

低剪切应力与动脉粥样硬化形成研究新进展

谭利兰¹, 罗勇², 肖晨¹, 张韶泽¹, 危当恒¹, 王春燕¹

(1. 南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 湖南省衡阳市 421001;

2. 南华大学附属第二医院重症医学科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 低剪切应力; 动脉粥样硬化; 内皮间质转化; 自噬

[摘要] 动脉粥样硬化病变为动脉内膜损伤诱导性增生, 好发于动脉的分叉和分支等低剪切应力(LSS)区域。LSS通过激活细胞上的膜感受器和细胞内信号转导而调节基因表达以及表型的转变, 在动脉粥样硬化病变的发生和发展中起着重要作用。本文综述了LSS与内皮细胞炎症、内皮间质转化、内皮细胞自噬间的关系及其调控机制, 期望为动脉粥样硬化防治提供新的思路和策略。

[中图分类号] R363;R54

[文献标识码] A

New progress in research on low shear stress and atherosclerosis

TAN Lilan¹, LUO Yong², XIAO Chen¹, ZHANG Shaoze¹, WEI Dangheng¹, WANG Chunyan¹

(1. Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province & Institute of Cardiovascular Disease, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Intensive Care Unit of the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] low shear stress; atherosclerosis; endothelial-to-mesenchymal transition; autophagy

[ABSTRACT] The process of atherosclerotic lesions is a proliferative response induced by arterial intimal injury, which occurs in the bifurcation and branching regions of the arteries with low shear stress (LSS). LSS regulates gene expression and phenotype transformation by activating membrane receptors and intracellular signal transduction on cells, and plays an important role in the occurrence and development of atherosclerosis. This article reviews the relationship between LSS and endothelial cell inflammation, endothelial-to-mesenchymal transition, endothelial cell autophagy and its regulatory mechanism, hoping to provide new ideas and strategies for the prevention and treatment of atherosclerosis.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)病变好发于血流缓慢或流动受干扰的部位, 为低剪切应力(low shear stress, LSS)或振荡剪切应力区域。剪切应力是指血液流动时与血管壁面摩擦产生的切向应力, 主要受血流量(Q)、血液黏度(μ)以及内径(r)等因素的影响。血管内皮细胞是位于血管内表面一单层扁平细胞, 作为血管壁的衬里, 与血流直接接触, 通过感知机械力并将其转化为生物化学信号来引发适应性反馈; 通过该力学敏感的反馈机制调节内皮细胞增殖、分化、迁移和凋亡等生物学功能。研究表明血管内皮细胞通过多个信号途径和膜分子以及细胞微区激活进行力学传导: 包括离子通

道、G蛋白、黏附蛋白、酪氨酸激酶受体、细胞膜穴样内陷、细胞骨架、初级纤毛, 其中细胞骨架通过激活蛋白质肌球蛋白丝的滑动产生张力^[1]。当内皮细胞暴露于流动剪切应力时, 细胞骨架中的张力通过骨架重排和细胞形态交换重新分配, 随后, 力学信号传输至整个内皮细胞^[2]。此外, 机械感受器如G蛋白偶联受体、整合素、细胞外基质、力敏离子通道(如Ca²⁺通道)、酪氨酸蛋白激酶系统和细胞表面蛋白多糖, 可感知和传递力学信号进入细胞, 将力学信号转变为生物化学信号, 调节内皮细胞适应性反应。

LSS通常指血管壁表面0~4 dyne/cm²的剪切

[收稿日期] 2018-09-27

[修回日期] 2018-10-31

[基金项目] 国家自然科学基金项目(31670962)

[作者简介] 谭利兰, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制及防治, E-mail 为 1005940875@qq.com。通信作者危当恒, 博士, 教授, 研究方向为动脉硬化的发病机制及防治, E-mail 为 weizhonghua99@126.com。通信作者王春燕, 硕士, 副教授, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制及防治, E-mail 为 wcy-5353@163.com。

应力。研究表明,LSS 为一种局灶性促炎性刺激,持续存在的局部 LSS 与 As 进程及斑块表型(稳定斑块或易损斑块)相关^[3-4]。在 LSS 条件下内皮细胞连接消失,呈梭形,内皮细胞特异性抗原如 VE(血管内皮)-钙黏蛋白、CD31 逐渐消失而获得间质细胞抗原(如 α -平滑肌肌动蛋白、纤连蛋白),同时其生物学特性发生明显改变,促进内皮间质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndoMT)。自噬参与 As 的发展,然而,自噬参与 LSS 诱导的 As 具体机制仍不清楚。因此,了解 LSS 对 As 的影响及其调控机制,将有助于深入理解 As 的发病机制,为 As 的有效防治提供新的策略和靶点。本文拟就 LSS 与 As 炎症、EndoMT、自噬 3 个方面进行综述。

1 低剪切应力-炎症-As

As 病变与血管壁的炎症、内皮功能以及局部的血流动力学环境密切相关。内皮细胞血管活性物质、生长因子和黏附分子的表达和分泌受局部剪切应力调节。研究表明 LSS 与血管壁内皮细胞间的相互作用可导致内皮细胞损伤,伴随血管内皮细胞抗 As 相关基因表达下调,而包括核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)在内的促 As 相关基因表达上调,促进炎症因子以及致 As 的相关因子表达上调^[5],诱发炎症,促 As 的发生、发展。

LSS 可上调血管内皮细胞表面血管紧张素 II 的 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)表达水平,通过 ERK/NF- κ B 途径上调小鼠颈动脉的 LSS 区域中炎症因子血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM1)和细胞间黏附分子 1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM1)基因表达水平^[6]。AT1R 的拮抗剂氯沙坦,通过与血管紧张素 II 竞争性结合,而抑制 ICAM1 和 VCAM1 表达^[7],表明肾素-血管紧张素系统参与对 LSS 下血管内皮细胞炎症因子表达的调节。

趋化因子(chemokine)吸引白细胞顺浓度梯度迁移,是重要的炎症反应介质。趋化因子 CX3CL1 的孤寡受体 CX3CR1 主要表达于活化的内皮细胞,与多种炎症性疾病相关^[8]。在 CX3CR1 的作用下,趋化因子促进白细胞黏附于内膜以及跨内膜迁移,促进 As 的发生发展。Babendreyer 等^[9]研究表明 LSS 显著增强 CX3CR1 的表达以及单核细胞的黏附和募集,而生理层流剪切应力则抑制 CX3CR1 的表达以及血管内皮细胞炎症。Aoki 等^[10]发现 LSS 上调趋化因子单核细胞趋化蛋白 1(monocyte

chemotactic protein 1, MCP-1)的表达,促进巨噬细胞浸润和炎症恶化,引起斑块增大或破裂。

Ding 等^[11]研究发现 LSS 通过增强烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶和黄嘌呤氧化酶的基因表达和转录后活性,促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生及进入内膜并最终氧化低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)。转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族成员骨形态发生蛋白 4(bone morphogenetic protein-4, BMP-4)刺激 NADPH 氧化酶的表达和活性,从而导致 ROS 产生。LSS 上调血管内皮细胞中 BMP-4 表达, NF- κ B 活化,促炎细胞因子表达,介导单核细胞与血管内皮细胞黏附^[12-13]。

2 低剪切应力-EndoMT-As

内皮间质转化是上皮-间充质转换的特殊形式^[14]。EndoMT 过程中发生多种形态学和生理学变化,包括细胞极性丧失,细胞间连接破坏,细胞增殖及迁移能力增强^[15-16],最终内皮细胞特征丢失,转化为非特化的间充质样细胞类型。EndoMT 期间内皮细胞表面的 VE-钙黏蛋白逐渐丧失,导致屏障功能减弱和内皮细胞通透性增加,引发脂质沉积、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖和细胞外基质重塑。最近几年研究表明,As 斑块含有大量间充质特征的内皮细胞,EndoMT 是 As 病变中间充质细胞的来源之一,并在 LSS 诱导的 As 发生和发展中发挥重要作用^[17-19]。

EndoMT 受到多种转录因子和信号通路的调节,如 BMP-TGF- β 、Notch 以及 Wnt/ β -Catenin 信号通路,这些信号通路相互作用形成复杂的调控网络,进一步激活各种转录调节因子,如表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)、钙调神经磷酸酶-活化 T 细胞核转录因子(calcineurin nuclear factor of activated T cell, CaN-NFAT)、血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)和转录因子 GATA4、Twist1 和 Slug^[20]。

研究证实,暴露于 10 dyne/cm² 剪切应力内皮细胞 TGF- β 依赖性基因的表达低于 2 dyne/cm² 剪切应力,提示 LSS 诱导 EndoMT 涉及 Akt、Smad 和 TGF- β 途径,其可能通过影响内皮特征性基因表达起作用。Smad 蛋白是 TGF- β 传导途径的成员,Smad 蛋白作为其通路的活化转录因子,其活性受到磷酸化的调控。TGF- β 家族包括 3 种亚型:TGF-

$\beta 1$ 、TGF- $\beta 2$ 和 TGF- $\beta 3$, 3 种 TGF- β 亚型通过 2 类丝氨酸/苏氨酸激酶受体起作用, 即 I 型和 II 型 TGF- β 受体; TGF- β 通过影响细胞增殖、分化、凋亡和细胞外基质来维护内环境稳态及修复受损组织^[21]。TGF- $\beta 1$ 由活化素样蛋白激酶 (activin-like protein kinase, ALK5) 活性介导, 激活下游 Smad2 信号传导, 并降低 DNA 结合蛋白 3 (DNA binding protein 3, CHD3) 抑制剂的蛋白水平, 促进 EndoMT。Wu 等^[22]发现 EndoMT 在高血压性心脏纤维化中起重要作用, 氯沙坦可通过抑制 TGF- β /Smad 途径抑制 EndoMT 从而阻止心脏纤维化。BMP-4 的表达激活了 Smad2 水平^[23], 并增加 As 形成部位和钙化 As 斑块中 ROS 的产生水平。

Notch 信号通路在生物体的发育中起关键作用, 如细胞分化、增殖、凋亡等。Notch 通过调节转录因子 ZEB1、Slug 和 Snail 的表达来介导 EndoMT。Lopez 等^[24]发现 Notch 上调内皮细胞 Snail 和 Slug 蛋白的表达水平。EndoMT 对局部血流动力学很敏感; Mahmoud 等^[25]发现 LSS 诱导 EndoMT 与转录因子 Snail 有一定相关性。细胞迁移、增殖是 EndoMT 的一个关键特性, Snail 可促进内皮细胞的迁移和增殖及渗透性增加; Snail 沉默则抑制 LSS 诱导细胞的迁移和增殖。Snail 在暴露于 LSS 的内皮细胞中正向调节 EndoMT 标记物 (Slug、N-钙黏蛋白、 α -平滑肌肌动蛋白) 的表达, 因此, Snail 是 LSS 条件下 EndoMT 的重要驱动因子, 可通过增强血管通透性来促进早期 As 形成^[25]。在 LSS 环境下 Notch 信号通路被激活, 转录因子 Snail 和 Slug 上调, 抑制内皮细胞黏附分子 VE-钙黏蛋白的表达。内皮细胞之间的紧密连接被破坏, 导致内皮细胞屏障功能减弱和内皮细胞渗透性增加, 促使细胞发生 EndoMT。另外, LSS 也可通过小凹蛋白 1 (caveolin-1, Cav1) 增加 Notch1 的表达和活化, 导致 THP1 黏附和炎症细胞因子表达增加, 例如白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、ICAM-1 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)。抑制 Notch1 信号通路能够减少 NF- κ B 的磷酸化和核转位从而减少斑块形成和炎症反应。这表明了 LSS 可以增加 Notch1 和 NICD 的表达, 通过 Cav1/Notch1/NF- κ B 途径诱导斑块形成和炎症反应。此外, 先前已经有研究表明炎症通过 NF- κ B 依赖途径促进 EndoMT^[26]。说明 Notch 信号通路是调节 LSS 诱导的炎症的潜在靶标, 并且 Notch 信号传导的抑制可以作为抗 EndoMT 的有效措施。

Sheng 等^[27]探讨了不同流体剪切力对人脐静脉内皮细胞 Wnt/ β -Catenin 信号通路的影响。使用剪切应力装置对内皮细胞给予不同的流体剪切应力 (0、1、15 dyne/cm²), 持续不同的时间 (6、12、18、24 h), 检测蓬乱蛋白 Dsh 同源物 2 (dishevelled Dsh homolog 2, DVL2) 和 β -连环蛋白 (β -Catenin) 的 mRNA 表达水平及蛋白质的表达和定位。结果显示 LSS 促进 DVL2 的表达和募集以及 Wnt/ β -Catenin 信号通路中核转位。相反, 层流抑制了它们的表达和 β -连环蛋白的核转位。表明 Wnt/ β -Catenin 信号通路参与了血管内皮细胞对 LSS 的应激反应。

Wnt 是一种分泌的糖蛋白, 富含半胱氨酸残基, Wnt 是激活 Wnt 信号传导途径的重要启动信号, Wnt 配体与细胞表面受体结合形成复合物, 引起细胞内 β -连环蛋白大量聚集, 进入细胞核内与 TGF- β 转录因子结合, 激活 Wnt 靶基因, 诱导 EndoMT^[28]。当 Wnt 信号传导被抑制时, EndoMT 减少并且新内膜形成减少, 表明 Wnt 信号在 EndoMT 以及 As 病变进程中起着重要作用^[29]。

微小 RNA (micro RNA, miRNA) 也被发现参与 EndoMT 的调控, 如 miR-21 可被 TGF- β 快速诱导, miR-21 通过磷酸酶和张力蛋白同源物/Akt 途径调节 EndoMT^[30]。Correia 等^[31]发现在 EndoMT 过程中 miR-20a 降低。miR-20a 直接靶向作用 ALK5、TGF- $\beta 2$ 和 Smad 受体。miR-20a 可以缓解内皮细胞对 TGF- $\beta 1$ 的反应并抑制 EndoMT, 如维持 VE-钙黏蛋白表达和抑制平滑肌蛋白 22 α 表达。内皮细胞异位表达 miR-20a 可阻断 Smad2 和 Smad3 的活化, 抑制 EndoMT。miR-20a 是内皮 TGF- β 信号传导的新型调节剂, 可能是 EndoMT 干预的新靶点。Katsura 等^[32]发现 miR-31 是诱导间充质基因所必需的, 包括 α -平滑肌肌动蛋白、肌动蛋白重组和心肌素相关转录因子 A (myocardin-related transcription factor A, MRTF-A) 在 EndoMT 过程中激活。miR-31 充当分子中枢, 整合 TGF- β 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α) 信号传导以增强 EndoMT。

3 低剪切应力-自噬-As

自噬 (autophagy) 是细胞吞噬自身细胞质蛋白或细胞器并使其包被进入囊泡, 并与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 降解其所包裹的内容物的过程, 借此实现细胞本身的代谢需要和某些细胞器的更

新^[33];自噬是一种保护性和适应性机制,可在饥饿、氧化应激、线粒体 DNA 损伤和炎症等应激下促进细胞存活^[34]。当暴露在致 As 环境时,平滑肌细胞、巨噬细胞和内皮细胞显示自噬的特征,表明自噬与 As 的形成和发展密切相关^[35]。

自噬与 As 的发生发展密切相关,Guo 等^[35]检测了暴露于 LSS 的人脐静脉内皮细胞中自噬的水平,发现 LSS 增加了自噬体和 MAP1 轻链 3 样蛋白(LC3)斑点的形成,促进自噬标志性蛋白 Beclin-1 和 LC3II 的蛋白表达,而自噬障碍的标志物 p62 表达水平下降,表明 LSS 可能在诱导自噬。通过监测凋亡率和凋亡调节因子 Bax、Bcl-2 的表达,观察到 LSS 可引起内皮细胞凋亡性死亡,而雷帕霉素可降低 Bax 水平和增加 Bcl-2 水平,抑制 LSS 诱导的内皮细胞凋亡。自噬抑制剂氯喹(chloroquine, CQ)则相反,其促进 LSS 诱导内皮细胞凋亡。这表明了 LSS 增加自噬水平可能是通过 Bcl-2/Beclin-1 依赖性机制,与 Bax 的表达增加和 Bcl-2 的表达降低有关。尽管这些结果有助于理解 LSS 诱导的自噬和细胞凋亡之间关联,但还需要进一步的研究来证实自噬对 LSS 诱导的 As 具有拮抗作用。最近也有一项研究表明, BMPR/Smad1/5/p38MAPK 信号通路上调 LC3II 蛋白表达并下调 p62/SQSTM1 表达而促进自噬^[36]。腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)依赖性信号途径促进自噬,在 LSS 诱导的内皮细胞自噬过程中至关重要^[37]。

在 As 进展期间发生自噬障碍, LSS 通过下调 DNA 去甲基化酶 10-11 转位酶 2(ten-eleven translocation 2 protein, TET2)抑制内皮细胞自噬。LSS 下调 DNA 去甲基化酶 TET2 的表达, TET2 过表达改善低 LSS 下内皮细胞自噬障碍, TET2 siRNA 进一步加剧内皮细胞自噬障碍。此外, TET2 过表达上调内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的表达, 下调内皮素 1(endothelin-1, ET-1)的表达。TET2 siRNA 进一步减弱 LSS 下 eNOS 表达并刺激 ET-1 表达, 表明 LSS 通过抑制 TET2 的表达下调内皮细胞自噬, 从而损伤血管内皮细胞功能^[38], 加剧 As 进程。这表明了 LSS 通过调控自噬可以影响 As 的发生发展。

当受到氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)、ROS、晚期糖基化产物(advanced glycation endproducts, AGE)蓄积等 As

危险因素刺激时^[39-41], 内皮细胞发生自噬性反应, 降解细胞内受损结构, 保护自身免受氧化应激损伤^[42]。当机体内缺乏特定自噬基因, 可能会导致畸形甚至死亡。自噬能够促进血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)分泌和成熟, 如自噬相关蛋白 7 (autophagy-related protein 7, Atg7) 基因缺陷时体内 vWF 释放减少, 导致出血时间延长^[43]。但近来有研究发现, 自噬在 As 中发挥着双刃剑的作用。当 ROS 刺激内皮细胞自噬会破坏溶酶体膜, 溶酶体膜的氧化损伤导致溶酶体水解酶的释放, 造成细胞中蛋白质和细胞器降解, 促进内皮细胞凋亡^[44]。有文献报道, miR-216a 在内皮细胞诱导单核细胞黏附和 ox-LDL 聚集中起重要作用。上调 miR-216a 抑制自噬相关基因 Beclin1 和 Atg5 的表达, 下调 miR-216a 可以抑制 ox-LDL 合成与聚集, 由此可见, miR-216a 是内皮功能障碍和自噬相互作用的重要调控因子^[45]。

尽管 LSS 与 VSMC 的增殖、迁移和表型转化有关, 但其具体分子机制目前尚不清楚。Sun 等^[46]发现 LSS 诱导的 VSMC 表型转变由 AMPK/mTOR/Unc-51 途径的自噬介导。LSS 抑制 VSMC 收缩基因的表达, 并诱导促炎/基质重塑基因表达, 促进 VSMC 从收缩到合成表型的转换。自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤可阻断 LSS 诱导 VSMC 表型转变。

血管重塑在 As 病变中起重要作用。研究发现, 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)可能参与了 LSS 诱导的血管重塑^[47]。IGF-1 通过促进 IGF-1R 和 Akt 磷酸化, 上调沉默信息调节因子 2(silent information regulator of transcription, SIRT2)表达而促进 VSMC 增殖, 并诱导 VSMC 向合成型表型转变。而 PI3K/Akt 通路的阻断可抑制 VSMC 表达 SIRT2 和 VSMC 的增殖及向合成型表型转变。VSMC 作为血管壁中层的重要组成部分, 其增殖、分化、迁移和自噬对于 As 的发生有重要影响。VSMC 自噬受 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)通路和 Akt 通路的调控。VSMC 自噬可以抑制平滑肌细胞增殖, 进而缓解 As 病变的进程。另一方面, 过度自噬可能导致自噬性 VSMC 死亡, 由于胶原蛋白的合成减少和纤维帽变薄, 又可以导致斑块不稳定^[48]。因此, VSMC 自噬对 As 稳定起着双刃剑的作用。

剪切应力模式影响 As 斑块稳定性, LSS 促进不稳定斑块。内皮连接蛋白 37(endothelium linking protein 37, Cx37)的表达也受剪切应力的调节, 这可能有助于 As 疾病的定位。Cx37 通过抑制单核细胞

黏附来减少 As 的起始。巨噬细胞是 As 斑块中主要的炎性细胞^[49],自噬参与巨噬细胞胆固醇逆向转运调控。在自噬基因 Atg5 缺乏的巨噬细胞中,胆固醇逆向转运受到抑制^[50]。胆固醇超负荷积累形成胆固醇晶体,导致溶酶体功能障碍,诱导炎症小体 Nod 样受体蛋白 3 聚集,IL-1 β 分泌增多,造成胆固醇代谢紊乱;巨噬细胞内条件性缺失 Atg5 导致 As 斑块形成显著增加^[21]。这表明了自噬在 As 斑块的稳定性和 As 形成中起着至关重要的作用,可能最终导致 As 新治疗策略的出现,因此研究斑块稳定性和斑块破裂所涉及的机制以改善 As 治疗策略非常重要^[51-53]。

4 结 语

As 为慢性炎症性病变,内皮细胞功能障碍是

As 的起始环节。力学刺激是影响心血管系统的一个重要因素,参与了血管的生理和病理过程的调节活动。血管表面的内皮细胞持续暴露在血管力学作用中,LSS 诱导血管炎症、内皮间质转化和自噬障碍,在 As 病变的发生和发展中起关键作用(图 1)。LSS 通过 EndoMT 诱导内皮细胞转分化为间充质细胞,参与 As 的进程及斑块的不稳定。而 EndoMT 是可逆的生物学过程,深入探讨 LSS 诱导 EndoMT 的调控机制将可能为 As 的有效防治提供新的策略和靶点。此外,血管内皮细胞、巨噬细胞以及 VSMC 自噬障碍参与 As 的形成和发展,通过改善血管壁细胞的自噬也许是异常剪切应力下有效防治 As 新的选择和策略。

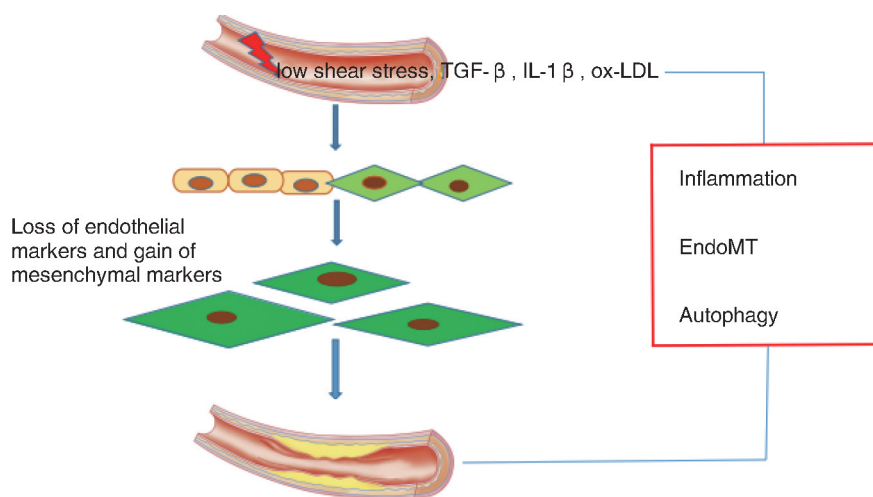


图 1. LSS 诱导动脉粥样硬化的机制

Figure 1. Mechanisms of LSS-induced atherosclerosis

[参考文献]

- [1] Li Y, Lui KO. Reassessing endothelial-to-mesenchymal transition in cardiovascular diseases [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15 (8): 445-456.
- [2] Li X, Yang Q, Wang Z, et al. Shear stress in atherosclerotic plaque determination [J]. *DNA Cell Biol*, 2014, 33(12): 830-838.
- [3] Koskinas KC, Sukhova GK, Baker AB, et al. Thin-capped atheromata with reduced collagen content in pigs develop in coronary arterial regions exposed to persistently low endothelial shear stress [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(7): 1494-504.
- [4] Papafaklis MI, Takahashi S, Antoniadis AP, et al. Effect of the local hemodynamic environment on the de novo development and progression of eccentric coronary atherosclerosis in humans: insights from prediction [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240(1): 205-11.
- [5] Stone PH, Maehara A, Coskun AU, et al. Role of low endothelial shear stress and plaque characteristics in the prediction of nonculprit major adverse cardiac events: the prospect study [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(3): 462-471.
- [6] Hua Q, Tan J, Liu DX, et al. The changes and impact factors of carotid-femoral and carotid-radial pulse wave velocity in patients with essential hypertension [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2005, 33(12): 1088-1091.
- [7] Chao Y, Zhu L, Qu X, et al. Inhibition of angiotensin II type 1 receptor reduced human endothelial inflammation induced by low shear stress [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 360(2): 94-104.
- [8] Zhang X, Feng X, Cai W, et al. Chemokine CX3CL1 and its receptor CX3CR1 are associated with human atherosclerotic lesion vulnerability [J]. *Thromb Res*, 2015, 135(6): 1147-1153.

- [9] Babendreyer A, Molls L, Dreymueller D, et al. Shear stress counteracts endothelial CX3CL1 induction and monocytic cell adhesion [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 1515389.
- [10] Aoki T, Yamamoto K, Fukuda M, et al. Sustained expression of MCP-1 by low wall shear stress loading concomitant with turbulent flow on endothelial cells of intracranial aneurysm [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4(1): 48.
- [11] Ding Z, Liu S, Wang X, et al. Hemodynamic shear stress via ROS modulates PCSK9 expression in human vascular endothelial and smooth muscle cells and along the mouse aorta [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(9): 760-771.
- [12] Mallavia B, Recio C, Oguiza A, et al. Peptide inhibitor of NF- κ B translocation ameliorates experimental atherosclerosis [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(5): 1910-1921.
- [13] Zakkar M, Angelini GD. Regulation of vascular endothelium inflammatory signalling by shear stress [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2016, 14(2): 181-186.
- [14] Wesseling M, Sakkers TR, de Jager SCA, et al. The morphological and molecular mechanisms of epithelial/endothelial-to-mesenchymal transition and its involvement in atherosclerosis [J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 106: 1-8.
- [15] Hu Y, Guo X, Wang J, et al. A novel microRNA identified in hepatocellular carcinomas is responsive to LEF1 and facilitates proliferation and epithelial-mesenchymal transition via targeting of NFIX [J]. *Oncogenesis*, 2018, 7(2): 22.
- [16] Arraf AA, Yelin R, Reshef I, et al. Establishment of the visceral embryonic midline is a dynamic process that requires bilaterally symmetric BMP signaling [J]. *Dev Cell*, 2016, 37(6): 571-580.
- [17] Chen PY, Qin L, Baeyens N, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition drives atherosclerosis progression [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(12): 4514-4528.
- [18] Moonen JR, Lee ES, Schmidt M, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to fibro-proliferative vascular disease and is modulated by fluid shear stress [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 108(3): 377-386.
- [19] Mahmoud MM, Kim HR, Xing R, et al. TWIST1 integrates endothelial responses to flow in vascular dysfunction and atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 119(3): 450-462.
- [20] Criem N, Zwijsen A. The epicardium obscures interpretations on endothelial-to-mesenchymal transition in the mouse atrioventricular canal explant assay [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4722.
- [21] Cai Z, Shen L, He B, et al. Moving with and beyond cantos: how to put out the fire of inflammation in atherosclerosis [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 195: 45-47.
- [22] Wu M, Peng Z, Zu C, et al. Losartan attenuates myocardial endothelial-to-mesenchymal transition in spontaneous hypertensive rats via inhibiting TGF- β /Smad signaling [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155730.
- [23] Koga M, Yamauchi A, Kanaoka Y, et al. BMP4 is increased in the aortas of diabetic ApoE knockout mice and enhances uptake of oxidized low density lipoprotein into peritoneal macrophages [J]. *Inflamm*, 2013, 10(1): 32.
- [24] Lopez D, Niu G, Huber P, et al. Tumorinduced upregulation of Twist, Snail, and Slug represses the bactivity of the human VE-cadherin promoter [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2009, 482(1-2): 77-82.
- [25] Mahmoud MM, Serbanovic-Canic J, Feng S, et al. Shear stress induces endothelial-to-mesenchymal transition via the transcription factor Snail [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3375.
- [26] Mahler GJ, Farrar EJ. Inflammatory cytokines promote mesenchymal transformation in embryonic and adult valve endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(1): 121-130.
- [27] Sheng X, Liu Y, Wang J, et al. HUVECs respond to low shear stress stimulation by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2017, 33(12): 1657-1661.
- [28] Lee WJ, Park JH, Shin JU, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition induced by Wnt 3a in keloid pathogenesis [J]. *Wound Repair Regen*, 2015, 23(3): 435-442.
- [29] Evrard SM, Lecce L, Michelis KC, et al. Endothelial to mesenchymal transition is common in atherosclerotic lesions and is associated with plaque instability [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: e11853.
- [30] Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(13): 1370-1380.
- [31] Correia AC, Moonen JR, Brinker MG, et al. FGF2 inhibits endothelial-mesenchymal transition through microRNA-20a-mediated repression of canonical TGF- β signaling [J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(3): 569-579.
- [32] Katsura A, Suzuki HI, Ueno T, et al. MicroRNA-31 is a positive modulator of endothelial-mesenchymal transition and associated secretory phenotype induced by TGF- β [J]. *Genes Cells*, 2016, 21(1): 99-116.
- [33] Harvald EB, Olsen AS, Færgeman NJ, et al. Autophagy in the light of sphingolipid metabolism [J]. *Apoptosis*, 2015, 20(5): 658-670.
- [34] Grimmel M, Backhaus C, Proikas-Cezanne T, et al. WIPI-mediated autophagy and longevity [J]. *Cells*, 2015, 4(2): 202-217.
- [35] Guo FX, Hu YW, Zheng L, et al. Shear stress in autophagy and its possible mechanisms in the process of atherosclerosis [J]. *DNA Cell Biol*, 2017, 36(5): 335-346.
- [36] Lien SC, Chang SF, Lee PL, et al. Mechanical regulation of cancer cell apoptosis and autophagy: roles of bone morphogenetic protein receptor, Smad1/5, and p38MAPK [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(12): 3124-3133.
- [37] Kim J, Kundu M, Viollet B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(2): 132-141.
- [38] Yang Q, Li X, Li R, et al. Low shear stress inhibited endothelial cell autophagy through TET2 downregulation [J]. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44(7): 2218-2227.
- [39] Han J, Pan XY, Xu Y, et al. Curcumin induces autophagy to protect vascular endothelial cell survival from oxidative stress damage [J]. *Autophagy*, 2012, 8(5): 812-825.
- [40] Chen ML, Yi L, Jin X, et al. Resveratrol attenuates vascular endothelial inflammation by inducing autophagy through the cAMP

- signaling pathway[J]. *Autophagy*, 2013, 9(12): 2033-2045.
- [41] Uberti F, Lattuada D, Morsanuto V, et al. Vitamin D protects human endothelial cells from oxidative stress through the autophagic and survival pathways[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(4): 1367-1374.
- [42] Muller C, Salvayre R, Negre-Salvayre A, et al. Oxidized LDLs trigger endoplasmic reticulum stress and autophagy: prevention by HDLs[J]. *Autophagy*, 2011, 7(5): 541-543.
- [43] Torisu T, Torisu K, Lee IH, et al. Autophagy regulates endothelial cell processing, maturation and secretion of von Willebrand factor[J]. *Nat Med*, 2013, 19(10): 1281-1287.
- [44] Medici D, Kalluri R. Endothelial-mesenchymal transition and its contribution to the emergence of stem cell phenotype[J]. *Semin Cancer Biol*, 2012, 22(5-6): 379-384.
- [45] Menghini R, Casagrande V, Marino A, et al. MiR-216a: a link between endothelial dysfunction and autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1029.
- [46] Sun L, Zhao M, Liu A, et al. Shear stress induces phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells via AMPK/mTOR/ULK1-mediated autophagy[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(2): 541-548.
- [47] Wang L, Han Y, Shen Y, et al. Endothelial insulin-like growth factor-1 modulates proliferation and phenotype of smooth muscle cells induced by low shear stress[J]. *Ann Biomed Eng*, 2014, 42(4): 776-786.
- [48] Levine B, Yuan J. Autophagy in cell death: an innocent convict[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(10): 2679-2688.
- [49] Moore KJ, Koplev S, Fisher EA, et al. Macrophage trafficking, inflammatory resolution, and genomics in atherosclerosis: JACC macrophage in CVD series[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(18): 2181-2197.
- [50] uimet M, Franklin V, Mak E, et al. Autophagy regulates cholesterol efflux from macrophage foam cells via lysosomal acid lipase[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(6): 655-667.
- [51] Finn AV, Nakano M, Narula J, et al. Concept of vulnerable/unstable plaque[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(7): 1282-1292.
- [52] Martinet W, De Meyer I, Verheye S, et al. Drug-induced macrophage autophagy in atherosclerosis: for better or worse[J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(1): 321.
- [53] Martinet W, De Loof H, De Meyer GR, et al. mTOR inhibition: a promising strategy for stabilization of atherosclerotic plaques[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2): 601-607.
- (此文编辑 曾学清)

(上接第 394 页)

- [8] 程仕彤, 王绿娅. 关注免疫炎症及其标志物在动脉粥样硬化性心脏病中的作用[J]. *心肺血管病杂志*, 2018, 37(10): 883-888.
- [9] Barwari T, Joshi A, Mayr M, et al. microRNAs in cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(23): 2577-2584.
- [10] Cooper JB, Ronecker JS, Tobias ME, et al. Molecular sequence of events and signaling pathways in cerebral metastases[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(4): 1859-1877.
- [11] Lou W, Liu J, Gao Y, et al. MicroRNAs in cancer metastasis and angiogenesis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(70): 115787-115802.
- [12] Croset M, Pantano F, Kan CWS, et al. MicroRNA-30 family members inhibit breast cancer invasion, osteomimicry, and bone destruction by directly targeting multiple bone metastasis-associated genes[J]. *Cancer Res*, 2018, DOI:10.1158/0008-5472.can-17-3058.
- [13] Demolli S, Doebele C, Doddaballapur A, et al. MicroRNA-30 mediates anti-inflammatory effects of shear stress and KLF2 via repression of angiopoietin 2[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 88: 111-119.
- [14] Liu YF, Spinelli A, Sun LY, et al. MicroRNA-30 inhibits neointimal hyperplasia by targeting Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II δ (CaMKII δ) [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26166.
- [15] Tian SB, Yu JC, Liu YQ, et al. MiR-30b suppresses tumor migration and invasion by targeting EIF5A2 in gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(31): 9337-9347.
- [16] Higashi K, Ueda Y, Shimasaki M, et al. High FDG uptake on PET is associated with negative cell-to-cell adhesion molecule E-cadherin expression in lung adenocarcinoma [J]. *Ann Nucl Med*, 2017, 31(8): 590-595.
- [17] Choi JE, Bae JS, Kang MJ, et al. Expression of epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell markers in colorectal adenocarcinoma: clinicopathological significance [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(3): 1695-1705.
- [18] Ping S, Yanhong Z, Kathleen AC, et al. AMPK α 2 deficiency promotes vascular smooth muscle cell migration via Skp2 upregulation and E-cadherin downregulation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(12): 2800-2809.
- [19] 张东雪, 张胜雷, 张璐, 等. SET8-shRNA 抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(2): 152-156.
- [20] Xiong Y, Wang Y, Wang L, et al. MicroRNA-30b targets Snail to impede epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer stem cells[J]. *J Cancer*, 2018, 9(12): 2147-2159.
- (此文编辑 许雪梅)