

本文引用: 彭成秀, 陈含笑, 曾语涵, 等. 生物力学因素调控动脉粥样硬化斑块内血管新生的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(2): 102-107. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.02.002.

· 专家论坛 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-02-0102-06

生物力学因素调控动脉粥样硬化斑块内血管新生的研究进展

彭成秀¹, 陈含笑¹, 曾语涵², 冯宇婧¹, 李宇灏¹, 沈阳¹

四川大学 1. 华西基础医学与法医学院生物医学工程研究室, 四川省成都市 610041; 2. 化学工程学院, 四川省成都市 610065

[专家简介] 沈阳, 教授, 博士研究生导师, 四川大学华西基础医学与法医学院生物医学工程研究室主任。2009年毕业于重庆大学生物工程学院, 获博士学位。2007年赴美国 University of Missouri-Columbia 等离子体表面科学技术中心进行血管支架材料表面改性的研究。2009年进入四川大学华西基础医学与法医学院, 从事生物医学工程专业的教学和科研, 研究方向集中在心脑血管生物力学方面。2015年赴美国 University of Pittsburgh 开展中枢神经纳米靶向药物缓释方面的研究。现为中国微循环学会血液流变学专业委员会常务委员, 中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会委员, 国际动脉粥样硬化学会中国分会理事, 四川省生物医学工程学会理事, *Mol Cell Biomech*、《中国动脉硬化杂志》编委。获全国大学生基础医学创新研究大赛优秀指导教师、四川大学基础学科拔尖人才培养优秀指导教师、四川大学文化素质公选课最受欢迎教师等称号。主持国家自然科学基金项目 5 项。在 *Theranostics*、*Cardiovasc Res*、*ACS Appl Mater Interfaces*、*J Nanobiotech*、*Acta Biomater* 等杂志发表 SCI 论文 70 余篇, 其中以第一作者或通信作者发表 30 余篇, 获得发明专利 10 余项。



[摘要] 动脉粥样硬化斑块内新生血管对斑块的稳定具有决定性作用。流体剪切力、斑块结构应力和基质刚度所构成的力学微环境是介导斑块内血管生成的重要生物力学因素。血管内皮细胞响应力学信号, 通过力-化学信号转导机制, 参与斑块内血管生成。文章总结了力学因素调控斑块内血管新生的机制, 为动脉粥样硬化的防治提供新的治疗策略。

[关键词] 动脉粥样硬化斑块; 血管新生; 力学微环境

[中图分类号] R5; R363

[文献标识码] A

Advance in biomechanical factors regulating angiogenesis in atherosclerotic plaques

PENG Chengxiu¹, CHEN Hanxiao¹, ZENG Yuhuan², FENG Yujing¹, LI Yuhao¹, SHEN Yang¹

1. Biomedical Engineering Research Laboratory, West China School of Basic Medicine and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. School of Chemical Engineering, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610065, China

[ABSTRACT] Angiogenesis within atherosclerotic plaques is a critical determinant of plaque stability. The biomechanical microenvironment, consisting of fluid shear force, plaque structural stress, and matrix stiffness, serves as significant factors in mediating plaque angiogenesis. Endothelial cells respond to mechanical signals and participate in plaques neovascularization through force chemical signal transduction mechanisms. This review provides an overview of the mechanisms by which mechanical factors regulate angiogenesis within plaques and offers a novel therapeutic approach for the prevention and treatment of atherosclerosis.

[KEY WORDS] atherosclerosis plaque; angiogenesis; mechanical microenvironment

最新发布的《中国心血管健康与疾病报告 2023》指出, 心脑血管疾病死亡率在我国占据首

位^[1]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是心血管疾病的主要病理基础。As 斑块分为稳定性和不稳

[收稿日期] 2024-04-09

[修回日期] 2024-06-04

[基金项目] 国家自然科学基金项目(32071312, 32371370)

[作者简介] 彭成秀, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制, E-mail: 3530017252@qq.com。通信作者沈阳, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心脑血管发病机制与介入治疗, E-mail: shenyang@scu.edu.cn。

定性两种:稳定性斑块通常由较厚的纤维帽和较少的脂质核心组成,不易破裂;而不稳定性斑块则具有较薄的纤维帽和较大的脂质核心,并且可能出现新生血管,这类斑块容易破裂,一旦破裂,可迅速形成血栓,导致急性冠脉综合征等严重的心血管事件。

血管新生是指在原有血管结构基础上通过血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)的增殖和迁移逐渐形成新血管的过程。当促血管新生因子与抑制因子处于失衡状态时,血管新生导致了多种病理结果^[2]。斑块内新生血管增多是不稳定性斑块的重要特征之一^[3],也是预测斑块易损性的重要指征。研究表明,斑块部位的力学微环境是调控血管生成和斑块稳定性的重要原因。因此,近年来力学因素对 As 斑块进展的作用受到了广泛关注。As 斑块血管段的 VEC 处在一个复杂的力学微环境中,血流剪切力、基质刚度等生物力学因素均显著影响 VEC 的生物学行为,如细胞迁移、增殖和分化,进而调控斑块内的血管生成^[4]。深入研究不同的力学作用对 As 斑块内血管新生的影响对于理解 As 的发病机制、评估斑块稳定性以及开发新的治疗策略具有重要意义。

1 血管新生的机制

新生血管不仅可以来自动脉外膜的营养血管(vasa vasorum, VV),也可以来自管腔内侧。早在 1995 年,研究者观察尸检标本发现来自外膜的新生血管是内侧管腔来源的 28 倍。外膜来源的新生血管的密度与慢性炎症细胞浸润、肉芽组织和 As 改变程度呈正相关,而管腔来源的新生血管与含铁血黄素沉积和内膜出血相关^[5]。

新生血管通过出芽或从已有的血管中分裂这两种途径形成,而 As 斑块中的新生血管大部分是以出芽的方式形成。新生血管出芽从周细胞等支持细胞密度降低、VEC 的激活和增殖及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)被降解开始^[2]。生长因子、细胞因子和炎症介质激活 VEC,在血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等刺激下,VEC 分化为尖端细胞和干细胞。同时,VEC 分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和其他蛋白酶降解基底膜,有利于 VEC 迁移到周围组织中。VEC 开始向 VEGF 浓度较高的区域迁移形成血管芽,迁移的 VEC 相互连接,形成管状结构,并逐渐融合,形成血管管腔。基底膜的形

成和支持细胞的募集进一步稳定了新生血管^[6]。

在 As 区域,缺氧、炎症和氧化应激等局部特定条件会诱导血管多种生成因子上调,促使新的血管在斑块内形成,从而抵消氧气供需上的逆差。这种修复再生机制被称为生理性血管生成,目的在于防止低氧导致的坏死,维持组织的完整性。通常斑块的生理性新生血管受机体调控,具有自限性,即新生血管的生长受到精确调控并且会在满足特定生理需求后自动停止。这种自限性确保了血管生成过程的有序性和适度性,防止了过度的血管增生。而在病理性血管生成过程中,由于促血管新生因子与抑制因子失衡,导致 VEC 持续生成,而 VEC 连接的丢失以及壁细胞覆盖的新生毛细血管通透性增加,促进了脂蛋白、红细胞、铁的渗漏,极大地增加了斑块破裂的风险^[7-8]。

VEGF 及血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)是介导生理性血管生成的关键信号通路,也是斑块内血管新生主要的治疗靶点^[9]。尖端细胞的形成依赖 VEGFR2 的磷酸化,同时 Delta 样配体 4(delta-like ligand 4, DLL4)表达上调,导致邻近 VEC 中 DLL4 介导的 Notch1 信号激活。Notch1 的激活可以抑制 VEC 向尖端细胞表型分化,并促进其表达干细胞的表型,从而激活增殖、迁移相关的基因表达^[10]。VEGF 激活 Cdc42 基因会触发丝状伪足的形成^[11],尖端细胞的丝状伪足随着 VEGF 的浓度迁移拉伸。当出芽结构接触到另一个出芽结构时,出芽结构发生融合,形成管腔,新生血管形成。此外,VEC 分泌血小板源生长因子 B(platelet derived growth factor-B, PDGF-B),在新形成的血管周围募集周细胞,周细胞通过分泌血管生成素 1(angiopoietin-1, Ang-1)与 VEC 上的 Tie2 结合进一步稳定新生血管。

血管新生对 As 斑块的稳定性具有双重作用。As 早期生理性的新生血管有助于促进内皮层的修复和斑块的稳定;随着时间的推移,斑块内新生血管为炎症细胞提供通道,持续存在的免疫细胞介导细胞因子使 VEC 持续生成,触发病理性血管新生,新生毛细血管易于破裂出血,导致晚期斑块破裂和血栓形成。

2 力学因素影响斑块内血管新生

新生血管的形成是为 As 斑块提供足够的氧气和营养物质的一种代偿性反应。此前研究发现缺氧、炎症、生长因子等相关因素均可引发斑块内血

管新生,但近年来人们发现 VEC 能够响应力学信号,触发 As 斑块内血管生成^[12]。因此,力学因素在 As 斑块进展中起着至关重要的作用^[13]。一些经典的力学感受器参与调控血管新生已被广泛证实,如 Rho/ROCK 信号通路,血管相关迁移细胞蛋白(angio-associated migratory cell protein, AAMP)通过 RhoA/Rho 激酶信号介导 VEC 的扩散、迁移和细胞骨架重塑,从而调节血管生成^[14]。在斑块的形成和发展过程中,流体剪切力(fluid shear stress, FSS)、斑块结构应力(plaque structural stress, PSS)和基质刚度三种力学因素构成了斑块内血管生成主要的力学微环境(图 1)。

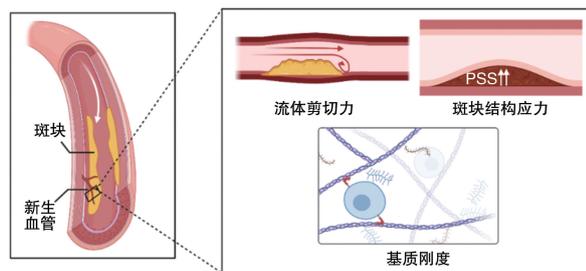


图 1. 影响斑块内血管新生的力学因素

Figure 1. Mechanical factors affecting angiogenesis in plaques

2.1 流体剪切力调控斑块内血管新生

FSS 即血液对 VEC 产生的摩擦力,其大小取决于血液黏度、血流量及血管管腔内径^[15]。FSS 在 As 起始和发展过程中起着重要作用。As 优先发生在低 FSS 和振荡剪切应力(oscillatory shear stress, OSS)区域,如血管弯曲和分叉部位^[13,16]。VEC 可以通过细胞表面的力学感受器受体响应低 FSS 和 OSS 的刺激,通过“力-化学”信号转导激活细胞内级联信号网络,转变为易发生 As 的状态^[17]。随着斑块的形成,壁面剪切应力沿其长度呈不对称分布,影响病变血管组织的细胞组成。在晚期颈动脉斑块中,FSS 沿病变上游侧急剧增加,导致纤维帽破裂和管腔血栓形成,沿斑块下游侧的横截面积增加会导致流体分离,形成异常流动的扰动流和 OSS^[15,18]。

在斑块进展阶段,剪切力如何影响斑块稳定性成为人们关注的重点。高 FSS 促进斑块易损已经成为共识,即暴露于高 FSS 的斑块区域的坏死核心更大、新生血管密度更高,同时伴随着大量细胞凋亡^[19-20]。一项流固双向耦合模型通过模拟得出最大应力主要位于初始生长期的坏死核心,并随着斑块的生长逐渐向斑块的左肩移动,增加了斑块的不

稳定性和斑块脱落的风险^[21]。高 FSS 区域的斑块脆弱性增加,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)凋亡和 MMP 活性增加,从而导致斑块帽变薄、侵蚀或破裂^[22]。然而,也有研究显示,低 FSS 也可能引起斑块的恶化,MMP-2/9 活性增高,形成的斑块同样具有易于破裂的薄纤维帽^[23-24]。因此,不同 FSS 强度促进斑块进展和破裂的作用还存在争议,其主要原因在于不同研究工作中所构建狭窄血管和 As 斑块的动物模型不完全一致。虽然多项研究均发现近心端形成的斑块具有易损特征,然而在上游区域剪切力的测量中,通过在体血流测量和计算流体动力学模拟得出的结果存在分歧^[20,24]。鉴于 FSS 对于斑块稳定性的作用仍不明晰,而血管新生在 As 斑块的稳定性中起着重要作用,因此有待进一步探索 FSS 促进/抑制斑块内血管新生的机制。

已经有大量研究证实 As 斑块内新生血管的密度与斑块易损性呈正相关。血管新生涉及 4 个过程:基底膜降解、出芽、迁移和增殖。当前研究发现,不同强度和流动类型的 FSS 对这些过程均有调控作用:①As 斑块高 FSS 区域上调一氧化氮(nitric oxide, NO)的表达诱发血管通透性增加^[13],并且进一步促进 MMP 高表达,因此高 FSS 极易诱导细胞基底膜和 ECM 的降解,为后续的尖端细胞出芽做准备^[25]。②当剪切力大于 10 dyn/cm² 便会刺激 VEC 产生出芽行为。而高剪切应力对发芽血管生成有抑制作用^[12]。③VEC 向周围组织迁移是新生血管形成的重要步骤。研究表明,层流剪切力(laminar shear stress, LSS)通过激活整合素亚基 αv 和 $\beta 1$,以及磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)和胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases 1/2, ERK1/2)增强 VEC 的迁移^[26]。在 VEC-VSMC 共培养系统中,研究发现较高的 FSS 会抑制 VEC 的增殖和凋亡,但在丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路中下调 ERK1/2 和 p38 MAPK 通路促进细胞迁移^[27]。④OSS 促进 VEC 增殖,而稳定的 LSS 抑制细胞增殖^[28]。OSS 作为非层流或湍流的血流模式,对于血管新生的影响是双向的,一方面可以促进 VEC 的增殖和迁移,另一方面又可能导致内皮功能障碍。最新研究^[29]表明,迁移和侵袭增强因子 1(migration and invasion enhancer 1, MIEN1)的变化在调控 ERK/MAPK 信号中发挥作用, OSS 通过下调 MIEN1-ERK/MAPK 信号通路关键蛋白抑制血管生成。OSS 对血管新生的影响可能还依赖病变血管部

位的斑块形态、力学作用强度和时间的复杂因素,参与斑块发展及血管新生的不同阶段。由于这些复杂因素的相互作用,OS 对血管新生促进或抑制的作用还有待进一步阐明。

2.2 斑块结构应力对血管新生的影响

最新研究表明,PSS 在 As 斑块发展和破裂中起着关键作用^[30]。PSS 是暴露于动脉压力下引起的血管扩张和拉伸且位于 As 斑块内部的应力,由多个参数决定,包括斑块大小、组成和管腔几何形状^[31]。PSS 异质性指数 (PSS heterogeneity index, PSS-HI) 是一个用来衡量 As 斑块中结构应力分布不均匀性的参数。PSS-HI 的增加与斑块的不稳定性有关,PSS 的纵向异质性促进了斑块的进展和易损性^[32]。FSS 和 PSS 在斑块进展中的作用是相互独立的,但它们共同影响 As 斑块的大小和组成。高 PSS 区域与斑块的成分改变及其易损性有关,低剪切应力区域在 As 发展期促进了斑块的生长^[31]。

PSS 在每个点上有纵向、周向和径向三个主要应力作用,最大主应力是周向应力,为 100 ~ 300 kPa。高 PSS 与斑块破裂、急性冠脉综合征和主要不良心血管事件密切相关^[30]。PSS 在狭窄病变的上游肩部以及薄纤维帽处升高,高 PSS 促进巨噬细胞聚集、MMP 表达,抑制 VSMC 增殖,导致基质降解、纤维帽变薄。当 PSS 发生周期性变化则会导致纤维帽疲劳^[33]。冠状动脉暴露在持续的机械力下,当 PSS 超过其机械强度时,斑块发生破裂^[30]。

由此可见,高 PSS 可能与斑块内新生血管相关,能够诱发新生血管破裂和斑块内出血。PSS 与血管新生之间存在复杂的相互作用。一方面,斑块内部的应力可能通过影响炎症反应和细胞活性来调节血管新生的过程。另一方面,新形成的血管可能改变斑块的力学环境,影响其结构应力分布。然而,PSS 对斑块内血管新生的影响还有待深入研究。

2.3 基质刚度对血管新生的影响

在力学微环境调控 As 斑块内血管生成方面的研究,先前更多聚焦到 FSS 调控血管新生。随着 As 的发展,主动脉血管的刚度也在不断变化。由于早期脂质沉积,主动脉刚度低于正常主动脉^[34],主动脉血管刚度在 $10^3 \sim 10^4$ kPa 之间^[35]。研究发现,基质刚度对血管新生同样具有调控作用。Berger 等^[36]构建了模拟 ECM 成分的支架材料,发现随着基质刚度的提高,VEC 的迁移扩散、新生血管芽数目、分支、血管密度等都显著增加。然而,由于在体测量血管硬度与斑块形成之间具有不确定性,当前基质刚度对 As 斑块内血管新生的直接调控作用鲜

有报道,更多聚焦于基质刚度影响 VEC 生物学行为和功能对 As 进展的影响^[37]。除了 VEGF 等化学信号外,ECM 也会影响血管生成过程中 VEC 的行为。

血管生成的不同阶段需要不同的化学和机械信号来调节 ECM 的刚度^[38]。高基质刚度一方面介导细胞间连接丢失,另一方面刺激 VEC 增殖、迁移与侵袭,进而促进 VEC 出芽^[39]。适度增加的基质刚度可以增强 VEC 的迁移,因为 VEC 可以通过增加收缩力和牵引力来响应更硬的基质。而过高的基质硬度所形成的机械屏障也抑制了 VEC 迁移。对于尖端细胞和干细胞而言,刚度的增加促进了干细胞的增殖,刚度梯度促进尖端细胞迁移,促进血管新生。VEC 合成 ECM 蛋白,影响 ECM 的结构和硬度^[40]。随着硬度的增加,MMP 的活性也随之增加,降解基膜和浸润周围组织^[41]。

基质刚度可以通过生物化学、趋化和机械信号作用于 VEC,从而影响尖端/干细胞分化和血管形成。高基质刚度激活了 VEC 中的经典力学敏感转录共激活因子 YAP (Yes1 associated transcriptional regulator) 和 TAZ^[42]。另有研究发现,基质刚度通过 p-PXN/Rac1/YAP 信号轴调节尖端细胞的形成^[43]。高基质刚度条件下细胞中 DLC1 (deleted in liver cancer 1) mRNA 表达水平上调,DLC1 作为 YAP/TAZ 下游信号参与基质刚度调控的 VEC 迁移及血管生成^[44]。在高基质刚度条件下,整合素 $\alpha v \beta 5$ 被激活,催化蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 磷酸化,增加转录因子特异性蛋白 1 (specificity protein 1, SP1) 核表达,进一步刺激 VEC 中 VEGFR2 高表达以促进血管生成^[45]。VEC 选择性分化为尖端细胞和干细胞取决于 Notch-Dll4 信号通路,在刚度较低的基质上,Notch 信号通路活性增加^[46]。

由此可见,血管生成的起点和初始关键因素是 VEC 的激活、迁移和增殖,在未来的研究中,明确血管硬度与 As 斑块内血管生成之间的关系,深入探索基质刚度对 As 斑块内血管新生的影响及其相关分子机制,为开发新的治疗策略提供靶点,有助于稳定斑块并降低心血管事件的风险。

3 结 语

综上所述,力学因素调控 As 斑块内新生血管是一个复杂的过程,这一过程显著影响着 As 斑块的发展和易损性。本文总结了 FSS、PSS 和基质刚度三种力学因素对 As 斑块内血管新生的影响。如图 2 所示,高 FSS 诱导细胞基底膜和胞外基质的降解,导

致斑块帽变薄、侵蚀或破裂,抑制 VEC 的增殖和凋亡,但通过下调 ERK1/2 和 p38 MAPK 通路促进细胞迁移;然而,低 FSS 形成的斑块同样具有易于破裂的薄纤维帽,不同 FSS 强度促进斑块发展和破裂的作用还存在争议。OSS 促进 VEC 增殖,但通过下调 MIEN1-ERK/MAPK 信号通路关键蛋白抑制了血管生成, OSS 对血管新生促进或抑制的作用还有待进一步阐明。高 PSS 可能通过影响炎症反应和细胞活性来调节血管新生的过程,但这一过程还亟待研究。高基质刚度能通过 YAP/TAZ、整合素 $\alpha\beta 5$ /PKB/SP1 等信号通路调节 VEC 分化、增殖和迁移。

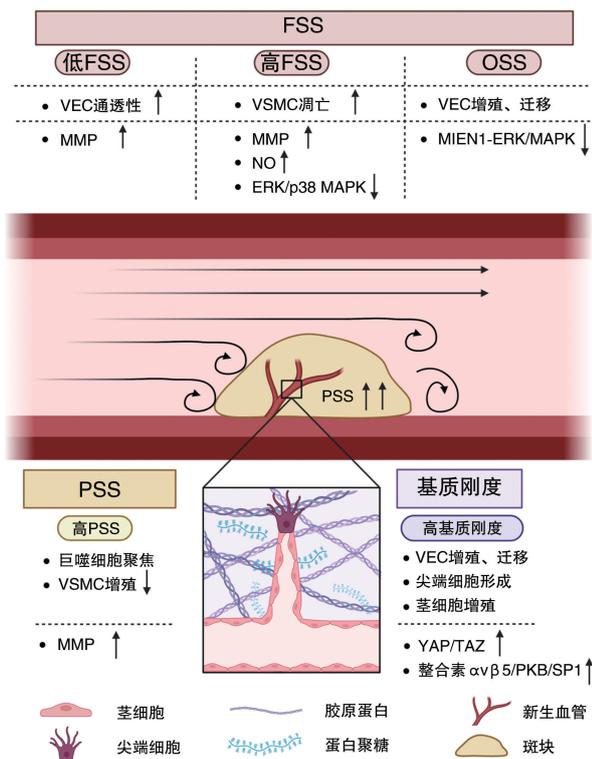


图 2. 力学因素影响斑块内血管新生的机制

Figure 2. Mechanical factors affect the mechanism of angiogenesis in plaques

对 As 中新生血管机制的理解,可以为开发 As 的诊断和治疗提供新思路,通过调节新生血管形成,稳定斑块,从而降低不良心血管事件发生的风险。目前需进一步阐明机械力影响 As 斑块血管新生的确切机制,并将这些发现转化为临床应用,完善心血管疾病诊断和治疗措施。

[参考文献]

[1] 国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告 2023[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2024.
National Center for Cardiovascular Diseases. Annual report on cardi-

ovascular health and diseases in China (2023) [M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2024.

- [2] DUDLEY A C, GRIFFIOEN A W. Pathological angiogenesis: mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Angiogenesis*, 2023, 26 (3): 313-347.
- [3] 齐炳才, 靳琦文, 胡杰, 等. 颈动脉粥样硬化斑块内新生血管的研究现状及进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29 (4): 359-362, 368.
QI B C, JIN Q W, HU J, et al. Research status and progress of carotid atherosclerotic intraplaque neovascularization [J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29 (4): 359-362, 368.
- [4] LI S, XU Z, WANG Y, et al. Recent advances of mechanosensitive genes in vascular endothelial cells for the formation and treatment of atherosclerosis [J]. *Genes Dis*, 2024, 11 (3): 101046.
- [5] KUMAMOTO M, NAKASHIMA Y, SUEISHI K. Intimal neovascularization in human coronary atherosclerosis: its origin and pathophysiological significance [J]. *Hum Pathol*, 1995, 26 (4): 450-456.
- [6] ZENG Y, FU B M. Angiogenesis and microvascular permeability [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2024, 14 (10): a041163.
- [7] YANG Z, YAO J, WANG J, et al. Ferrite-encapsulated nanoparticles with stable photothermal performance for multimodal imaging-guided atherosclerotic plaque neovascularization therapy [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9 (16): 5652-5664.
- [8] 王艳蕾, 颜旭, 刘春华, 等. 动脉粥样硬化斑块内血管新生的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29 (8): 732-736.
WANG Y L, YAN X, LIU C H, et al. Research progress of angiogenesis in atherosclerotic plaque [J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29 (8): 732-736.
- [9] PEACH C J, MIGNONE V W, ARRUDA M A, et al. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signalling at VEGFR2 [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (4): 1264.
- [10] PÉREZ-GUTIÉRREZ L, FERRARA N. Biology and therapeutic targeting of vascular endothelial growth factor A [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24 (11): 816-834.
- [11] MA L L, GUO L L, LUO Y, et al. Cdc42 subcellular relocation in response to VEGF/NRP1 engagement is associated with the poor prognosis of colorectal cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (3): 171.
- [12] SOULHOL 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.
- [13] CHENG H, ZHONG W, WANG L, et al. Effects of shear stress on vascular endothelial functions in atherosclerosis and potential therapeutic approaches [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114198.
- [14] HU J, QIU J, ZHENG Y, et al. AAMP regulates endothelial cell migration and angiogenesis through RhoA/Rho kinase signaling [J]. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44 (5): 1462-1474.
- [15] ZHOU M, YU Y, CHEN R, et al. Wall shear stress and its role in atherosclerosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1083547.
- [16] WANG X, SHEN Y, SHANG M, et al. Endothelial mechanobiology in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119 (8): 1656-1675.
- [17] DAVIS M J, EARLEY S, LI Y S, et al. Vascular mechanotransduction [J]. *Physiol Rev*, 2023, 103 (2): 1247-1421.
- [18] VRANIC J E, ROMERO J M, HATSUKAMI T S, et al. Imaging

- features of vulnerable carotid atherosclerotic plaque and the associated clinical implications[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2020, 22(9): 21.
- [19] MOERMAN A M, KORTELAND S, DILBA K, et al. The correlation between wall shear stress and plaque composition in advanced human carotid atherosclerosis[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 828577.
- [20] QIU J, LEI D, HU J, et al. Effect of intraplaque angiogenesis to atherosclerotic rupture-prone plaque induced by high shear stress in rabbit model[J]. *Regen Biomater*, 2017, 4(4): 215-222.
- [21] LEI W, QIAN S, ZHU X, et al. Haemodynamic effects on the development and stability of atherosclerotic plaques in arterial blood vessel[J]. *Interdiscip Sci*, 2023, 15(4): 616-632.
- [22] SIASOS G, TSIGKOU V, COSKUN A U, et al. The role of shear stress in coronary artery disease[J]. *Curr Top Med Chem*, 2023, 23(22): 2132-2157.
- [23] SEIFERT R, KUHLMANN M T, ELIGEHAUSEN S, et al. Molecular imaging of MMP activity discriminates unstable from stable plaque phenotypes in shear-stress induced murine atherosclerosis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0204305.
- [24] PEDRIGI R M, MEHTA V V, BOVENS S M, et al. Influence of shear stress magnitude and direction on atherosclerotic plaque composition[J]. *R Soc Open Sci*, 2016, 3(10): 160588.
- [25] WANG Y, QIU J, LUO S, et al. High shear stress induces atherosclerotic vulnerable plaque formation through angiogenesis[J]. *Regen Biomater*, 2016, 3(4): 257-267.
- [26] WU S H, ZHANG F, YAO S, et al. Shear stress triggers angiogenesis of late endothelial progenitor cells via the PTEN/Akt/GTPCH/BH4 pathway[J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 5939530.
- [27] JI Q, WANG Y L, XIA L M, et al. High shear stress suppresses proliferation and migration but promotes apoptosis of endothelial cells co-cultured with vascular smooth muscle cells via down-regulating MAPK pathway[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2019, 14(1): 216.
- [28] TAMARGO I A, BAEK K I, KIM Y, et al. Flow-induced reprogramming of endothelial cells in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(11): 738-753.
- [29] CHENG L, SHI H, DU L, et al. Hemodynamic force dictates endothelial angiogenesis through MIEN1-ERK/MAPK-signaling axis[J]. *J Cell Physiol*, 2024, 239(4): e31177.
- [30] GU S Z, BENNETT M R. Plaque structural stress: detection, determinants and role in atherosclerotic plaque rupture and progression[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 875413.
- [31] COSTOPOULOS C, TIMMINS L H, HUANG Y, et al. Impact of combined plaque structural stress and wall shear stress on coronary plaque progression, regression, and changes in composition[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(18): 1411-1422.
- [32] GU S Z, AHMED M, HUANG Y, et al. Abstract 10038: combined low endothelial shear stress and high plaque structural stress heterogeneity predicts Non-Culprit major adverse cardiovascular events; insights from the PROSPECT study[J]. *Circulation*, 2022, 146(Suppl 1): A10038.
- [33] BROWN A J, TENG Z, EVANS P C, et al. Role of biomechanical forces in the natural history of coronary atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(4): 210-220.
- [34] WANG Y, SHI R, ZHAI R, et al. Matrix stiffness regulates macrophage polarization in atherosclerosis[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 179: 106236.
- [35] CHENG L, YUE H, ZHANG H, et al. The influence of microenvironment stiffness on endothelial cell fate: implication for occurrence and progression of atherosclerosis[J]. *Life Sci*, 2023, 334: 122233.
- [36] BERGER A J, RENNER C M, HALE I, et al. Scaffold stiffness influences breast cancer cell invasion via EGFR-linked mena upregulation and matrix remodeling[J]. *Matrix Biol*, 2020, 85/86: 80-93.
- [37] XU Z, CHEN Y, WANG Y, et al. Matrix stiffness, endothelial dysfunction and atherosclerosis[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(8): 7027-7041.
- [38] KRETSCHMER M, RÜDIGER D, ZÄHLER S. Mechanical aspects of angiogenesis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(19): 4987.
- [39] 陈启予, 王雯, 袁长永, 等. 基质刚度调控内皮细胞出芽的研究进展[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2023, 37(2): 202-207. CHEN Q Y, WANG W, YUAN C Y, et al. Research progress of matrix stiffness in regulating endothelial cell sprouting[J]. *Chin J Repa Reconstr Surg*, 2023, 37(2): 202-207.
- [40] DAVIDSON C D, WANG W Y, ZAIMI I, et al. Cell force-mediated matrix reorganization underlies multicellular network assembly[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 12.
- [41] CABRAL-PACHECO G A, GARZA-VELOZ I, CASTRUITA-DE LA ROSA C, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9739.
- [42] HOOGLUGT A, VAN DER STOEL M M, BOON R A, et al. Endothelial YAP/TAZ signaling in angiogenesis and tumor vasculature[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 612802.
- [43] GUO Y, MEI F, HUANG Y, et al. Matrix stiffness modulates tip cell formation through the p-PXN-Rac1-YAP signaling axis[J]. *Bioact Mater*, 2022, 7: 364-376.
- [44] VAN DER STOEL M, SCHIMMEL L, NAWAZ K, et al. DLC1 is a direct target of activated YAP/TAZ that drives collective migration and sprouting angiogenesis[J]. *J Cell Sci*, 2020, 133(3): jcs239947.
- [45] WANG Y, ZHANG X, WANG W, et al. Integrin $\alpha\beta 5$ /Akt/Sp1 pathway participates in matrix stiffness-mediated effects on VEGFR2 upregulation in vascular endothelial cells[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(8): 2635-2648.
- [46] KRETSCHMER M, MAMISTVALOV R, SPRINZAK D, et al. Matrix stiffness regulates Notch signaling activity in endothelial cells[J]. *J Cell Sci*, 2023, 136(2): jcs260442.

(此文编辑 许雪梅)