

# 血管内皮细胞屏障功能的血流动力学调控及其与动脉粥样硬化的关系

瞿凯, 邱菊辉, 王贵学

(重庆大学生物工程学院血管植入物开发国家地方联合工程实验室  
生物流变科学与技术教育部重点实验室, 重庆 400030)

[专家简介] 王贵学, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事血管生物力学与组织修复材料、动脉粥样硬化形成的血流动力学成因、微创医疗器械与康复工程等方面的研究。主持国家重点研发计划课题、国家科技支撑计划重点项目、国家自然科学基金等 10 多项, 在《Nat Neurosci》《AdvSci》等期刊发表 SCI/EI 论文 200 余篇, 获发明专利 30 余件, 担任主编副主编出版教材/专著 7 部, 获省级教学/科技成果一等奖 1 项、二等奖 2 项。历任重庆大学生物工程学院副院长、院长、院学术委员会主任、生物流变科学与技术教育部重点实验室主任, 血管植入物开发国家地方联合工程实验室主任; 兼任教育部高校生物医学工程类专业教指委委员、国际动脉粥样硬化学会中国分会常务理事、中国病理生理学会动脉粥样硬化专委会副主委、中国生物医学工程学会理事、中国生物材料学会理事、中国生物材料学会材料生物力学分会副主委兼候任主委、中国解剖学会心血管科学分会副主委、中国医疗器械行业协会心脑血管介入治疗产业分会常务理事、医工整合联盟副理事长等。



[关键词] 动脉粥样硬化; 血管内皮细胞屏障; 血流动力学; 动脉内膜破裂

[摘要] 动脉粥样硬化是心脑血管疾病的重要病理基础。内衬于血管的内皮细胞是血管壁与血流之间的一道具有选择通透性的屏障, 对于维持血管内环境稳态发挥重要作用。血管内皮屏障功能的紊乱是动脉粥样硬化发生发展的重要环节之一。近年的研究表明血流动力学能明显影响血管内皮细胞屏障功能。扰动流和振荡流等异常血流形态能改变血管内皮的通透性, 甚至形成动脉内膜破裂。本文通过聚焦内皮细胞内外侧的物质交换、动脉内膜破裂方面的最新研究成果, 评述血流动力学变化对血管内皮细胞屏障功能的影响, 讨论了值得进一步深入研究的领域, 以期为进一步阐明动脉粥样硬化发生发展机制以及有效防治策略的选择提供一个新的思路。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Hemodynamic regulation of vascular endothelial barrier function and its relationship with atherosclerosis

QU Kai, QIU Juhui, WANG Guixue

(Key Laboratory for Biorheological Science and Technology of Ministry of Education, State and Local Joint Engineering Laboratory for Vascular Implants, Bioengineering College of Chongqing University, Chongqing 400030, China)

[KEY WORDS] atherosclerosis; vascular endothelial barrier; haemodynamics; breaches of the arterial intima

[ABSTRACT] Atherosclerosis is an important pathological basis of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Endothelial cells lining blood vessels are a barrier with selective permeability between blood vessel wall and blood flow, and play an important role in maintaining homeostasis of blood vessels. Dysfunction of vascular barrier function is one of the important steps in the development of atherosclerosis. Recent studies have shown that hemodynamics can significantly affect the endothelial barrier function. Abnormal blood flow pattern such as disturbed flow and oscillatory flow can signifi-

[收稿日期] 2019-09-01

[修回日期] 2019-11-26

[基金项目] 国家自然科学基金项目(11572064, 31971242)

[作者简介] 瞿凯, 博士研究生, 研究方向为血流动力学与动脉粥样硬化发生机理, E-mail 为 540761318@qq.com。邱菊辉, 研究员, 博士研究生导师, 研究方向为细胞生物力学与动脉粥样硬化发生机制, E-mail 为 jhqiu@cqu.edu.cn。通信作者王贵学, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为血管生物力学与动脉粥样硬化发生机制, E-mail 为 wanggx@cqu.edu.cn。

cantly change the permeability of vascular endothelium and even induce breaches of the arterial intima. By focusing on the latest research results on material exchange inside and outside of endothelial cells and arterial intimal rupture, the study reviews the influence of hemodynamic changes on the function of vascular endothelial cell barrier, and discusses the fields worthy of further study, so as to provide a new idea for further elucidating the mechanism of the occurrence and development of atherosclerosis and the selection of effective prevention and treatment strategies.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是心脑血管疾病的重要病理学基础,心脑血管疾病是威胁我国民众健康的“头号杀手”,高于肿瘤及其他疾病,占死因的43%~45%。As病变过程中脂质在动脉壁沉积引起动脉壁增厚,并向血管腔面隆起,造成血流不足,或斑块破裂引起血栓,导致血管堵塞。血管内皮细胞损伤是As的关键环节,受损的血管内皮细胞加剧脂质在血管壁滞留以及修饰,最终导致As的发生与发展。

临床研究表明,As斑块好发于扰动流等异常血流形态区域,如血管弯曲和血管分支处,而层流区域很少发生As病变。内皮细胞位于血管最内层,内侧直接与血流接触,外侧与细胞外基质连接,与细胞外基质共同构成了内皮细胞屏障,其屏障功能的完整性对维持血管系统稳态密切相关。内皮屏障功能的紊乱导致炎症细胞的入侵和血管壁脂质沉积<sup>[1]</sup>,而这正是动脉粥样硬化发生发展的关键进程。大量研究表明,血流动力学显著影响血管内皮细胞的功能,异常血流剪切应力通过调控内皮细胞炎症等影响As的形成和发展<sup>[2-4]</sup>。最近的研究表明,在人As发生过程中振荡切应力(oscillatory shear stress, OSS)促进内皮细胞与基底脱离形成动脉内膜破裂(breaches of the arterial intima)<sup>[5]</sup>。这可能与已报道的异常血流剪切应力通过调控内皮细胞炎症等机制一起影响As的形成和发展<sup>[6-8]</sup>。本文就血流动力学对血管内皮细胞屏障功能的调控及其与As的关系进行述评。

## 1 内皮细胞内外侧的物质交换

内衬于血管壁连续单层内皮细胞构成了血流与血管壁之间的选择通透性屏障,内皮屏障的通透性受到精确的调控。研究表明,内皮细胞内外侧的物质交换通常存在两种途径,一种是细胞旁路途径,通过细胞间的间隙进行物质交换;另一种是跨细胞途径,通过跨内皮细胞的胞吐作用进行物质交换。

### 1.1 细胞旁路途径

细胞旁路途径的通透性主要通过内皮细胞之

间的细胞连接来维持。血流动力学调控细胞旁路途径的物质交换,主要是通过调控细胞连接蛋白来实现。内皮细胞之间的细胞连接有两种,一种是黏附连接(adherens junctions, AJs),另一种是紧密连接(tight junctions, TJs)。黏附连接主要由血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin, VE-cad)与连环蛋白(catenin)形成的复合体组成,存在于大部分血管的内皮细胞。紧密连接对于通透性要求高的血管尤其丰富,如血脑屏障的内皮细胞<sup>[9]</sup>。

1.1.1 黏附连接 内皮细胞AJs通过钙黏蛋白(cadherin)将内皮细胞连接在一起,对于维持内皮的完整性<sup>[10]</sup>和调控血管通透性发挥重要作用<sup>[11]</sup>。VE-cad是单次跨膜蛋白,胞外段N端是5个串联重复的胞外结构域(extracellular domain, ED),并且连续的结构域之间是靠Ca<sup>2+</sup>结合位点连接。细胞内结构域C端直接连接到β-连环蛋白(β-catenin)、斑珠蛋白(plakoglobin)和P120组成复合体并与肌动蛋白(F-actin)细胞骨架相连<sup>[12]</sup>。钙黏蛋白形成六聚体发挥黏附作用,同一细胞上的钙黏蛋白通过EC4间的相互作用形成顺式三聚体,相邻细胞的钙黏蛋白则通过EC1的相互作用形成反式二聚体<sup>[13]</sup>。血流动力学能够调控VE-cad的磷酸化<sup>[14]</sup>,而VE-cad的磷酸化会增加内皮层的通透性,导致内皮屏障功能紊乱,促进炎症细胞向内皮下迁移和脂质在内皮下的沉积<sup>[15]</sup>。血流动力学调控VE-cad磷酸化的途径有多种。低切应力诱导的Notch信号,通过其跨膜结构域调控血管内皮屏障功能,促进As斑块形成<sup>[13,16-17]</sup>。同时低切应力又能诱导VE-cad的Y685和Y658位点磷酸化<sup>[14]</sup>。进一步研究表明,低切应力通过Notch的跨膜结构域与VE-cad相互作用,进一步诱导VE-cad的Y685和Y658位点磷酸化<sup>[13,18]</sup>。过去10年的研究表明,异常血流切应力会诱导活性氧(ROS)产生<sup>[19-20]</sup>。升高的ROS氧化Src激酶Cys245和Cys478位点的半胱氨酸,使其激活<sup>[21]</sup>。Src家族激酶不仅能磷酸化VE-cad,还能磷酸化β-catenin、p120-catenin和其他的细胞连接分子<sup>[22-23]</sup>。VE-cad的磷酸化减少了其细胞外结构域的结合活性,促进VE-cad的内化和泛素化,促使VE-cad蛋白质的降解。同时还阻碍了VE-cad细胞

内部分与 P120 和  $\beta$ -连环蛋白的结合,趋向于结合极性蛋白 LGN,激活下游的炎症信号<sup>[14,24-25]</sup>。这些数据说明低切应力诱导的 VE-cad 磷酸化影响其正常的功能行使和促进 AJs 的解聚,破坏了内皮细胞的屏障功能。

血流动力学不仅能调控 VE-cad 的磷酸化,还能调控 VE-cad 的转录水平。研究发现,Kruppel 样因子 4 (KLF4) 是维持内皮细胞稳态的关键转录因子<sup>[26]</sup>。血流切应力通过 MEK5/MEF2 途径调控 KLF4 在内皮细胞的表达,KLF4 在转录水平调控 VE-cad 的表达进而影响内皮屏障功能,提示切应力可能通过 KLF4-VE-cad 途径调控内皮屏障功能<sup>[27]</sup>。

**1.1.2 紧密连接** 紧密连接对于维持内皮细胞屏障功能起着决定性的作用,是内皮细胞屏障功能的结构基础。TJs 可以通过连接蛋白使邻近内皮细胞间的间隙完全闭合,包括闭合蛋白 (occludin 和 claudins)、带状闭合蛋白 (zona occludens, ZO) 以及连接黏附分子 (junctional adhesion molecule, JAM) 等多种连接蛋白<sup>[28]</sup>。正常切应力维持血管内皮细胞的屏障功能,而低切应力能快速 (1~4 h) 诱导单层内皮细胞渗透系数 (hydraulic conductivity) (即流体通过孔隙骨架的难易程度) 的增加,破坏血管内皮细胞的屏障功能<sup>[29]</sup>。Occludin 是紧密连接蛋白中主要受血流动力学调控的蛋白。低切应力抑制主动脉内皮细胞 occludin 的表达并促进 occludin 的磷酸化<sup>[30]</sup>。而层流切应力能上调 occludin 和 ZO-1 的表达水平,并促进其在细胞中的定位<sup>[31]</sup>,其机制涉及到 VE-cadherin-Rac1 通路介导的 occludin 酪氨酸位点的磷酸化 (发挥稳定 occludin 的作用)<sup>[32]</sup>,这表明不同细胞连接蛋白之间也存在相互作用。

## 1.2 跨细胞途径

大分子跨细胞转运被称为跨细胞转运作用,主要分为 3 种方式:胞膜小窝 (caveolae)、囊泡-空泡细胞器 (vesiculo-vacuolar organelles, VVOs) 和穿细胞通道<sup>[33]</sup>。胞膜小窝主要由小窝蛋白 (caveolin, Cav)、胆固醇和磷脂分子组成,是存在于细胞膜上直径约为 50~100 nm 的细胞膜凹陷结构<sup>[34]</sup>。胞膜小窝可介导受体依赖的和非受体依赖的胞吞作用,介导细胞、血清蛋白和其他大分子如脂蛋白透过内皮细胞膜<sup>[35]</sup>。Cav1 和 cavin1 基因,胞膜小窝蛋白的关键组分,是 YAP/TAZ 的直接作用靶点<sup>[36]</sup>。Cav1 敲除的小鼠完全失去了形成胞膜小窝的能力,因此,Cav1 是胞膜小窝形成必不可少的蛋白<sup>[37]</sup>。研究表明,Cav1 是一个血流动力学敏感的膜蛋

白<sup>[38]</sup>。相对于生理切应力,扰动流 (disturbed flow, DF) 抑制 Cav1 在血管内皮细胞的表达,干扰 Cav1 的亚细胞定位以及信号转导<sup>[39]</sup>。另一个研究表明血流动力学激活的 Hippo-YAP/TAZ 促进了胞膜小窝蛋白组分的表达。Notch 信号系统在低切应力诱导内皮细胞炎症反应 (如巨噬细胞黏附) 中发挥了重要作用。Cav1 siRNA 能明显抑制低切应力诱导的 Notch1 表达上调<sup>[16]</sup>。

## 2 动脉内膜的内皮缺口

某些因素造成血管内皮细胞的局部缺失,如位于斑块处的内皮细胞凋亡并从基底膜上脱落以及支架植入或球囊损伤,造成内皮细胞屏障功能完全丧失,从而引发血管壁急性炎症反应。早在 19 世纪 80 年代人们就发现,在人冠状动脉扰动流区域的内膜损伤部位存在内皮缺口 (endothelial breaches)<sup>[40]</sup>。虽然已有大量研究探讨血流动力学对内皮细胞功能的影响,但主要是集中于力学敏感的细胞表面分子或细胞骨架介导的信号转导方面,切应力对内皮细胞直接的物理性损伤很少有人关注。直到最近才有研究发现<sup>[5]</sup>,扰动流破坏血管内皮细胞间的细胞连接,造成内皮缺口,并且伴随着血小板和红细胞的聚集于内皮下,随后中性粒细胞的跨内皮迁移、炎症反应以及脂质条纹形成,作者认为动脉内膜破裂可能是促 As 发生和发展的起始因素。已有研究表明红细胞能加速动脉粥样硬化的发展,内皮缺口可能为红细胞进入斑块提供了通道<sup>[5]</sup>。此外,由于巨噬细胞的噬红细胞作用导致血红素铁在斑块中蓄积,从而增加了局部的氧化应激<sup>[41-42]</sup>。

## 3 讨论

根据上文的介绍,血流动力学能从多个方面通过不同的分子机制显著影响血管内皮细胞屏障。内皮细胞之间的细胞连接不仅是内皮细胞屏障重要组成部分,同时又是感受外界力学刺激最直接的受体和信号转导分子,因此,内皮细胞屏障能迅速响应血流动力学变化。并且,不同的细胞连接之间存在相互调控,如 VE-cadherin-Rac1 通路能介导 occludin 蛋白的酪氨酸磷酸化。总体上,对内皮细胞旁路途径参与内皮通透性调控的研究相对比较成熟,目前也鉴定出来一些关键的调控分子,也就是说异常切应力抑制内皮细胞连接蛋白的基因表达,促进细胞连接蛋白的降解;正常生理切应力通常增



加细胞连接蛋白的表达,并稳定其结构。当然,目前鉴定的调控分子之间的相互作用以及对不同微环境,特别是力学微环境与化学微环境的协同响应方面可能还需要进一步深入的研究。

但是对于跨细胞途径和内皮缺口的研究还不够深入。对于细胞旁路途径、跨细胞途径和内皮缺口三者振荡流、扰动流等异常切应力引起的动脉粥样硬化和动脉粥样硬化易损斑块形成中的地位 and 贡献,在急性心脑血管疾病中所占的比率和严重程度等都还不完全清楚,这三者对动脉粥样硬化各个发展阶段、发展速度、恶性(严重)程度的影响,以及这三者是否实时转化等也需要进一步深入

研究。

As 的临床并发症,如心肌梗死、中风,主要是由于不稳定斑块破裂<sup>[43]</sup>。成熟斑块往往伴随着斑块内血管新生。而斑块内新生血管缺乏内皮屏障,导致大量红细胞和白细胞溢出,造成斑块内出血,加剧了斑块破裂的风险<sup>[44]</sup>。成熟斑块内处于缺氧、ROS、炎症微环境<sup>[45]</sup>。而 ROS 又能激活 Src 激酶磷酸化 VE-cad 等细胞连接分子<sup>[21-22]</sup>,这可能进一步破坏了新生血管的屏障功能。由于新生血管前段并未与其他血管连通,我们推测新生血管中血流可能是低切应力或者 OSS,这可能增加了新生血管的通透性(图 1B)。

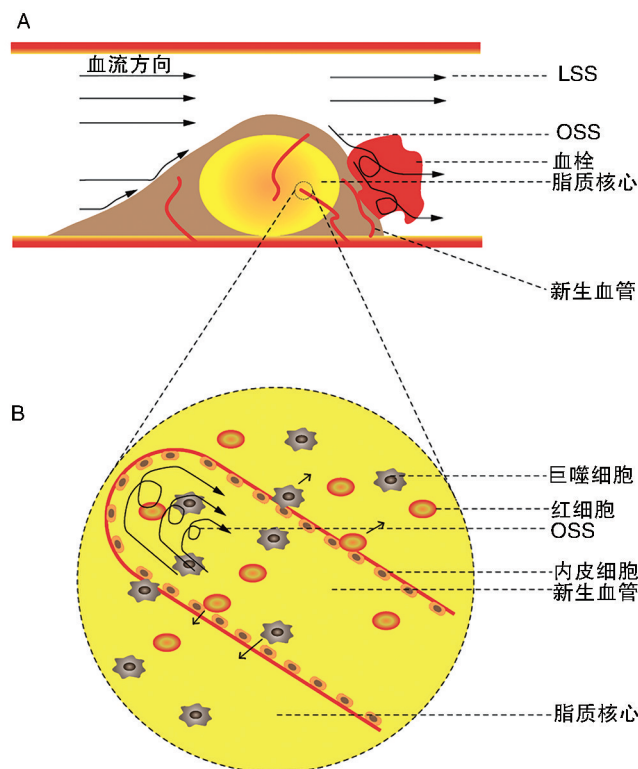


图 1. 异常形态血流导致的内皮通透性增加对斑块稳定性的影响 A: OSS 诱导斑块肩部区域的内皮缺口,引发斑块的破裂和血栓形成;B: 斑块内新生血管低切应力或者 OSS,增加了新生血管的通透性,导致大量红细胞和白细胞溢出,造成斑块内出血,加剧了斑块破裂的风险。LSS: 层流切应力, OSS: 振荡切应力。

Figure 1. Effect of abnormal blood flow induced-endothelial permeability raise on plaque stability

As 发展到后期,血管壁增厚并向血管内凸起,这时斑块肩部容易形成 OSS,同时斑块肩部区域易发生破裂并形成血栓。这可能是 OSS 造成斑块肩部区域的内皮缺口的形成,从而引发了斑块的破裂和血栓形成(图 1A)。目前关于内皮缺口的关注和研究相对较少,还有很多重要的问题亟待解决。包括何种扰动流刺激才会引起内皮缺口? 内皮缺口是急性血流动力学改变的效应还是内皮功能异常长

期引起的一个慢性病变过程? 目前是否有合适的手段或者诊断方法可以直接诊断内皮缺口? 一旦确实是内皮缺口引起的病变,目前是否有合适的方法来干预和治疗? 这些问题的阐明和回答可能为 As 发病机制的探讨以及有效防治策略的选择提供一个思路。

总之,血管内皮细胞屏障关系到动脉粥样硬化的发生和发展,甚至破裂的所有过程,而这些过程

都受血流动力学的密切调控。进一步系统阐明相关的细胞分子机制将为 As 的有效防治提供一个新方向。

**致 谢** 感谢南华大学危当恒教授对本文提出的宝贵修改意见。

**说 明** 本篇文章仅为启发读者,更为详细内容请查阅参考文献。本文章专业术语最大程度尊重参考文章表述。文章中异常血流形态存在两种表述,扰动流(disturbed flow)和振荡流(oscillatory flow),均为尊重原文表述。Permeability 均翻译为通透性(其他有部分文章翻译为渗透性)。根据参考文献 2,内皮缺口(endothelial breaches)是由于内膜损伤所形成的,本文将原文所述的内皮缺口(endothelial breaches)和内膜缺口(intimalbreaches)统一为动脉内膜的内皮缺口 endothelial breaches of the arterial intima。

#### [参考文献]

- [1] Zhang K, Chen Y, Zhang T, et al. A novel role of Id1 in regulating oscillatory shear stress-mediated lipid uptake in endothelial cells[J]. *Ann Biomed Eng*, 2018, 46(6): 849-863.
- [2] 危当恒, 王贵学. 血流剪切应力与动脉粥样硬化[J]. *中南医学科学杂志*, 2012, 40(3): 217-222.
- [3] 王贵学. 动脉粥样硬化与血流动力学变化(第 29 章)[M]. 见: 杨永宗. 动脉粥样硬化性心血管病基础与临床. 北京: 科学出版社, 2004: 612-622.
- [4] Zhou T, Zheng Y, Qiu J, et al. Endothelial mechanotransduction mechanisms for vascular physiology and atherosclerosis[J]. *J Mech Med Biol*, 2014, 14(5): 1-31.
- [5] Franck G, Even G, Gautier A, et al. Haemodynamic stress-induced breaches of the arterial intima trigger inflammation and drive atherogenesis[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(11): 928-937.
- [6] Li B, He J, Lv H, et al. c-Abl regulates YAP357 phosphorylation to activate endothelial atherogenic responses to disturbed flow[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 1167-1179.
- [7] Hsu PL, Chen JS, Wang CY, et al. Shear-induced CCN1 promotes atheroprone endothelial phenotypes and atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2019, 25(139): 2877-2891.
- [8] 王贵学. 切应力变化与动脉粥样硬化斑块的形成和破裂[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(8): 625-628.
- [9] Bazzoni G, Dejana E. Endothelial cell-to-cell junctions; molecular organization and role in vascular homeostasis[J]. *Physiol Rev*, 2004, 84(3): 869-901.
- [10] Yang D, Yan W, Qiu J, et al. Mussel adhesive protein fused with VE-cadherin extracellular domain promotes endothelial-cell tight junctions and in vivo endothelialization recovery of vascular stent[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2019, 9999B: 1-10.
- [11] Hordijk PL, Anthony E, Mul FP, et al. Vascular-endothelial-cadherin modulates endothelial monolayer permeability[J]. *J Cell Sci*, 1999, 112(Pt 12): 1915-1923.
- [12] Lampugnani MG, Dejana E, Giampietro C. Vascular endothelial (VE)-cadherin, endothelial adherens junctions, and vascular disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(10): a29322.
- [13] Polacheck WJ, Kutys ML, Yang J, et al. A non-canonical Notch complex regulates adherens junctions and vascular barrier function[J]. *Nature*, 2017, 552(7684): 258-262.
- [14] Orsenigo F, Giampietro C, Ferrari A, et al. Phosphorylation of VE-cadherin is modulated by haemodynamic forces and contributes to the regulation of vascular permeability in vivo[J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 1208.
- [15] Turowski P, Martinelli R, Crawford R, et al. Phosphorylation of vascular endothelial cadherin controls lymphocyte emigration[J]. *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt 1): 29-37.
- [16] Qin WD, Zhang F, Qin XJ, et al. Notch1 inhibition reduces low shear stress-induced plaque formation[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 72: 63-72.
- [17] Masumura T, Yamamoto K, Shimizu N, et al. Shear stress increases expression of the arterial endothelial marker ephrin B2 in murine ES cells via the VEGF-Notch signaling pathways[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(12): 2125-2131.
- [18] Caolo V, Peacock HM, Kasaii B, et al. Shear stress and VE-cadherin[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(9): 2174-2183.
- [19] Hahn C, Schwartz MA. The role of cellular adaptation to mechanical forces in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(12): 2101-2107.
- [20] Wang Z, Wang F, Kong X, et al. Oscillatory shear stress induces oxidative stress via TLR4 activation in endothelial cells[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 1-13.
- [21] Giannoni E, Buricchi F, Raugei G, et al. Intracellular reactive oxygen species activate Src tyrosine kinase during cell adhesion and anchorage-dependent cell growth[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(15): 6391-6403.
- [22] Angelini DJ, Hyun SW, Grigoryev DN, et al. TNF-alpha increases tyrosine phosphorylation of vascular endothelial cadherin and opens the paracellular pathway through fyn activation in human lung endothelia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 291(6): L1232-L1245.
- [23] Cain RJ, Vanhaesebroeck B, Ridley AJ. The PI3K p110 alpha isoform regulates endothelial adherens junctions via Pyk2 and Rac1[J]. *J Cell Biol*, 2010, 188(6): 863-876.
- [24] Potter MD, Barbero S, Cheresch DA. Tyrosine phosphorylation of VE-cadherin prevents binding of p120- and beta-catenin and maintains the cellular mesenchymal state[J].

- J Biol Chem, 2005, 280(36): 31906-31912.
- [25] Conway DE, Coon BG, Budatha M, et al. VE-cadherin phosphorylation regulates endothelial fluid shear stress responses through the polarity protein LGN[J]. Curr Biol, 2017, 27(14): 2219-2225.
- [26] Niu N, Xu S, Xu Y, et al. Targeting mechanosensitive transcription factors in atherosclerosis[J]. Trends Pharmacol Sci, 2019, 40(4): 253-266.
- [27] Cowan CE, Kohler EE, Dugan TA, et al. Kruppel-like factor-4 transcriptionally regulates VE-cadherin expression and endothelial barrier function[J]. Circ Res, 2010, 107(8): 959-966.
- [28] Rahimi N. Defenders and challengers of endothelial barrier function[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1847.
- [29] DeMaio L, Chang YS, Gardner TW, et al. Shear stress regulates occludin content and phosphorylation[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001, 281(1): H105-H113.
- [30] Conklin BS, Zhong DS, Zhao W, et al. Shear stress regulates occludin and VEGF expression in porcine arterial endothelial cells[J]. J Surg Res, 2002, 102(1): 13-21.
- [31] Colgan OC, Ferguson G, Collins NT, et al. Regulation of bovine brain microvascular endothelial tight junction assembly and barrier function by laminar shear stress[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(6): H3190-H3197.
- [32] Walsh TG, Murphy RP, Fitzpatrick P, et al. Stabilization of brain microvascular endothelial barrier function by shear stress involves VE-cadherin signaling leading to modulation of pTyr-occludin levels[J]. J Cell Physiol, 2011, 226(11): 3053-3063.
- [33] Minshall RD, Malik AB. Transport across the endothelium; regulation of endothelial permeability[J]. Handb Exp Pharmacol, 2006, 176(Pt 1): 107-144.
- [34] Yi SL, Liu XJ, Zhong JQ, et al. Role of caveolin-1 in atrial fibrillation as an anti-fibrotic signaling molecule in human atrial fibroblasts[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85144.
- [35] Frank PG, Pavlides S, Cheung MW, et al. Role of caveolin-1 in the regulation of lipoprotein metabolism[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2008, 295(1): C242-C248.
- [36] Rausch V, Bostrom JR, Park J, et al. The hippo pathway regulates caveolae expression and mediates flow response via caveolae[J]. Curr Biol, 2019, 29(2): 242-255.
- [37] Komarova Y, Malik AB. Regulation of endothelial permeability via paracellular and transcellular transport pathways[J]. Annu Rev Physiol, 2010, 72: 463-493.
- [38] Razani B, Engelman JA, Wang XB, et al. Caveolin-1 null mice are viable but show evidence of hyperproliferative and vascular abnormalities[J]. J Biol Chem, 2001, 276(41): 38121-38138.
- [39] Harding IC, Mitra R, Mensah SA, et al. Pro-atherosclerotic disturbed flow disrupts caveolin-1 expression, localization, and function via glycocalyx degradation[J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 364.
- [40] Davies MJ, Woolf N, Rowles PM, et al. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries[J]. Br Heart J, 1988, 60(6): 459-464.
- [41] Wang W, Liu W, Fidler T, et al. Macrophage inflammation, erythrophagocytosis, and accelerated atherosclerosis in Jak2 (V617F) mice[J]. Circ Res, 2018, 123(11): e35-e47.
- [42] Libby P. Once more unto the breach; endothelial permeability and atherogenesis[J]. Eur Heart J, 2019, 40(11): 938-940.
- [43] Sluimer JC, Daemen MJ. Novel concepts in atherogenesis: angiogenesis and hypoxia in atherosclerosis[J]. J Pathol, 2009, 218(1): 7-29.
- [44] Wang G, Qiu J, Zheng Y, et al. Advances in hemodynamics, lipid concentration polarization and atherosclerosis[M]. Advances in Atherosclerosis Research. India: Research Signpost, 2012: 152-165.
- [45] Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(5): 1262-1275.

(此文编辑 朱雯霞)