

本文引用: 首 健, 霍云龙. 机械力信号与部分心血管疾病的发生[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(1): 34-40. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.01.005.

· 机械力信号与心血管疾病专栏 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-01-0034-07

机械力信号与部分心血管疾病的发生

首 健, 霍云龙

(上海交通大学生命科学技术学院力学生物学研究所, 上海市 201100)

[摘 要] 机械力信号对多种心血管疾病有着重要的调控作用。机械应力可分为拉伸应力和剪切应力, 拉伸应力可影响血管中所有类型的细胞, 而剪切应力主要影响内皮细胞, 它们通过机械传感器的作用引起细胞内化学信号的变化, 从而调控各种生命活动。剪切应力可通过调控炎症相关信号通路调节动脉粥样硬化以及冠心病的发生; 各种机械应力可通过调控血管内皮细胞、平滑肌细胞增殖, 诱导细胞外基质纤维化, 从而增加血压, 调节肺动脉高压的发生。并通过调控 MAPK、JAK/STAT 等信号途径从而调节心脏肥大的发生。文章旨在探究机械力信号与部分心血管疾病发生发展的关系, 阐明机械力信号诱发这些心血管疾病的分子机制, 从而加深对这些心血管疾病发生发展的认识, 为其治疗提供更广的思路。

[关键词] 机械力信号; 心血管疾病; 剪切应力; 拉伸应力

[中图分类号] R5; R363

[文献标识码] A

Mechanical force signal and the occurrence of cardiovascular disease

SHOU Jian, HUO Yunlong

(Institute of Mechanobiology & Medical Engineering, School of Life Sciences & Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201100, China)

[ABSTRACT] Mechanical force signals play an important role in the regulation of some cardiovascular diseases. Mechanical stress can be divided into tensile stress and shear stress. Tensile stress can affect all types of cells in blood vessels, while shear stress mainly affects endothelial cells, which cause changes in intracellular chemical signals through the action of mechanosensors, thereby regulating various life activities. Shear stress can regulate the occurrence of atherosclerosis and coronary heart disease by regulating inflammation-related signaling pathways; Various mechanical stresses can regulate the proliferation of vascular endothelial cells and smooth muscle cells, and induce fibrosis of the extracellular matrix, thereby increasing blood pressure and regulating occurrence of pulmonary arterial hypertension, and regulate the occurrence of cardiac hypertrophy by regulating MAPK, JAK/STAT and other signaling pathways. This review explores the relationship between mechanical force signals and the occurrence and development of some cardiovascular diseases, and expounds the molecular mechanism of mechanical force signals inducing some cardiovascular diseases, thus deepening our understanding of the occurrence and development of some cardiovascular diseases and providing some clues for their treatment.

[KEY WORDS] mechanical force signal; cardiovascular disease; shear stress; tensile stress

心脏跳动产生的机械应力可调节多种生命活动^[1], 例如胎儿发育、多种组织器官的生长发育、损伤修复以及重塑等^[2-3]。但一些不适当的、病理性的机械力信号也能促进机体疾病的发生。心血管

系统疾病是全球发病率和死亡率的主要原因^[4-6]。多种心血管系统疾病的发生, 例如动脉粥样硬化、冠心病、肺动脉高压以及心脏肥大等, 都与机械力信号有关。本文旨在探究机械力信号与部分心

[收稿日期] 2022-04-18

[修回日期] 2022-09-01

[基金项目] 国家关键研究与发展计划(2021YFA1000203); 国家自然科学基金项目(11732001); 深圳市科学与技术 R&D 资助项目(KQTD20180411141114143400981)

[作者简介] 首健, 博士研究生, 研究方向为心力衰竭的发生发展, E-mail: 496811964@ qq.com。通信作者霍云龙, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心力衰竭的发生发展, E-mail: huoyunlong@ sjtu.edu.cn。

管疾病发生发展的关系,阐明机械力信号诱发这些心血管疾病的分子机制,加深对这些心血管疾病发生发展的认识,为其治疗提供更广的思路。

1 机械力信号及其分类

在心血管系统中,血管和多种器官都受到机械力信号的密切影响,机械应力的急剧变化可改变肌源性张力,诱导血管活性物质释放,使血管直径发生变化。而长期改变的机械应力可导致血管或器官壁的形状和组织成分发生适应性变化^[7-8]。其中剪切应力和拉伸应力是两种主要的机械力信号。

1.1 剪切应力

剪切应力是流动的血液对血管壁的摩擦力,其平行于血管壁发挥作用,因此只直接影响血管表面的内皮细胞。血管内皮细胞(endothelial cells, EC)形成血管壁的内层,可响应化学和机械刺激,调节多种生物过程^[9],例如细胞增殖、血管收缩、血管生成等^[10]。

在血管的直线部位,血流属于层流,EC 平行于流动方向排列和生长,利于减少阻力。稳定层流产生的剪切应力可促进 EC 释放抑制凝血、白细胞浸润以及平滑肌细胞增殖的因子,同时促进 EC 存活^[11]。而在血管的分支点、分叉处以及曲率大的部位,血流受扰,表现出流动逆转、分离以及整体剪切应力的降低^[11]。因此,EC 不平行于血管排列并表现出不规则的形态,导致 EC 功能障碍,氧化应激水平升高,最终促进动脉粥样硬化^[10]以及血栓形成。

1.2 拉伸应力

拉伸应力指的是作用于血管壁或器官壁径向和周向方向上的应力,其主要由血压引起,可影响血管壁中所有类型的细胞。在心脏中,心肌壁受到的机械应力也类似于拉伸应力。拉伸应力对器官的发育、结构的形成有重要作用。研究表明,异常低压的主动脉段中,平滑肌标记蛋白显著降低,平滑肌细胞含量减少^[12]。而血管平滑肌细胞的周期性拉伸促进了平滑肌细胞的增殖以及分化^[12]。但过度拉伸则导致细胞肥大、增殖和迁移,易诱发动脉粥样硬化。

2 细胞对机械力信号的感受

2.1 细胞对剪切应力的感受

EC 通过机械传感器直接感受剪切应力^[13-14]。

这些传感器包括细胞-细胞连接部位、异源三聚体 G 蛋白、黏着斑和整合素、初级纤毛、糖萼、中间丝、离子通道以及肌动蛋白细胞骨架等^[11]。研究表明,特异性整合素和黏着斑相关蛋白可感受机械应力,对细胞节律和形态学变化起到重要调控作用^[11,15]。此外,多种生长因子、血管扩张剂[一氧化氮(nitric oxide, NO)、前列环素]、血管收缩剂(内皮素)和黏附分子的表达也受剪切应力的调节,从而调控细胞的生长和发育。

2.2 细胞对拉伸应力的感受

拉伸应力的机械传感器包括血小板活化生长因子受体、整合素受体、离子通道、G 蛋白偶联受体(例如血管紧张素Ⅱ或内皮素受体)以及 G 蛋白本身等^[16]。拉伸应力通过这些传感器,调控血管壁中多种细胞的增殖、凋亡、分化、迁移等生命过程。研究表明,拉伸应力可激活蛋白激酶 C 和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)^[16],促进细胞的生长发育。而过度拉伸则可抑制细胞生长并诱导凋亡^[16]。

心肌中还存在肌节、闰盘和肌膜相关蛋白等特殊机械传感器。机械应力传到肌节时,肌联蛋白(titin)以及富含半胱氨酸的蛋白将机械应力传递到闰盘^[17]。闰盘内的筋膜黏附和桥粒连接再将机械力信号传递到细胞骨架,进而激活后续的分子途径。此外,肌膜相关蛋白也是重要感受器^[17]。其中的跨膜整合素受体在细胞外与基质相连,并通过踝蛋白(talin)、黏着斑蛋白(vinculin)、 α -肌动蛋白(α -actinin)等蛋白与细胞骨架相连,从而将机械力信号传递到细胞内,引起相应的生物学效应。

3 机械力信号与动脉粥样硬化和冠心病

动脉粥样硬化可引起多种心血管疾病,例如心肌梗死、心力衰竭、冠心病等。动脉粥样硬化的主要特征是脂质在动脉壁沉积,并逐渐发展成不稳定的动脉粥样硬化斑块^[18],斑块破裂后形成血栓并引起血管堵塞,导致急性心血管事件发生。动脉粥样硬化斑块的主要成因是多种因素导致血浆中过多的低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)进入内皮下被氧化成氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)^[19]并沉积在血管壁^[20]。随后,巨噬细胞浸润增多,并吞噬 ox-LDL 转化成泡沫细胞^[21],成为动脉粥样硬化斑块的关键组成部

分。此外,近年来研究发现,动脉粥样硬化斑块形成的部位与特定的血管区域相关^[22],这可能与机械力信号有关。

体内外研究表明,在动脉分叉处、分支开口以及大曲率血管等附近的扰动或振荡血流与动脉粥样硬化斑块形成和内膜壁增厚有关^[23]。例如主动脉分叉处、颈动脉分叉处、股浅动脉等部位都是动脉粥样硬化斑块形成的常见部位。这些部位的低剪切应力和振荡剪切应力是诱发动脉粥样硬化的主要力学特征^[23]。较低的剪切应力和振荡剪切应力将导致内皮细胞不规则生长,促进脂质在血管壁堆积,诱发动脉粥样硬化斑块的形成^[22]。此外,血管狭窄部位的下游、动脉粥样硬化斑块的上游和下游也能产生低剪切应力和振荡剪切应力^[24]。这进一步促进动脉粥样硬化斑块的发展。

冠心病是由于冠状动脉发生动脉粥样硬化,造成心肌缺血、缺氧或坏死的一种心脏病^[25]。在左前降支、左回旋支和右冠状动脉三条主要冠状动脉中,相比于远端及其分支,动脉粥样硬化斑块在近端更常见^[22]。特别是在ST段抬高型心肌梗死患者中,斑块都聚集在冠状动脉近端的1/3内,这也是由于剪切应力的作用。研究表明,冠状动脉近端的剪切应力显著低于远端区域^[26],低剪切应力促进了近端冠状动脉内粥样硬化斑块的形成^[27]。

此外,与右冠状动脉相比,左冠状动脉中粥样硬化斑块的出现更为普遍^[28]。这也是由于剪切应力的差异引起的^[22]。相对于右冠状动脉,左冠状动脉区域的振荡剪切应力较多。在收缩期,几乎只有左冠状动脉系统的血液从心内膜下动脉逆行至心外膜段,使得左冠状动脉受力更强;而在舒张期,心肌壁应力显著下降,形成了明显的振荡剪切应力,促进了动脉粥样硬化斑块的形成^[22]。

正常生理程度的剪切应力可抑制细胞周期、调节脂质通透性、抑制促血栓形成因子^[22]。还可通过抑制c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)/p38 MAPK信号传导途径以及核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)活性^[29]降低内皮细胞的炎症水平,防止动脉粥样硬化的发生。

而低剪切应力和振荡剪切应力则可通过增强NF- κ B活性、诱导循环单核细胞募集、增加氧化应激水平等,减少一氧化氮的产生并增加内皮细胞炎症水平,促进动脉粥样硬化的发生^[29]。研究表明,在主动脉弓等低剪切应力区域的内皮细胞中,NF- κ B

表达显著升高^[30],JNK/p38 MAPK信号传导途径被激活,增加了内皮细胞的炎症水平,促进动脉粥样硬化斑块的形成。此外,低剪切应力还可促进血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)等黏附分子的表达^[31]。这些分子通过被激活的白细胞参与整合素表达,降低炎症细胞在内皮上的滚动速度,有利于动脉粥样硬化斑块的增大^[22]。

此外,振荡剪切应力还可通过DNA甲基转移酶依赖性方式促进基因组DNA甲基化,进而改变内皮基因表达并诱导动脉粥样硬化。而Tet甲基胞嘧啶双加氧酶1(Tet methylcytosine dioxygenase 1, TET1)可将5-甲基胞嘧啶氧化成5-羟甲基胞嘧啶,通过碱基切除修复进一步加工成胞嘧啶,最终导致DNA去甲基化。最新研究表明,振荡剪切应力可抑制TET1表达,导致炎症细胞浸润到内皮下层,促进斑块形成^[32]。而在层流中TET1表达增强,保护了血管内皮屏障^[32](图1)。

4 机械力信号与肺动脉高压

肺动脉高压也是一种常见的心血管疾病,表现为肺动脉压持续升高和不可逆的血管重塑^[33]。在肺动脉高压中,肺血管系统发生了显著的结构和功能重塑,包括血栓形成、内皮功能障碍、细胞增殖、迁移和肥大,以及细胞外基质蛋白的积累,最终形成复杂病变^[33]。

肺动脉高压的发生与机械力信号关系密切。肺动脉压升高会导致血管受到的拉伸应力增加,并驱动血流增加,从而增加内皮受到的剪切应力^[34]。拉伸应力和剪切应力的增加将促进肺动脉平滑肌细胞以及内皮细胞的增殖,导致血管增厚,进一步增加肺动脉压^[33]。此外,升高的拉伸应力和剪切应力还可促进内皮细胞转化为成纤维细胞,诱导细胞外基质发生纤维化,降低血管顺应性^[34],加剧肺动脉高压的发生。

肺动脉压的升高可增加血管内皮细胞的机械应力,促进血小板源生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等血管生长因子的表达,诱导血管增厚^[35]。并且,肺动脉压升高引起的高机械应力还可通过激活磷酸酶和张力蛋白同

源物(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)/磷酸肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路,减少内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)合成 NO,抑制血管舒张,诱导肺动脉高压的发生^[36]。

肺动脉压的升高可激活血管平滑肌细胞中活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T-cells, NFAT)信号通路以及 Notch 信号通路,抑制骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号通路,从而促进平滑肌细胞增殖,进一步增加肺动脉压^[37-38](图 1)。

血管平滑肌细胞和内皮细胞还可通过 Piezo1 联合调控肺动脉高压。Piezo1 是一种在平滑肌细胞和内皮细胞中表达的机械敏感离子通道,可使钙等小分子进入细胞。但它在这两种细胞中的作用机制与效应不同。最新研究表明,平滑肌细胞中 Piezo1 激活可增加细胞内钙离子,导致血管收缩^[39-40]。而内皮细胞中 Piezo1 激活可增加 NO,导致血管舒张^[41]。常氧条件下,平滑肌细胞中的 Piezo1 效应大于内皮细胞,从而导致血管收缩^[39],促进了肺动脉高压的发生。

在成纤维细胞中,肺动脉压的升高促进了多种诱导基质纤维化的因子表达:胶原蛋白 I (collagen I, Col1a1)、胶原蛋白 III (collagen III, Col3a)、纤连蛋白(fibronectin, Fn1)、赖氨酰氧化酶样 1 (lysyl oxidase-like 1, Lox1) 和弹性蛋白^[33]。研究表明,当拉伸成纤维细胞后,Fn1 和 Col1a1 表达显著升高,促进了纤维化的发生^[33]。

5 机械力信号与心脏肥大

为了应对心脏损伤、压力超负荷和各种其它病理损伤^[42],心脏经常经历复杂的分子、细胞和间质的变化,称为心脏重塑。而心脏肥大是心脏重塑的一种主要类型^[43]。心脏肥大的发生是适应性的,具有“代偿”作用,可分为向心性肥大和离心性肥大两种主要类型^[44]。

向心性肥大主要是心肌纤维增粗,心肌壁增厚,发生在心脏收缩期,由压力超负荷引起^[45]。心肌收缩时受到压力负荷,主要表现为拉伸应力。当压力负荷增大时,心肌将会发生代偿性肥厚增加收缩力,从而利于完成泵血过程^[43]。向心性肥大在初

始阶段是有益的,它增加了肌原纤维的数量并使收缩期心室壁应力降低到正常水平,还减少了耗氧量,提高了射血能力。但长期和慢性的压力超负荷(例如高血压或瓣膜疾病)可导致病理性向心性肥大,其特征是心脏异常增大和室壁增厚并出现心肌纤维化等^[46],最终引起心脏功能障碍,诱导射血分数保留的心力衰竭^[44]、肥厚型心肌病等各类心脏病的发生^[47]。

离心性肥大是心脏肥大的另一主要类型,主要是心肌纤维变长,心室腔扩张,发生在心脏舒张期,由容量超负荷引起,受到拉伸应力以及剪切应力的作用^[45]。心脏在舒张期会受到容量负荷。当容量负荷过大时,心室腔将会扩张从而减小充盈压以及心室壁应力,利于舒张^[44]。与向心性肥大不同,离心性肥大通常是病理性的、有害的。因为这种肥大通常无法完全使舒张期室壁应力降低到正常水平^[44],因此将持续不断地发生离心性肥大。最终引起心肌纤维化^[46]、心脏功能障碍,并诱导射血分数降低的心力衰竭^[48-49]、扩张型心肌病等各类心脏病的发生。

拉伸应力对心脏肥大的调控最终也是通过调节分子信号通路实现的。有两种主要的信号转导途径参与拉伸应力诱导的心脏肥大^[12]:①MAPK 途径;②Janus 相关激酶/信号转导和转录激活因子(janus kinase/signal transducers and activators of transcription, JAK/STAT)途径^[50]。MAPK 信号通路是 3 个磷酸激酶的级联反应:MEKK/MEK/MAPK。该通路由几个亚家族组成,包括细胞外调节激酶(extracellular-regulated kinase, ERK)通路、JNK 通路和 p38 MAPK 通路。这些通路可被异源三聚体 G 蛋白、小 G 蛋白以及多种蛋白激酶所激活,作用于某些胞质激酶和核转录因子,调控心脏肥大。

研究表明,拉伸应力可激活 ERK1 和 ERK2^[12]。并且,拉伸心肌细胞后,ERK 被激活, α -肌动蛋白表达增加,JNK 活性也得到增强,促进了心脏肥大的发生^[12]。此外,在压力超负荷诱导的心脏肥大小鼠模型中,p38 MAPK 的活性也得到增强,诱导心脏肥大的发生。

JAK/STAT 途径是参与心脏肥大过程的另一重要信号途径。JAK/STAT 途径可由糖蛋白 130(glycoprotein 130, gp130)直接激活。JAK 被 gp130 激活后诱导 STAT 活化,使 STAT 移位到细胞核并诱导基因转录,调控心脏肥大的发生。此外,JAK/STAT 途

径还可受到机械力信号的调控。研究表明,在压力超负荷诱导的心脏肥大大鼠模型中,JAK/STAT 信号途径被激活^[12]。并且,拉伸心肌细胞后,JAK1、

JAK2 和 gp130 的磷酸化水平增加,STAT1 和 STAT3 被激活,促进了心脏肥大的发生^[12](图 1)。

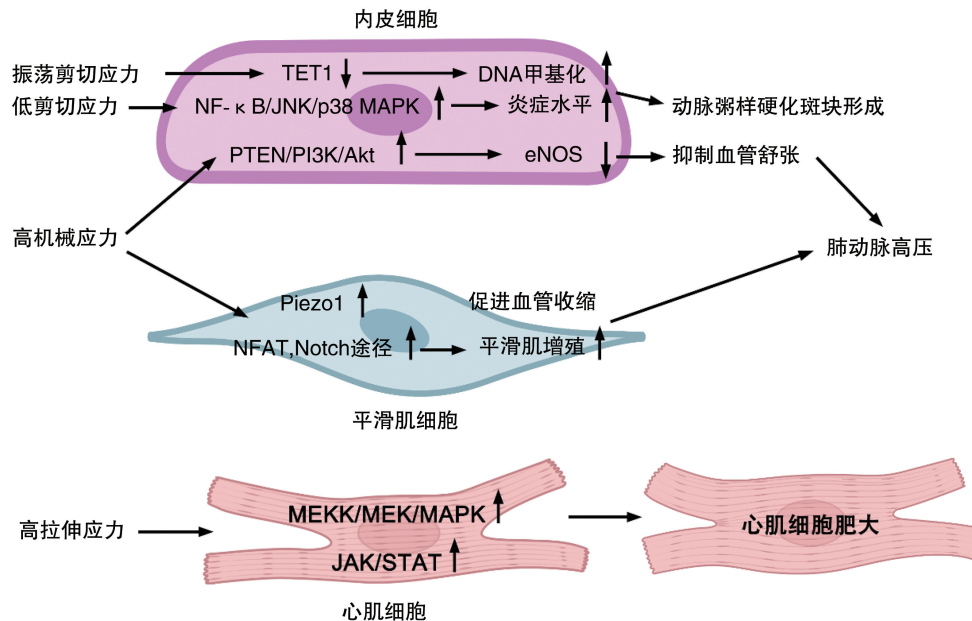


图 1. 机械应力诱发多种心血管疾病的分子机制

Figure 1. Molecular mechanism of mechanical stress induced cardiovascular diseases

6 结 语

机械力信号对多种心血管疾病有重要调控作用。低剪切应力通过激活 NF-κB/JNK/p38 MAPK 信号通路,并抑制 TET1 表达,促进动脉粥样硬化以及冠心病的发生。高机械应力可激活内皮细胞 PTEN/PI3K/Akt 途径,抑制 eNOS 产生 NO,抑制血管舒张,加剧肺动脉高压;还可激活血管平滑肌细胞 NFAT 和 Notch 途径,促进其增殖;并活化 Piezo1,促进血管收缩,诱发肺动脉高压。高拉伸应力可激活心肌细胞 MEKK/MEK/MAPK 途径和 JAK/STAT 途径,从而诱发心脏肥大。尽管机械应力在多种心血管疾病的发生发展中起到了重要作用,但目前的治疗方式主要是针对其下游的分子通路。直接针对机械应力的治疗并不广泛,但其非常具有潜力,是今后重要的研究方向。

[参考文献]

- [1] BEECH D J, KALLI A C. Force sensing by piezo channels in cardiovascular health and disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(11): 2228-2239.
- [2] VINING K H, MOONEY D J. Mechanical forces direct stem cell behaviour in development and regeneration[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(12): 728-742.
- [3] MORLEY L C, DEBANT M, WALKER J J, et al. Placental blood flow sensing and regulation in fetal growth restriction[J]. *Placenta*, 2021, 113: 23-28.
- [4] WU S, ZHANG S, WU X, et al. m⁶A RNA methylation in cardiovascular diseases[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(10): 2111-2119.
- [5] COLLABORATORS G O, AFSHIN A, FOROUZANFAR M H, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(1): 13-27.
- [6] POWELL-WILEY T M, POIRIER P, BURKE L E, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American heart association[J]. *Circulation*, 2021, 143(21): e984-e1010.
- [7] NAKAJIMA H, YAMAMOTO K, AGARWALA S, et al. Flow-dependent endothelial YAP regulation contributes to vessel maintenance[J]. *Dev Cell*, 2017, 40(6): 523-536.
- [8] KRETSCHMER M, RUDIGER D, ZAHLER S. Mechanical aspects of angiogenesis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(19): 4987.
- [9] LEE H W, XU Y, HE L, et al. Role of venous endothelial

- cells in developmental and pathologic angiogenesis [J]. *Circulation*, 2021, 144(16): 1308-1322.
- [10] HEO K S, CHANG E, LE N T, et al. De-SUMOylation enzyme of sentrin/SUMO-specific protease 2 regulates disturbed flow-induced SUMOylation of ERK5 and p53 that leads to endothelial dysfunction and atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2013, 112(6): 911-923.
- [11] HEO K S, FUJIWARA K, ABE J. Shear stress and atherosclerosis [J]. *Mol Cells*, 2014, 37(6): 435-440.
- [12] RUWHOF C, VAN DER LAARSE A. Mechanical stress-induced cardiac hypertrophy: mechanisms and signal transduction pathways [J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 47(1): 23-37.
- [13] ROTH G A, MENSAH G A, JOHNSON C O, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019; update from the GBD 2019 study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25): 2982-3021.
- [14] BACK M, YURDAGUL A, TABAS I, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis; mediators and therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(7): 389-406.
- [15] HE L, ZHANG C L, CHEN Q, et al. Endothelial shear stress signal transduction and atherogenesis; from mechanisms to therapeutics [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 235: 108152.
- [16] WERNIG F, XU Q. Mechanical stress-induced apoptosis in the cardiovascular system [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2002, 78(2/3): 105-137.
- [17] LYON R C, ZANELLA F, OMENS J H, et al. Mechano-transduction in cardiac hypertrophy and failure [J]. *Circ Res*, 2015, 116(8): 1462-1476.
- [18] ZHU Y, XIAN X, WANG Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation [J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3): E80.
- [19] JIANG M, DING H, HUANG Y, et al. Shear stress and metabolic disorders-two sides of the same plaque [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 37(10-12): 820-841.
- [20] CHISTIakov D A, MELNICHENKO A A, GRECHKO A V, et al. Potential of anti-inflammatory agents for treatment of atherosclerosis [J]. *Exp Mol Pathol*, 2018, 104(2): 114-124.
- [21] GISTERA A, HANSSON G K. The immunology of atherosclerosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(6): 368-380.
- [22] CECCHI E, GIGLIOLI C, VALENTE S, et al. Role of hemodynamic shear stress in cardiovascular disease [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 214(2): 249-256.
- [23] XU S, ILYAS I, LITTLE P J, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond; from mechanism to pharmacotherapies [J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(3): 924-967.
- [24] KOSKINAS K C, CHATZIZISIS Y S, BAKER A B, et al. The role of low endothelial shear stress in the conversion of atherosclerotic lesions from stable to unstable plaque [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2009, 24(6): 580-590.
- [25] MAHMOUDI M, FARGHADAN A, MCCONNELL D R, et al. The story of wall shear stress in coronary artery atherosclerosis: biochemical transport and mechanotransduction [J]. *J Biomech Eng*, 2021, 143(4): 041002.
- [26] SOULIS J V, FARMAKIS T M, GIANNOGLOU G D, et al. Wall shear stress in normal left coronary artery tree [J]. *J Biomech*, 2006, 39(4): 742-749.
- [27] HARTMAN E M, DE NISCO G, GIJSEN F J, et al. The definition of low wall shear stress and its effect on plaque progression estimation in human coronary arteries [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 22086.
- [28] KELSEY L J, BELLINGE J W, MAJEED K, et al. Low endothelial shear stress is associated with high-risk coronary plaque features and microcalcification activity [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(11): 2262-2264.
- [29] SOUILHOL C, SERBANOVIC-CANIC J, FRAGIADAKI M, et al. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis; a novel role for developmental genes [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(1): 52-63.
- [30] PASSERINI A G, POLACEK D C, SHI C, et al. Coexisting proinflammatory and antioxidative endothelial transcription profiles in a disturbed flow region of the adult porcine aorta [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(8): 2482-2487.
- [31] LANDAU S, BEN-SHAUL S, LEVENBERG S. Oscillatory strain promotes vessel stabilization and alignment through fibroblast YAP-mediated mechanosensitivity [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2018, 5(9): 1800506.
- [32] QU K, WANG C, HUANG L, et al. TET1s deficiency exacerbates oscillatory shear flow-induced atherosclerosis [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(5): 2163-2180.
- [33] WANG A, VALDEZ-JASSO D. Cellular mechanosignaling in pulmonary arterial hypertension [J]. *Biophys Rev*, 2021, 13(5): 747-756.
- [34] BERTERO T, HANDEN A L, CHAN S Y. Factors associated with heritable pulmonary arterial hypertension exert convergent actions on the miR-130/301-vascular matrix feedback loop [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2289.
- [35] LIANG S, YU H, CHEN X, et al. PDGF-BB/KLF4/VEGF signaling axis in pulmonary artery endothelial cell angiogenesis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(6): 2333-2349.

- [36] ZHU G, ZHANG W, LIU Y, et al. miR371b5p inhibits endothelial cell apoptosis in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension via PTEN/PI3K/Akt signaling pathways[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6): 5489-5501.
- [37] HE R L, WU Z J, LIU X R, et al. Calcineurin/NFAT signaling modulates pulmonary artery smooth muscle cell proliferation, migration and apoptosis in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(1): 172-189.
- [38] WANG Y, DAI S, CHENG X, et al. Notch3 signaling activation in smooth muscle cells promotes extrauterine growth restriction-induced pulmonary hypertension [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2019, 29(6): 639-651.
- [39] PORTO R T, BARBEAU S, BAUDRIMONT I, et al. Piezo1 channel activation reverses pulmonary artery vasoconstriction in an early rat model of pulmonary hypertension; the role of Ca^{2+} influx and Akt-eNOS pathway[J]. *Cells*, 2022, 11(15): 2349.
- [40] LIAO J, LU W, CHEN Y, et al. Upregulation of piezo1 (piezo type mechanosensitive ion channel component 1) enhances the intracellular free calcium in pulmonary arterial smooth muscle cells from idiopathic pulmonary arterial hypertension patients[J]. *Hypertension*, 2021, 77(6): 1974-1989.
- [41] WANG H, YUAN Z, WANG B, et al. COMP (cartilage oligomeric matrix protein), a novel Piezo1 regulator that controls blood pressure[J]. *Hypertension*, 2022, 79(3): 549-561.
- [42] JIANG M, XIE X, CAO F, et al. Mitochondrial metabolism in myocardial remodeling and mechanical unloading; implications for ischemic heart disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 789267.
- [43] HUANG X H, LI J L, LI X Y, et al. miR-208a in cardiac hypertrophy and remodeling [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 773314.
- [44] KRUEGER W, BENDER N, HAEUSLER M, et al. The role of mechanotransduction in heart failure pathobiology: a concise review [J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(4): 981-995.
- [45] MAKUTI E, WESTERHOF B E, UGANDER M, et al. Cardiac remodeling in aortic and mitral valve disease: a simulation study with clinical validation[J]. *J Appl Physiol*, 2019, 126(5): 1377-1389.
- [46] HERUM K M, LUNDE I G, MCCULLOCH A D, et al. The soft- and hard-heartedness of cardiac fibroblasts: mechanotransduction signaling pathways in fibrosis of the heart [J]. *J Clin Med*, 2017, 6(5): 53.
- [47] NAKAMURA M, SADOSHIMA J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(7): 387-407.
- [48] VELAGALETI R S, GONA P, PENCINA M J, et al. Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(1): 117-122.
- [49] BYUN J, DEL RE D P, ZHAI P, et al. Yes-associated protein (YAP) mediates adaptive cardiac hypertrophy in response to pressure overload[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(10): 3603-3617.
- [50] 陈坤, 左中, 赵蕾. 丝裂原活化蛋白激酶激活的蛋白激酶2在心血管系统中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(5): 456-460.
- CHEN K, ZUO Z, ZHAO L. Role of mitogen activated protein kinase activated protein kinase 2 in cardiovascular system [J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(5): 456-460.

(此文编辑 许雪梅)