

# 剪切应力调节内皮功能的研究进展

卜倩爽 吴健忠 董国 杨树森

**【摘要】** 血流动力学影响内皮的功能特性,剪切应力通过激活血管内皮细胞的感受器和胞内信号转导调控基因表达,调节内皮细胞功能。低剪切应力与振荡性剪切应力通过各种转导途径及细胞因子促进细胞增殖和炎症细胞黏附,引发内皮功能障碍,导致动脉粥样硬化。该文介绍近年来剪切应力参与调节血管内皮间充质转化、细胞更新、炎症反应等机制的研究进展。

**【关键词】** 剪切应力;内皮功能;动脉粥样硬化

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.04.005

动脉粥样硬化(AS)是全球成年人非感染性死亡的主要原因之一,好发于动脉分叉外侧壁和弯曲内壁附近等区域<sup>[1-2]</sup>。血流动力学在 AS 的形成与分布中发挥重要作用。

## 1 概述

血管内皮细胞(EC)是循环血液与血管壁间的重要屏障。EC能释放血管扩张物质和血管收缩因子,参与维持血管张力、抗血栓、免疫炎症反应、止血以及调节血管渗透性等,在血管稳态中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。

血液流动对血管内皮产生沿切线方向的剪切应力,其受腔体形状、血流速度和血浆黏度等因素影响<sup>[4]</sup>。在相对较直的动脉段中,脉动的剪切应力(15~70 dyne/cm<sup>2</sup>, 1 dyne/cm<sup>2</sup>=0.1 Pa)具有抗 AS 作用,而低剪切应力(LSS,约<10 dyne/cm<sup>2</sup>)与振荡性剪切应力(OSS,约±4 dyne/cm<sup>2</sup>)是早期 AS 斑块形成的危险因素<sup>[4-5]</sup>。

## 2 内皮的机械感应和信号转导

EC有各种机械传感器,可感知血流引起的流体机械力,当暴露在血流中时,EC能对血流动力学的微小变化做出敏感反应<sup>[6]</sup>。EC的机械传感器包括整合素及其组成的黏着斑<sup>[7]</sup>、糖萼<sup>[8]</sup>、细胞间连接蛋白<sup>[9]</sup>、初级纤毛<sup>[10]</sup>、机械敏感离子通道(Piezol<sup>[11]</sup>、NOTCH1<sup>[9]</sup>)、G蛋白偶联受体(GPCR)<sup>[9]</sup>、细胞膜磷脂和小窝<sup>[8,12]</sup>。这些机械传感器与细胞内信号通路如 Hippo、大鼠肉瘤蛋白(Ras)/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇-3-激酶

(PI3K)和核因子κB(NF-κB)和/或细胞结构蛋白(F-肌动蛋白、微管和中间丝等)耦合,将机械力转化为生化信号,调节 EC 行为<sup>[6,13]</sup>。

血流动力学参与调控 EC 的多个信号通路及代谢过程。脉动的剪切应力能激活转录调节因子 Krüppel 样因子(KLF)2,诱导内皮型一氧化氮合酶(eNOS),进而抑制 NF-κB 的转录和激活<sup>[14]</sup>。保护性剪切应力能诱导血栓调节素,介导大血管和毛细血管中的内皮血栓抗性<sup>[15]</sup>。保护性剪切应力能通过 KLF2 介导的 6-磷酸果糖 2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶-3 的抑制作用,抑制 EC 代谢,导致 EC 中葡萄糖摄取和线粒体含量减少,确保细胞代谢静止<sup>[16]</sup>。

LSS 诱导激活整合素 α5β1 及其下游激酶非受体酪氨酸激酶超家族 Abelson 成员(c-Abl),使 yes 相关蛋白 1 发生核易位,与下游转录因子结合,从而调控细胞骨架调节基因,直接参与细胞周期和有丝分裂所需基因的表达<sup>[17]</sup>。抑制 c-Abl 可延缓 LSS 诱导的 EC 活化和早期 AS 的发展<sup>[18]</sup>。LSS 诱导血管黏附分子-1(VCAM-1)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)在 EC 表面表达,并影响其邻近的血管平滑肌细胞<sup>[19]</sup>。

Mehta 等<sup>[20]</sup>发现导向受体神经丛蛋白(plexin)是 EC 中的新型机械传感器。plexin D(PLXND1)参与调节小鼠主动脉中 AS 斑块的局部分布。此外,PLXND1 能够通过由神经纤毛蛋白(NRP)-1、血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)2 和 PLXND1 组成的新型机械敏感复合物促进机械信号转导<sup>[20]</sup>。

综上所述,机械传感器/复合物对剪切应力诱导的细胞信号转导和细胞表型至关重要,尽管机械传感器相关研究已经取得了许多的成果,但生物力学对于内皮机械感应和信号转导的调控机制仍需进一步探讨。

### 3 剪切应力与内皮功能

EC 的机械传感器或机械传感复合体可感知致 AS 性流动,启动剪切应力力学信号的传递,引发机械传导通路改变,进而引起内皮功能障碍,表现为内皮损伤、白细胞黏附增加、内皮-间充质转化(EndMT)、氧化应激及炎症反应增强和通透性过高<sup>[13]</sup>。内皮功能障碍是血管疾病的初始阶段,也是心血管和代谢性疾病的重要预后指标,而动脉剪切应力被认为是调节内皮功能的重要病理生理机制。

#### 3.1 剪切应力与EndMT

EndMT 以多种形态变化和生理变化为特征,包括细胞极性的丧失、细胞间连接破坏、内皮屏障功能丧失,EC 获得了类似肌成纤维细胞样细胞的迁移和促纤维化特性<sup>[21]</sup>。

保护性层流和致 AS 性流动对调节 EndMT 具有相反的作用。OSS 上调 EC 间充质标志物如钙黏着蛋白-2(CDH2)、结缔组织生长因子、VCAM-1 和平滑肌蛋白 22 $\alpha$  等的表达,通过增加血管性血友病因子和 CD31 等基因启动子区域的 DNA 甲基化,诱导微小 RNA(miRNA)-92a 抑制 KLF2/4,从而降低 EC 标记基因的表达<sup>[22]</sup>。此外,内皮代谢状态对于调节 EndMT 至关重要。层流通过 KLF2 抑制葡萄糖的摄取和糖酵解<sup>[16]</sup>;相反,紊流以缺氧诱导因子 1 $\alpha$  依赖的方式诱导糖酵解并降低线粒体呼吸能力<sup>[23-24]</sup>。因此,剪切应力调控的 EndMT 也可能与保护性层流及致 AS 性血流调节的代谢变化有关。

#### 3.2 剪切应力与EC更新

与层流相比,低血流或振荡流会导致以高细胞周转率为特征的内皮状态<sup>[3]</sup>。与兔胸主动脉直段相比,紊流区域的 EC 具有更高的有丝分裂率<sup>[25]</sup>。部分研究认为巨噬细胞自噬(自噬)能增强剪切应力对于内皮的有益作用。有研究发现,缺乏内皮自噬的小鼠会形成更多的 AS 斑块,其机制仍不清楚<sup>[26]</sup>。与脉动剪切应力相比,LSS 致 AS 区通过激活哺乳动物雷帕霉素靶点和抑制腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK) $\alpha$  通路使 EC 自噬处于较低水平,导致细胞排列缺陷以及内皮炎性反应、衰老和凋

亡,从而促进 AS 病变的发展<sup>[27]</sup>。剪切应力调节的内皮自噬与不同细胞过程之间的联系机制仍需进一步研究。

研究发现,LSS 可抑制 miR-181b-5p 的表达,导致信号转导与转录激活因子 3(STAT-3)表达增加;STAT-3 依赖的组蛋白乙酰化上调核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白(NLRP)3 炎性小体的表达,引起神经元细胞焦亡<sup>[28]</sup>。STAT-3 下调抑制了 LSS 下人脐静脉 EC 中 NLRP3 介导的焦亡<sup>[28-29]</sup>。LSS 诱导的血管 EC 焦亡在 AS 的发生和发展中起到重要的作用,其潜在的机制仍需深入探讨。

#### 3.3 剪切应力与内皮炎性反应

AS 是一种慢性血管炎性反应疾病,与氧化应激密切相关。有研究发现,LSS 增加了主动脉弓弯曲内侧易斑块区域的活性氧(ROS)表达水平,这需要血管紧张素 II 1 型受体(AT1R)的参与。LSS 通过 AT1R 介导的 eNOS 活性/NO 下调来诱导 ROS,而 AT1R 抑制剂氯沙坦可以抑制 ROS 的生成<sup>[30]</sup>。此外,另有研究发现灵芝三萜类化合物能保护 EC 免受 OSS 介导的 ROS 升高影响,并在应激条件下维持内皮稳态功能,但具体机制尚不明确<sup>[31]</sup>。因此,有必要深入探讨剪切应力介导的 ROS 产生参与内皮氧化应激调节的机制。

Singh 等<sup>[32]</sup>发现,在内皮稳态调节中,由血小板内皮细胞黏附分子-1(PECAM-1)、血管内皮细胞钙黏蛋白和 PLXIN2 组成的内皮连接机械感觉复合体起重要作用。层流下,Ras 相关蛋白(Rap)1 位于 PECAM-1 下游,传递形成连接机械感觉复合物所需的信号,促进 eNOS 激活和 NO 释放<sup>[32]</sup>。相对的,EC Rap1 缺失会加剧 AS 的进展,表明内皮 Rap1 信号是治疗心血管疾病的新靶点<sup>[32]</sup>。

LSS 诱导 AMPK 去磷酸化,激活钠氢交换体 1 和透明质酸酶 2,二者协同介导 EC 糖萼层中的透明质酸降解,从而导致内皮糖萼损伤<sup>[33]</sup>。在左颈总动脉部分结扎小鼠模型中,AMPK 激活剂预处理可防止 LSS 引起的结扎近端血管内膜上糖萼受损,同时伴随着 ICAM-1 和 VCAM-1 表达降低,巨噬细胞数量减少<sup>[33]</sup>。保护糖萼有可能成为预防早期内皮炎性反应和抑制 AS 病变形成的新策略。

AS 易感部位嘌呤能受体 P2X<sub>7</sub> 的表达受 OSS 调控。致 AS 性血流通过 P2X<sub>7</sub> 依赖性机制诱导 p38 磷酸化,上调 E-选择素和白细胞介素-8 的分

泌,并启动 ECATP 依赖性钙内流<sup>[34]</sup>。有研究发现,主动脉弓弯曲内侧扰动的血流可通过上调 EC 中额外 A 结构域的纤维连接蛋白来激活 EC Toll 样受体 4 信号转导,与髓样分化因子相互作用增强, NF- $\kappa$ B、VCAM-1 表达增加,进而导致 AS 的发生<sup>[35]</sup>。

综上所述,层流诱导抗炎、抗增殖和抗血栓形成基因的表达;而 LSS 与 OSS 通过各种转导途径及细胞因子促进细胞增殖和炎性细胞黏附,进而引发内皮功能障碍,最终导致 AS。血液流动参与调节内皮功能及其功能失调的基因表达调节尚不十分明确,仍需不断探索。

#### 4 展望

AS 过程涉及系统性危险因素、扰动或 LSS 和血管壁生物反应。致 AS 性血流与高血压、高脂血症、吸烟等危险因素协同作用,不断加速 AS 进程。随着系统生物学技术的广泛应用和各项研究不断深入,逐渐认识剪切应力参与调节内皮功能障碍信号转导网络的机制,为延缓疾病进展乃至疾病治疗预防发生提供了新的靶点。

#### 参考文献

- [1] GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392(10159):1859-1922.
- [2] Vanderlaan PA, Reardon CA, Getz GS. Site specificity of atherosclerosis: site-selective responses to atherosclerotic modulators[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(1):12-22.
- [3] Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, et al. Vascular endothelial cell biology: an update[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18):4411.
- [4] Soulis JV, Farmakis TM, Giannoglou GD, et al. Wall shear stress in normal left coronary artery tree[J]. *J Biomech*, 2006, 39(4):742-749.
- [5] Heo KS, Berk BC, Abe J. Disturbed flow-induced endothelial proatherogenic signaling via regulating post-translational modifications and epigenetic events[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 25(7):435-450.
- [6] Baratchi S, Khoshmanesh K, Woodman OL, et al. Molecular sensors of blood flow in endothelial cells[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(9):850-868.
- [7] Katsumi A, Orr AW, Tzima E, et al. Integrins in mechanotransduction[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(13):12001-12004.
- [8] Tarbell JM, Simon SI, Curry FR. Mechanosensing at the vascular interface[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2014, 16:505-532.
- [9] Mack JJ, Mosqueiro TS, Archer BJ, et al. NOTCH1 is a mechanosensor in adult arteries[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):1620.
- [10] Rangel L, Bernabé-Rubio M, Fernández-Barrera J, et al. Caveolin-1  $\alpha$  regulates primary cilium length by controlling RhoA GTPase activity[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):1116.
- [11] Zhao Q, Zhou H, Chi S, et al. Structure and mechanogating mechanism of the Piezo1 Channel[J]. *Nature*, 2018, 554(7693):487-492.
- [12] 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.
- [13] Niu N, Xu S, Xu Y, et al. Targeting mechanosensitive transcription factors in atherosclerosis[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40(4):253-266.
- [14] Senbanerjee S, Lin Z, Atkins GB, et al. KLF2 is a novel transcriptional regulator of endothelial proinflammatory activation[J]. *J Exp Med*, 2004, 199(10):1305-1315.
- [15] Augustin HG, Koh GY. Organotypic vasculature: from descriptive heterogeneity to functional pathophysiology[J]. *Science*, 2017, 357(6353):eaal2379.
- [16] Eelen G, De Zeeuw P, Treps L, et al. Endothelial cell metabolism[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1):3-58.
- [17] Totaro A, Panciera T, Piccolo S. YAP/TAZ upstream signals and downstream responses[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(8):888-899.
- [18] Li B, He J, Lv H, et al. c-Abl regulates YAP/TAZ phosphorylation to activate endothelial atherogenic responses to disturbed flow[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(3):1167-1179.
- [19] Wang KC, Yeh YT, Nguyen P, et al. Flow-dependent YAP/TAZ activities regulate endothelial phenotypes and atherosclerosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(41):11525-11530.
- [20] Mehta V, Pang KL, Rozbesky D, et al. The guidance receptor plexin D1 is a mechanosensor in endothelial cells[J]. *Nature*, 2020, 578(7794):290-295.
- [21] Kovacic JC, Mercader N, Torres M, et al. Epithelial-to-mesenchymal and endothelial-to-mesenchymal transition: from cardiovascular development to disease[J]. *Circulation*, 2012, 125(14):1795-1808.
- [22] Lai B, Li Z, He M, et al. Atheroprone flow enhances the endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(5):H1293-H1303.
- [23] Feng S, Bowden N, Fragiadaki M, et al. Mechanical activation of Hypoxia-Inducible factor 1  $\alpha$  drives endothelial dysfunction at atheroprone sites[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(11):2087-2101.
- [24] Wu D, Huang RT, Hamanaka RB, et al. HIF-1  $\alpha$  is required for disturbed flow-induced metabolic reprogramming in human and porcine vascular endothelium[J]. *Elife*, 2017, 6:e25217.

- [25] Lee DY, Chiu JJ. Atherosclerosis and flow: roles of epigenetic modulation in vascular endothelium[J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1):56.
- [26] Torisu K, Singh KK, Torisu T, et al. Intact endothelial autophagy is required to maintain vascular lipid homeostasis[J]. Aging Cell, 2016, 15(1):187-191.
- [27] Vion AC, Kheloufi M, Hammoutene A, et al. Autophagy is required for endothelial cell alignment and atheroprotection under physiological blood flow[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(41):E8675-E8684.
- [28] Liu CC, Huang ZX, Li X, et al. Upregulation of NLRP3 via STAT3-dependent histone acetylation contributes to painful neuropathy induced by bortezomib[J]. Exp Neurol, 2018, 302:104-111.
- [29] Xu X, Yang Y, Wang G, et al. Low shear stress regulates vascular endothelial cell pyroptosis through miR-181b-5p/STAT-3 axis[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(1):318-327.
- [30] Chao Y, Ye P, Zhu L, et al. Low shear stress induces endothelial reactive Oxygen species via the AT1R/eNOS/NO pathway[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(2):1384-1395.
- [31] Hsu PL, Lin YC, Ni H, et al. Ganoderma triterpenoids exert antiatherogenic effects in mice by alleviating disturbed Flow-Induced oxidative stress and inflammation[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018:3491703.
- [32] Singh B, Kosuru R, Lakshmikanthan S, et al. Endothelial rap1 (Ras-Association proximate 1) restricts inflammatory signaling to protect from the progression of atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021, 41(2):638-650.
- [33] Zhang J, Kong X, Wang Z, et al. AMP-activated protein kinase regulates glycocalyx impairment and macrophage recruitment in response to low shear stress[J]. FASEB J, 2019, 33(6):7202-7212.
- [34] Green JP, Souilhol C, Xanthis I, et al. Atheroprone flow activates inflammation via endothelial ATP-dependent P2X7-p38 signalling[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(2):324-335.
- [35] Qu D, Wang L, Huo M, et al. Focal TLR4 activation mediates disturbed flow-induced endothelial inflammation[J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(1):226-236.

(收稿:2021-09-10 修回:2022-03-18)

(本文编辑:王雨婷)

**To cure sometimes,  
to relieve often,  
to comfort always.**

—Edward Livingston Trudeau

有时，去治愈，  
常常，去帮助，  
总是，去安慰。

—爱德华·利文斯顿·特鲁多

