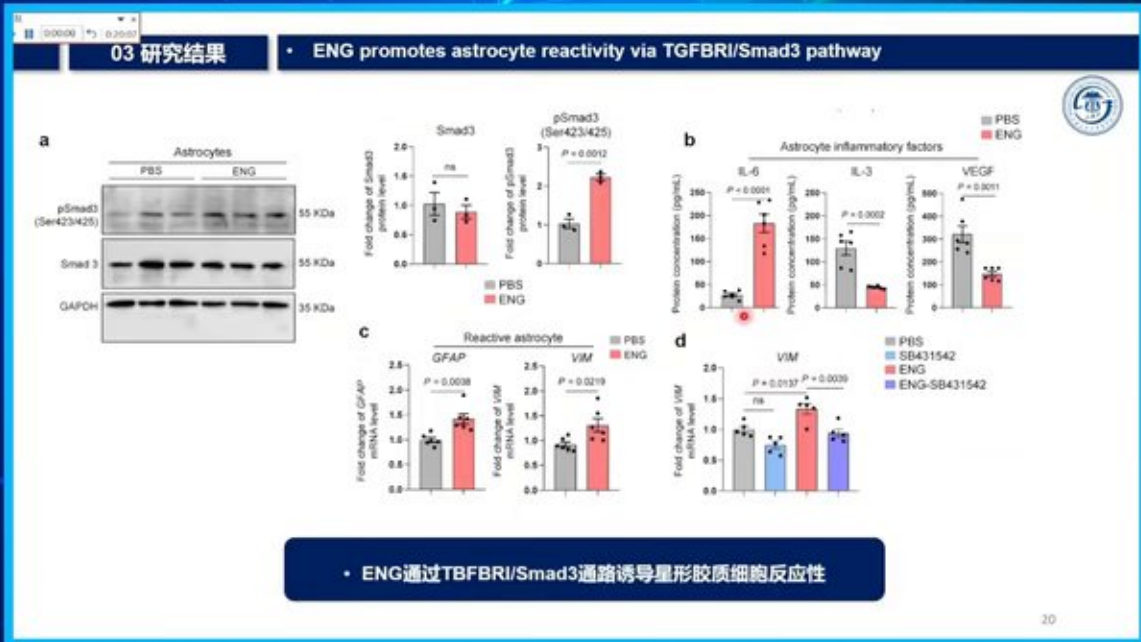


血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王昊教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

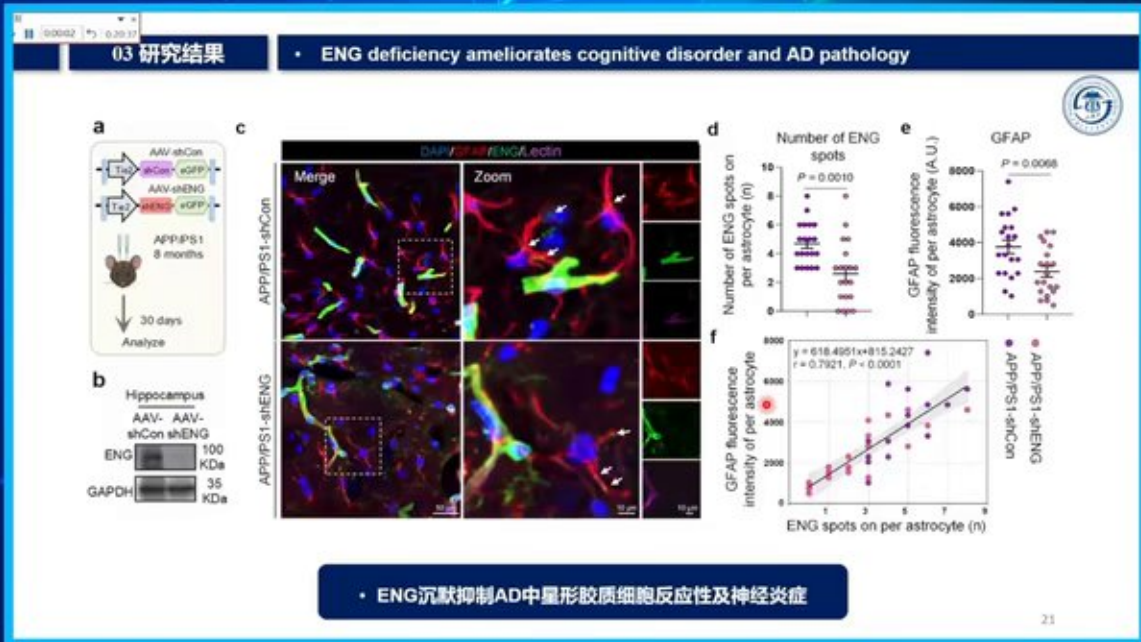


血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

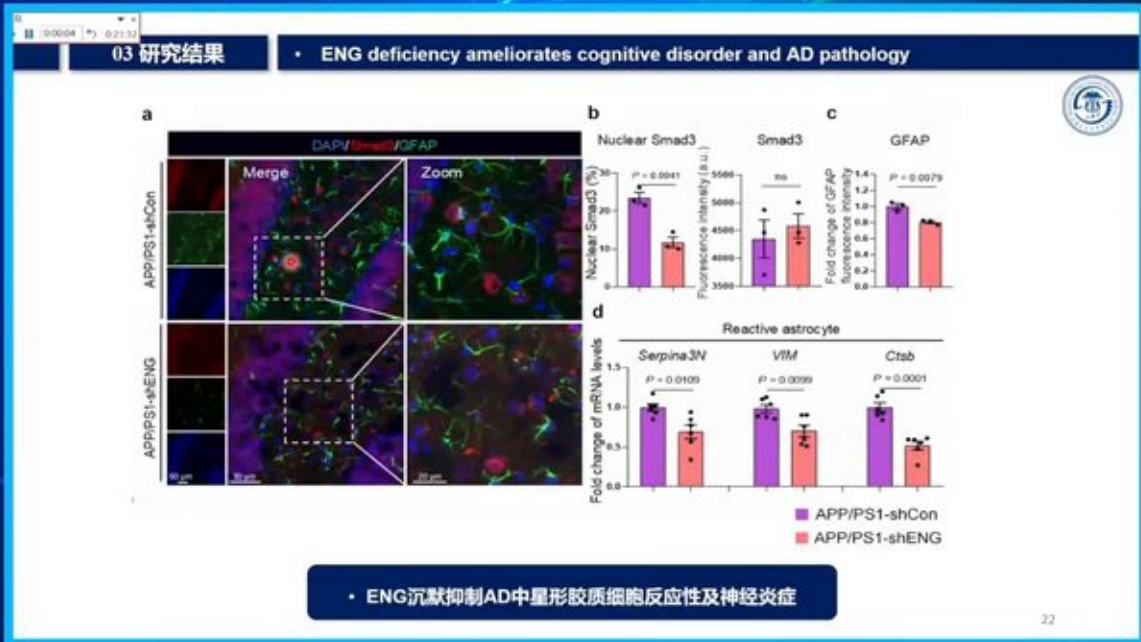


血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王 昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

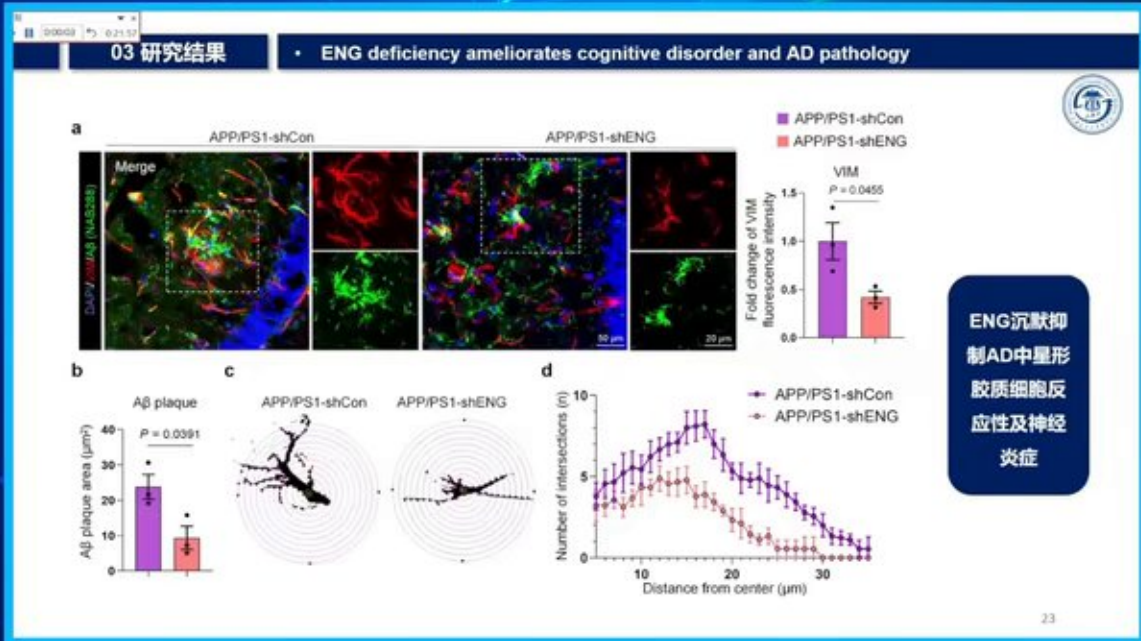


血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王 昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长



血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病

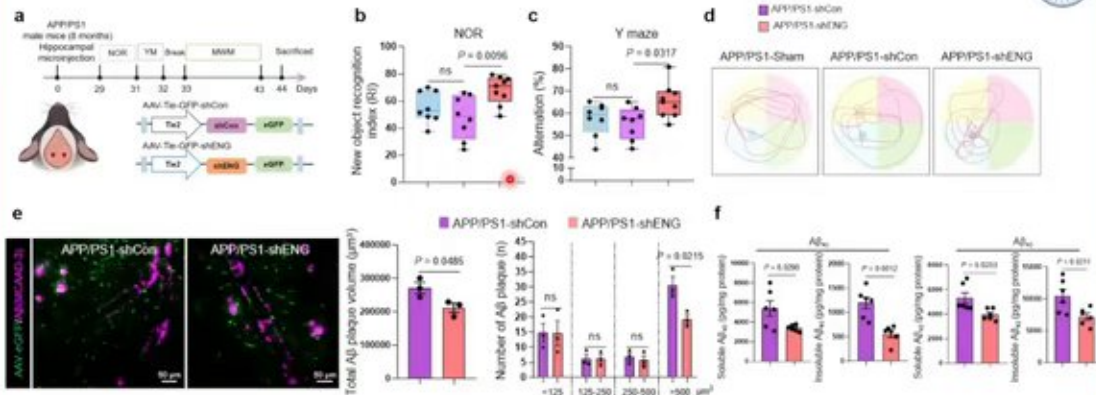


王昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

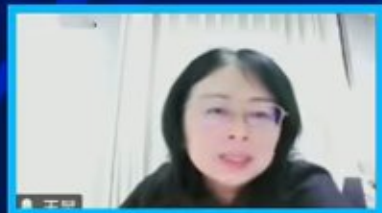
03 研究结果

ENG deficiency ameliorates cognitive disorder and AD pathology



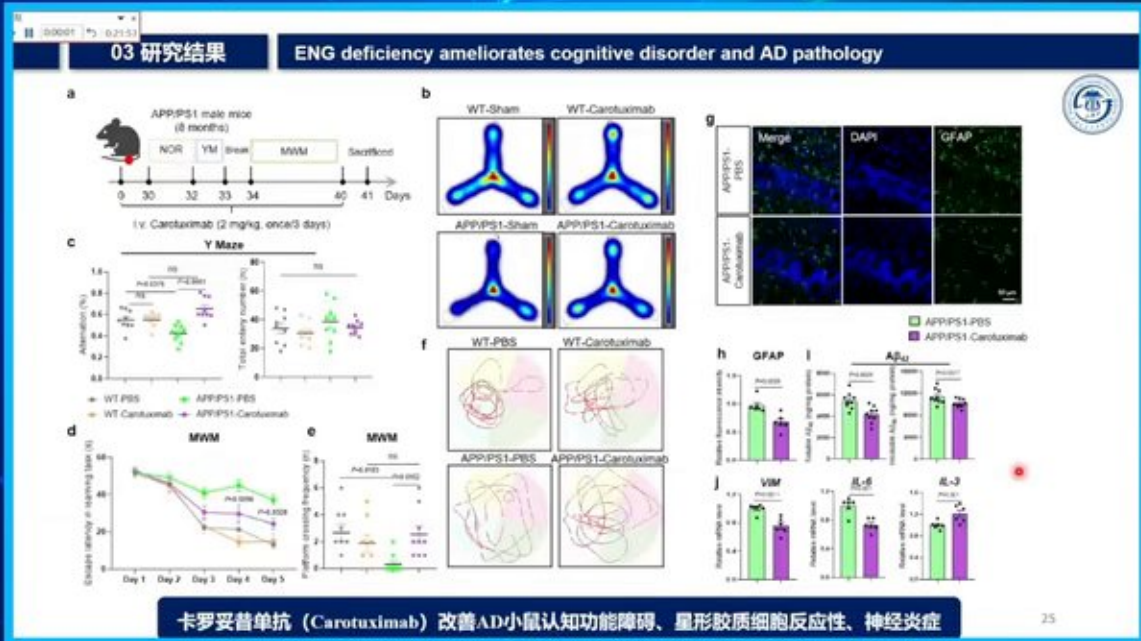
ENG抑制改善APP/PS1小鼠认知障碍和AD病理

血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王昊教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长



血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

03 总结

BMC Part of Springer Nature

Molecular Neurodegeneration

Research Article

Endothelium-specific endoglin triggers astrocyte reactivity via extracellular vesicles in a mouse model of Alzheimer's disease

Peigen Zhang¹, Chenhui Xing¹, Juan Shi¹, Zhi Wei¹, Jing Wang¹, Wenying Huang¹, Rui Zhang¹, Xian Wang¹, Xian Yang¹, Guo Wang¹, Xiaodong Cao¹, Hongfeng Zhang¹, Hongfeng Chen¹ and Hao Wang¹

张评奥博士
Zhang, et al. Mol Neurodegener. 2025

Highlights

- 提出血管内皮细胞损伤—胶质细胞炎症反应—AD病理 (BMECs→EVs→星形胶质细胞激活→中枢微环境紊乱) **治疗新策略**;
- 提供ENG作为潜在干预靶点, 并验证卡罗罗昔单抗 (Catumaxomab) 作为潜在治疗药物。

血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



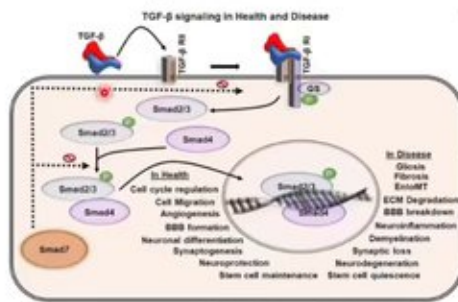
王昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

04 工作展望

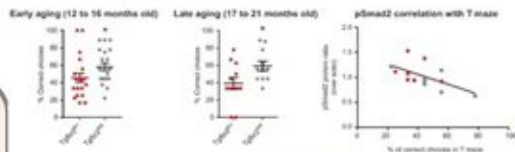
靶向TGF- β 通路对抗AD的重要价值

TGF- β 通路参与AD病理形成

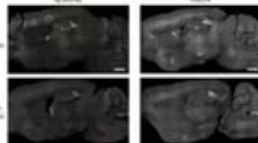


Mallesh Kandasamy et al., *Aging Dis.* 2020

靶向TGF- β 通路的治疗价值已在临床前模型中得到验证



Vladimir V et al., *Science Translational Medicine*, 2019



Kimura K, et al., *Nature*, 2025

阻断星形胶质细胞TGF- β 信号 (TGFBR敲除、TGFBR1抑制剂抑制剂IPW) 可逆转老年鼠认知障碍, 恢复突触功能 (*Sci Transl Med.* 2019)
阻断小胶质细胞TIM-3-TGFBR-SMAD2促进小胶质细胞清除A β 、改善认知功能 (*Nature*, 2025)
TGF β 激活神经元, 调节轴突剪切 (*Neuron*, 2013)
阻断全身TGF- β 信号通路 (AZ12601011)、延缓衰老, 改善认知功能 (*Nat Cell Biol.* 2024)

27

血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长



血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

04 工作展望

Today

分子设计与智能计算平台
WeMol

Tomorrow

Future

CDR优化

人源化改造

patch评估

唾液酸化修饰

RAP血管靶向肽

Angolzumab®

Ang

ol

Angol

zu-mab

®

Angiogenesis

Endoglin

Angel

antibody

Top choice

Complex

Endoglin

Angolzumab®

Zhang, et al. unpublished. 2025

29

血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王 昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

04 工作展望

Endoglin成为AD血管生物标志物的可能

Endoglin在多种AD相关的血管疾病中上调

高血压

Circulation 2010

糖尿病

Br J Biomed Sci 2022

卒中

Int J Mol Sci 2022

衰老

J Nutr Health Aging 2010

先兆子痫

Nat Med. 2025

慢性肾病

Int J Mol Sci. 2022

- 近期研究发现, Endoglin在多种血管损伤相关疾病中广泛上调
- Endoglin作为血管的特异性marker, 可在多种患者样本(血清、血浆、脑脊液、尿液)中检测到
- 已被列为先兆子痫的关键生物标志物, 有望成为血管损伤联系尿毒症的关键预测/诊断指标

Endoglin作为biomaker的潜力已在临床中得到验证

> Int Immunopharmacol. 2025 Mar 26;150:114272. doi: 10.1016/j.intimp.2025.114272. Epub 2025 Feb 12.

Endoglin promotes podocyte injury and apoptosis through the autophagy-lysosomal pathway in lupus nephritis

Methods: ENG levels in patient urine samples were measured using ELISA, and disease activity was assessed via SLEDAI-2 K criteria. Podocytes were transfected with ENG siRNA, and downstream differentially expressed proteins were identified using proteomics, followed by KEGG and PPI analyses. ENG, LAMP1, and Nephlin expression was analyzed using western blotting and immunofluorescence. LN-IgG-induced podocytes were treated with a lysosomal inhibitor (leupeptin), followed by functional assays. Transmission electron microscopy was used to observe autolysosomes and apoptotic vesicles.

Results: The level of ENG was high in the urine of SLE patients, renal tissues of lupus-prone mice, and LN-IgG-induced podocytes and was positively correlated with the disease activity of patients. In renal tissues of lupus-prone mice, the expression of ENG was up-regulated while LAMP1 and Nephlin were down-regulated. Proteomics revealed 289 differentially expressed proteins after ENG knockdown. KEGG and PPI analysis showed significant enrichment of differentially expressed proteins in the lysosomal pathway. After LN-IgG induction, the functions of podocytes change. Knockdown of ENG can alleviate this situation, while lysosomal inhibitors would weaken the alleviating effect.

Conclusion: ENG fostered injury and apoptosis of LN-IgG-induced podocytes by negatively regulating the autophagy-lysosomal pathway, implicating ENG as a key regulator and attractive therapeutic target for LN.

血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王 昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

04 工作展望

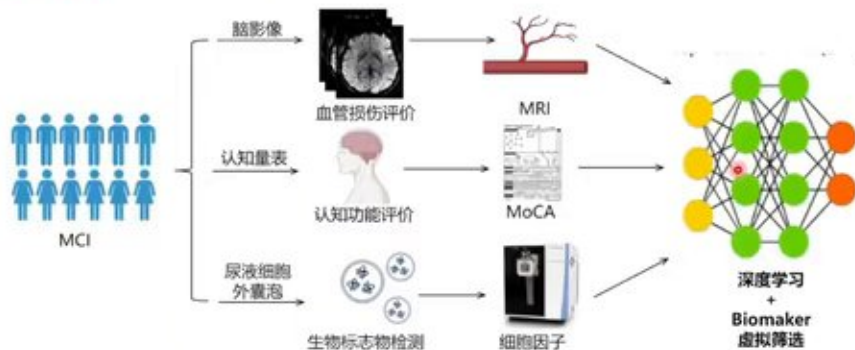


河北工程大学附属医院
Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering



上海市精神卫生中心
SHANGHAI MENTAL HEALTH CENTER

多中心联合探究Endoglin参与血管损伤——>认知功能障碍（MCI）的作用及机制验证



Zhang, et al. unpublished. 2025

血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病



王昊 教授

上海交通大学医学院药理学教授
博士生导师
基础医学院副院长
临床药学院副院长

000004 0:25:25

致谢



国家自然科学基金委员会
National Natural Science Foundation of China



上海交通大学基础医学院
Shanghai Jiao Tong University College of Basic Medical Sciences



上海交通大学附属瑞金医院
Rui Jin Hospital Shanghai Jiao Tong University School of Medicine



河北工程大学附属医院
Affiliated Hospital of Wuzhou University of Engineering



上海市精神卫生中心
SHANGHAI MENTAL HEALTH CENTER



仁济医院




32

血管内皮细胞外囊泡Endoglin启动星形胶质细胞反应性促发阿尔茨海默病