

文章编号: 1004-7220(2025)02-0492-07

# 内皮细胞力学感受器在主动脉扩张疾病中的研究进展

赵容, 孙慧莹, 李双双, 陆清声

(海军军医大学第一附属医院 血管外科, 上海 200240)

**摘要:** 主动脉腔内血流动力学复杂, 其产生的机械力学刺激对主动脉扩张疾病的发生发展起关键作用。内皮细胞作为血管内膜的关键组成, 通过力学感受器对血流引起的微环境变化做出精准响应。这些力学感受器包括离子通道、受体酪氨酸激酶和膜结构等, 它们将机械应力转换为生化信号, 从而影响血管的生理功能和病理变化。近年来, 针对内皮细胞力学感受器在主动脉扩张疾病中的作用机制研究取得了显著进展。本文总结力学感受器介导内皮细胞功能调控主动脉扩张疾病的研究进展, 并对未来的研究方向进行展望, 以期为开发临床治疗策略提供新视角和新靶点。

**关键词:** 主动脉扩张疾病; 内皮细胞; 力学感受器; 血管生物力学; 血流动力学; 机械应力

**中图分类号:** R 318.01 **文献标志码:** A

**DOI:** 10.16156/j.1004-7220.2025.02.033

## Research Progress of Endothelial Mechanoreceptors in Aortic Dilation Disease

ZHAO Rong, SUN Huiying, LI Shuangshuang, LU Qingsheng

(Department of Vascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Naval Military Medical University, Shanghai 200240, China)

**Abstract:** The hemodynamics within the aortic lumen is highly complex, and the mechanical stimuli generated by blood flow play a crucial role in the occurrence and progression of aortic dilation disease. Endothelial cells, as key components of the vascular endothelium, respond precisely to microenvironmental changes caused by blood flow through mechanoreceptors, including ion channels, receptor tyrosine kinases, and membrane structures. These mechanoreceptors convert mechanical stresses into biochemical signals, thereby affecting the physiological functions and pathological changes of blood vessels. In recent years, significant advances have been made in understanding the mechanisms by which endothelial mechanoreceptors are involved in aortic dilation diseases. This review summarizes the research progress of mechanoreceptor-mediated endothelial cell function in regulating aortic dilation diseases and provides a perspective on future research directions, with the aim of offering new insights and potential targets for the development of clinical treatment strategies.

**Key words:** aortic dilation diseases; endothelial cells; mechanoreceptors; vascular biomechanics; hemodynamics; mechanical stress

在心血管疾病领域, 主动脉扩张病 (aortic dilation disease, ADD) 是一种以主动脉结构重塑为特征的病理状态, 涉及主动脉壁的异常扩张, 包括

主动脉瘤和主动脉夹层。主动脉壁的重塑通常由血流动力学的异常和炎症反应共同驱动, 导致血管壁的机械应力增加, 进而引发内膜的损伤和撕裂,

收稿日期: 2024-07-22; 修回日期: 2024-09-04

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82270510)

通信作者: 陆清声, 主任医师, E-mail: luqs@newvascular.cn

形成主动脉瘤或主动脉夹层<sup>[1]</sup>。内皮细胞(endothelial cells, ECs)作为血管壁的重要组成部分,其屏障功能在主动脉瘤和夹层的发展中起着至关重要的作用。ECs 具有高度的力敏感性,它们通过自身的力学感受器网络,感知血管内部的机械应力变化,并作出相应的力学响应,以调控血管张力、血管通透性、凝血功能及炎症反应等<sup>[2]</sup>。因此,深入理解 ECs 力学感受器在 ADD 中作用及研究进展对揭示 ADD 的发病机制至关重要,并可能为 ADD 的预防、诊断和治疗提供新的策略和靶点。

## 1 主动脉扩张疾病中机械应力刺激对内皮细胞的影响

ECs 作为血管内膜的关键细胞,不仅在维持血管稳态中发挥关键作用,也在 ADD 的发生和发展中扮演重要角色。ECs 通过调节内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)产生的一氧化氮(nitric oxide, NO)参与血管的舒张、收缩功能,还通过分泌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)参与平滑肌细胞的增殖、迁移和表型转换过程。在健康状态下,ECs 能够维持血管的完整性和功能;但在 ADD 的异常的血流机械应力影响下,ECs 发生功能障碍。在 ADD 中,血流表现出层流和湍流两种形式<sup>[3]</sup>。层流是一种有序的流动状态,流体沿管壁平行移动,形成单一方向的流动;而湍流则表现为一种无序且方向多变的流动状态。特别是在主动脉的分叉和弯曲区域,复杂的湍流现象尤为常见<sup>[3]</sup>。主动脉管壁主要受 3 种力作用:垂直于血管壁的静水压力、周期性波动引起的周向拉伸力和血液流动时产生的平行于内表面的剪切应力(见图 1)。在生理条件下,这些力对维持内皮单层完整性方面起重要作用<sup>[4]</sup>。然而在 ADD 病理情况下,受高血压等危险因素的影响,主动脉管壁静水压显著增加,周向拉伸力增强,剪切应力紊乱<sup>[5]</sup>。这些机械应力的异常首先被 ECs 一系列力学感受器感知,并将这些物理信号转换为生化信号,将它们与下游信号通路耦合。病理情况下,增强的静水压力可能破坏 ECs 的连接,增加血管内膜撕裂的风险<sup>[6]</sup>;周向拉伸力的增强诱导 ECs 氧化应激、ECs 通透性异常、血管僵硬并最终导致血管内皮屏障功能障碍<sup>[7]</sup>。紊乱不均匀的剪切应力会损伤 ECs 骨架,增加内膜撕裂风

险,并促使血小板滞留和聚集,形成血栓,增大动脉瘤形成的风险<sup>[8]</sup>。

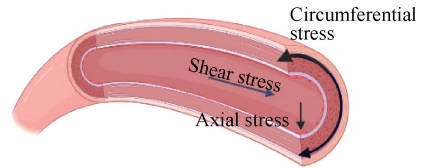


图 1 主动脉管壁受力示意图

Fig. 1 Schematic diagram of forces on the aortic wall

综上所述,异常的机械应力会影响 ECs 的细胞骨架、破坏 ECs 的连接,导致 ECs 形态的改变和内皮屏障破坏;同时诱导 ECs 氧化应激,致使 eNOS 解偶联产生氧自由基而非 NO,进一步加剧氧化应激并激活炎症信号通路,从而诱导白细胞和巨噬细胞等炎性细胞浸润,并影响凝血功能,促进血小板的滞留和聚集,增加血栓形成的风险。此外,ECs 的损伤和功能障碍还会导致血管平滑肌细胞表型转换、基质金属蛋白酶的过度活化及 ECM 降解,从而影响血管的稳定性和弹性,造成主动脉壁的扩张加剧<sup>[9]</sup>。上述这些变化共同促进了血管的病理过程(见图 2)。因此,深入研究 ECs 在 ADD 中的作用及其对血流机械应力的响应,对理解 ADD 的发病机制具有重要意义。

## 2 血管内皮细胞对机械应力的响应传感器

ECs 通过一系列力学感受器感知血流动力学机械力并作出响应,包括离子通道蛋白、G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)、酪氨酸激酶等膜相关成分和微结构(见图 3)。这些力学感受器在血流施加的力作用下结构或表达发生改变,将物理信号转化为生物信号,从而启动 ECs 或邻近细胞的信号通路,引起 ECs 形态、通透性、基因表达的改变,同时促进了白细胞等炎性细胞的浸润,最终导致主动脉内皮功能障碍,促进 ADD 病理过程的发展<sup>[10]</sup>。本文总结了一些关键的 ECs 力学感受器,它们在血流动力学力的感知和响应中发挥着至关重要的作用,并可能为开发新的 ADD 治疗策略提供潜在的靶点。

### 2.1 离子通道

机械力敏感离子通道的激活是 ECs 暴露于流动中最快速的反应之一<sup>[11]</sup>。在这些通道中, Piezo1

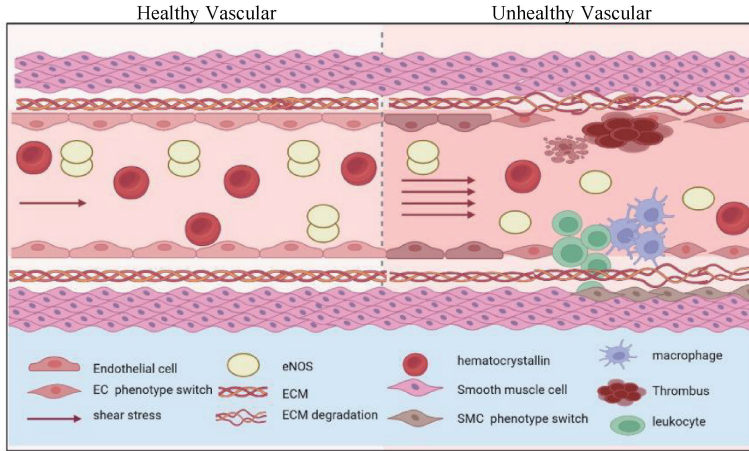


图2 机械应力刺激对 endothelial 细胞的影响

Fig. 2 Effects of mechanical stress stimulation on endothelial cells

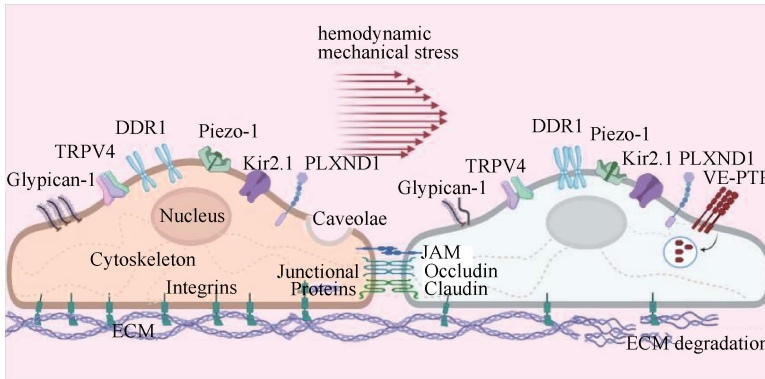


图3 主动脉扩张疾病中血管内皮细胞对机械应力响应的力学感受器

Fig. 3 Mechanoreceptors in vascular endothelial cells responding to mechanical stress in aortic dilation disease

是目前研究最多的阳离子通道,其结构由3个螺旋桨状的同源三聚体构成,形似扇形,叶片具有高度的柔韧性,能旋转和倾斜,从而实现对机械刺激的感知和构象变化<sup>[12]</sup>。Piezo1通道蛋白异常活化与ADD的形成和发展有关<sup>[13-14]</sup>。在胸主动脉瘤病理情况下,主动脉组织中的Piezo1的表达水平降低,尤其是在ECs中的表达最为显著<sup>[14]</sup>。研究还发现内皮特异性敲除Piezo1小鼠的疾病进展程度加重,而给予胸主动脉瘤小鼠Piezo1激动剂干预后,动脉瘤的形成情况和ECM降解情况均得到显著改善<sup>[14]</sup>。

与Piezo1一样,在ADD中,瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)家族也表现出力敏感性,尤其是TRPV4钙离子通道蛋白<sup>[15]</sup>。在ADD中,TRPV4在主动脉组织中高表达,尤其是胸

主动脉,同时伴有内皮功能障碍、ECs的渗透性增加,炎症加剧<sup>[16]</sup>。而在ADD小鼠模型中给予TRPV4拮抗剂治疗后,ECs的炎症浸润减少、炎症和氧化应激均减轻<sup>[16]</sup>。在机械力诱导下Piezo1活化,介导细胞内 $Ca^{2+}$ 浓度初始升高,进而激活TRPV4,以维持ECs内 $Ca^{2+}$ 浓度持续升高处于过载的状态,最终导致ECs渗透性增加、炎症浸润、内皮功能发生障碍<sup>[17]</sup>。

此外,ECs上的 $K^+$ 通道蛋白Kir2.1也可能在ADD中扮演重要角色。在血流机械应力作用下,Kir2.1激活通过 $K^+$ 外流诱导主动脉ECs释放NO,发挥血管舒张作用,而在Kir2.1敲除小鼠模型上,观察到主动脉弓部位内膜损伤较对照组更严重,表明Kir2.1在主动脉疾病中的重要性<sup>[18]</sup>。

## 2.2 G蛋白偶联受体及受体激酶家族蛋白

GPCRs在血管ECs中作为力学感受器,在0~

0.3 Pa 力的范围内剂量依赖性响应剪切应力并激活 G 蛋白,触发  $\text{Ca}^{2+}$  信号、环核苷酸或  $\beta$ -阻滞蛋白的第 2 信使级联反应,诱导血管舒张<sup>[19]</sup>。目前,已知在 ECs 机械应力传感器包括 GPR68、B2 受体、H1R 和鞘氨醇-1-磷酸受体 (sphingosine-1-phosphate receptor, S1PR) 家族。其中, S1PR 在主动脉疾病中的作用尤为显著, ECs 的 S1PR1 能独立于配体被血流机械力激活,促进 NO 产生和血管舒张; 而内皮特异性敲除 S1PR1 会增加血管通透性,加剧炎症<sup>[20]</sup>。S1PR2 在主动脉中发挥介导血管收缩作用, S1PR2 在主动脉夹层患者组织中高表达,伴随内皮功能障碍和炎症浸润; 而给予主动脉夹层小鼠 S1PR2 拮抗剂治疗后,主动脉夹层发生率和炎症浸润程度均显著降低<sup>[21]</sup>。

酪氨酸激酶也可以作为 ECs 的力学感受器,其中受体酪氨酸激酶 RTK 家族中的盘状结构域受体 1 (discoidin domain receptor 1, DDR1) 是 ECs 的直接力学感受器<sup>[22]</sup>。在异常血流剪切力作用下, DDR1 的胞外结构域发生构象改变,表现出寡聚化、磷酸化以及凝聚体形成,形成的凝聚体主要位于 ECs 顶面以赋予 ECs 沿血流方向排列的能力<sup>[22]</sup>。激活的 DDR1 发生磷酸化后招募并激活黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 及其下游信号通路,如 NF- $\kappa$ B、PI3K/Akt 等通路,增加炎症因子的表达和释放,从而促进炎症反应的发生和发展,在临床上采用抗 DDR1 注射疗法可以减缓主动脉瘤的进展<sup>[23]</sup>。

血管内皮蛋白酪氨酸磷酸酶 (vascular endothelial protein tyrosine phosphatase, VE-PTP) 在血管 ECs 中特异性表达,也是力学感受器<sup>[24]</sup>。VE-PTP 在主动脉的分布会随血流剪切应力的变化而变化,当 ECs 暴露于高剪切应力时,VE-PTP 从质膜内化为内体使之分布到血流下游极点和降主动脉,并增强炎症性内皮 SMAD-1/5 信号传导,损伤血管通透性,导致内皮功能障碍<sup>[25]</sup>。因此,VE-PTP 在 ECs 的力学转导和血管稳态维持中扮演着重要角色。

### 2.3 作为力学感受器的膜结构

血管 ECs 以紧密连接和黏附连接的形式单层排列于基底膜上,形成连续的质膜,覆盖于血管壁。细胞间以及细胞与外基质连接的跨膜蛋白是 ECs 受力的主要分子组成。ECs 的质膜含有多种嵌入蛋

白形成的微结构域,赋予膜不同区域独特的力学性能,促进 ECs 功能的异质性。质膜由紧密连接蛋白、整合素、糖萼、小窝和内质网小泡等结构组成,这些膜结构不仅作为结构屏障,而且近期研究发现它们对血流剪切应力具有力学响应性<sup>[26]</sup>。

**2.3.1 紧密连接蛋白** ECs 的紧密连接是一种高度动态的结构,由跨膜蛋白如咬合蛋白 (occludin)、闭合蛋白 (claudin) 和细胞质支架蛋白 (zonula occludens-1, ZO-1) 等组成。这些连接不仅维持血管屏障的完整性,还参与调控血管反应性。在胸主动脉瘤和夹层 (thoracic aortic aneurysm and dissection, TAAD) 的形成过程中,内皮紧密连接功能的破坏是一个早期事件,预示着 ADD 的发展,且紧密连接的完整性也被视为 ADD 的潜在生物标志物和治疗靶点<sup>[27]</sup>。近期有研究利用单细胞测序技术发现 TAAD 患者主动脉组织中多种内皮连接蛋白表达均异常,尤其是 ZO-1 和 Claudin-5,随后构建 ECs 特异性敲除 ZO-1 小鼠验证,结果表明 TAAD 发生率显著增加;相反,使用 AT-1001 封闭内皮紧密连接的开口可以防止 TAAD 的发生<sup>[28]</sup>。通过内皮紧密连接的无创成像评估可能有助于早期预测 TAAD 的发生,其中 ZO-1 作为潜在治疗靶标具有特别意义<sup>[28]</sup>。

**2.3.2 整合素等黏附蛋白** 黏附连接在细胞间及细胞与基质间的黏附作用中发挥关键作用,其主要成分如整合素、血小板内皮细胞黏附分子-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1)、血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血管内皮钙黏蛋白 (vascular endothelial-cadherin, VE-cadherin) 是重要的力学感受器。这些蛋白通常以复合物形式参与 ECs 的生物力学响应,例如 PECAM-1 与 VE-cadherin、VEGFR2 在高剪切力下形成力学感受器复合物,将机械力转化生物信号传导,激活 PI3K/AKT,进而促进 NO 的产生<sup>[29]</sup>。临床研究显示,ADD 患者中 PECAM-1 表达降低,对 ADD 小鼠补充 PECAM-1 肽可抑制内皮炎症浸润,阻止 ADD 进展,表明 PECAM-1 是治疗 ADD 的潜在靶点<sup>[30]</sup>。

Plexin D1, 又称 PLXND1, 是血管 ECs 中直接响应血流剪切力的力学感受器,在剪切力激活下发生构象变化,从而作为 PECAM-1/VEGFR2/VE-

cadherin 复合物和整合素上游发挥作用<sup>[31]</sup>。PLXND1 通过与 VEGFR2 形成多蛋白复合物加速 eNOS 活化,调节血管的舒张与收缩;它还通过作用于整合素介导的细胞黏附和细胞骨架重排,在动脉粥样硬化疾病的发生发展中起重要作用,而缺失 PLXND1 会破坏剪切力引起的细胞-细胞间连接和细胞-外基质连接复合体的信号传递<sup>[31-32]</sup>。血流动力学在 ADD 的发生发展起重要作用,尽管目前对 PLXND1 的研究主要集中于动脉粥样硬化,但鉴于 PLXND1 是 ECs 响应剪切应力所必需的蛋白,它很可能也在 ADD 的发病机制中起到一定作用<sup>[33-34]</sup>。然而,PLXND1 在这一过程中的具体作用机制及其影响的广泛性,仍需通过深入研究来明确。

整合素和 FAK 对剪切力或细胞骨架蛋白张力变化敏感,也是 ECs 力学感受器<sup>[35]</sup>。ECs 通过整合素和 ECM 结合形成的黏着斑连接固定于基底膜上。当血流机械力异常时,整合素激活并发生构象及活性变化,调控 ECs 的增殖、迁移、黏附等;FAK 激活并损伤黏着斑,导致 ECs 与基底膜分离,引起微血管渗漏<sup>[36]</sup>。这些发现强调了整合素和 FAK 等黏附分子在 ECs 力学转导中的关键作用及其在 ADD 中的潜在治疗价值。

**2.3.3 糖萼** 糖萼是位于血管 ECs 表面由糖蛋白和蛋白聚糖组成的凝胶状层,可作为 ECs 的力学感受器来感知血流机械力并传导,当它的蛋白聚糖簇受到力的作用发生形变会迅速触发 NO 的产生<sup>[37]</sup>。在 TAAD 等病理状况下,异常的血流动力学破坏糖萼结构,损害 ECs 的力传感能力,导致 NO 产生减少、内皮功能障碍和血管通透性增加,引发炎症和细胞骨架重建中断<sup>[38-39]</sup>。糖萼是血流动力学和 ECs 机械转导的关键调节者,其损伤与 ADD 疾病的发生发展密切相关<sup>[40-41]</sup>。

**2.3.4 小窝、小泡** 小窝是一种特殊的膜内陷,富含胆固醇、小窝蛋白和其他信号分子,是候选的机械应力传感器<sup>[42]</sup>。在剪切应力作用下,牛主动脉 ECs 的小窝蛋白 Caveolin-1 从高尔基体转移到细胞表面,增强了 ECs 的力敏感性<sup>[43]</sup>。在 Caveolin-1 内皮特异性敲除小鼠上,eNOS 活化受到抑制,导致血管舒张功能受损,进而影响血管的正常重塑过程<sup>[42]</sup>。小窝的进一步内陷形成内皮小泡,这些小泡也参与到机械力传感中<sup>[42]</sup>。在层流的剪切应力作

用下,内皮小泡中的内皮 eNOS 得以积累和激活,这有助于血管的稳定调节<sup>[44]</sup>。相对地,湍流则可能导致这些小泡解体,释放出分子,进而参与到血管的动态调节过程中<sup>[44]</sup>。此外,在血流扰动下,小泡与黏附分子相互作用,触发整合素的激活,这在力学信号传导的早期调节中起着关键作用<sup>[45]</sup>。总之,ECs 的膜结构是一个高度动态的系统,能够响应血流变化并参与力学信号传导。

### 3 总结与展望

主动脉中 ECs 对环境变化有高度动态反应,它不仅构成了抵御血流动力学的主要防线,而且通过多种离子通道、受体和膜结构动态响应血流机械应力的变化。这对维持血管的结构和功能稳态至关重要。ECs 力学感受器在 ADD 中起着重要作用,它们能够敏锐地感知血流动力学的微小变化,并将这些力学信号转化为生化信号,从而对血管的功能和结构产生深远影响。因此,本文概述了血流机械应力作用下 ECs 力学感受器在 ADD 中的作用,旨在为 ADD 的防治提供新的策略。

尽管 ECs 力学感受器在 ADD 中的研究取得了进展,但仍面临一些挑战。首先,ECs 的力学感受器在体内通常相互作用,协同调控血管功能。然而,现有研究多聚焦于体外实验,探讨单一机械力对单一力学感受器的作用,这限制了对 ECs 力学感受器在 ADD 发展过程中作用的深入理解。其次,对于力学感受器对血流机械应力的响应阈值和作用范围,以及它们如何在生理和病理状态下协调响应机械应力,目前尚缺乏精确的定量分析。最后,随着对 ECs 力学感受器认识的加深,如何将基础研究成果有效转化为临床应用,已成为一个迫切需要解决的问题。

随着对 ADD 的血流动力学及 ECs 感受器研究的深入,未来的研究方向包括但不限于:

(1) 多尺度生物力学研究。当前的研究还停留在细胞、组织、器官等水平,未来将更加关注不同尺度之间的相互作用。基于 ADD 的解剖结构、血流动力学特点及管腔生物力学特性,建立仿真血管模型进行深入研究,并辅助数据挖掘技术,整合不同尺度的数据,以全面理解 ECs 力学感受器在 ADD 发展过程中作用及机制。

(2) 多学科交叉研究。随着单分子磁镊技术、微流控模型及荧光成像等先进技术的发展,未来可以结合生物物理、分子生物学、生物工程和临床医学等学科的知识和技术,模拟复杂的血管网络和血流条件,实现更高时间精度的测量,为推进全面理解 ECs 力学感受器的响应阈值和力学响应范围提供更有力的技术支持。

(3) 靶向新药研发。基于力学感受器的功能和调控机制,筛选可能影响其活性的小分子化合物,并结合纳米载药系统或细胞疗法等靶向技术,加速转化过程,为临床靶向治疗提供高效的药物干预策略。这些研究方向将有助于更深入地理解 ADD 的病理机制,并为开发新的治疗策略提供科学依据。

利益冲突声明:无。

作者贡献声明:赵容负责研究构思与论文撰写;孙慧莹负责论文修改与绘图;李双双负责查阅文献与思路探讨;陆清声负责论文的整体指导与把关。

#### 参考文献:

- [ 1 ] HIRATZKA LF, BAKRIS GL, BECKMAN JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine[J]. *Circulation*, 2010, 121(13): e266-e369.
- [ 2 ] TZIMA E, IRANI-TEHRANI M, KIOSSES WB, et al. A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress[J]. *Nature*, 2005, 437(7057): 426-431.
- [ 3 ] LI Z, LUO T, WANG S, et al. Mechanical and histological characteristics of aortic dissection tissues [J]. *Acta Biomater*, 2022(146): 284-294.
- [ 4 ] CHIU JJ, CHIEN S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives[J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(1): 327-387.
- [ 5 ] HUMPHREY JD, SCHWARTZ MA, TELLIDES G, et al. Role of Mechanotransduction in vascular biology: Focus on thoracic aortic aneurysms and dissections [J]. *Circ Res*, 2015, 116(8): 1448-1461.
- [ 6 ] AL-NUAIMI DA, RÜTSCHKE D, ABUKAR A, et al. Hydrostatic pressure drives sprouting angiogenesis via adherens junction remodelling and YAP signalling [J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 940.
- [ 7 ] RAMELLA M, BERTOZZI G, FUSARO L, et al. Effect of cyclic stretch on vascular endothelial cells and abdominal aortic aneurysm (AAA): Role in the inflammatory response [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 287.
- [ 8 ] DAVIS MJ, EARLEY S, LI YS, et al. Vascular mechanotransduction[J]. *Physiol Rev*, 2023, 103(2): 1247-1421.
- [ 9 ] ZHUANG T, LIU J, CHEN X, et al. Cell-specific effects of GATA (GATA zinc finger transcription factor family)-6 in vascular smooth muscle and endothelial cells on vascular injury neointimal formation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(5): 888-901.
- [ 10 ] YAMASHIRO Y, YANAGISAWA H. The molecular mechanism of mechanotransduction in vascular homeostasis and disease [J]. *Clin Sci*, 2020, 134(17): 2399-2418.
- [ 11 ] ZHANG X, LENG S, LIU X, et al. Ion channel Piezo1 activation aggravates the endothelial dysfunction under a high glucose environment [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 150.
- [ 12 ] GE J, LI W, ZHAO Q, et al. Architecture of the mammalian mechanosensitive Piezo1 channel [J]. *Nature*, 2015, 527(7576): 64-69.
- [ 13 ] QIAN W, HADI T, SILVESTRO M, et al. Microskeletal stiffness promotes aortic aneurysm by sustaining pathological vascular smooth muscle cell mechanosensation via Piezo1 [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 512.
- [ 14 ] XIAO X, LIU H, WAN J, et al. Single-cell sequencing reveals the impact of endothelial cell PIEZO1 expression on thoracic aortic aneurysm [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2024(191): 63-75.
- [ 15 ] LI X, LI X, CHEN Y, et al. Correlation of vascular change with TRPV1, TRPV4, and TRPA1 in a rat model of inferior gluteal artery perforator flap [J]. *Wound Repair Regen*, 2022, 30(3): 365-375.
- [ 16 ] SHANNON AH, ELDER CT, LU G, et al. Pharmacologic inhibition of transient receptor channel vanilloid 4 attenuates abdominal aortic aneurysm formation [J]. *FASEB J*, 2020, 34(7): 9787-9801.
- [ 17 ] SWAIN SM, LIDDLE RA. Piezo1 acts upstream of TRPV4 to induce pathological changes in endothelial cells due to shear stress [J]. *J Biol Chem*, 2021(296): 100171.
- [ 18 ] FANCHER IS, AHN SJ, ADAMOS C, et al. Hypercholesterolemia-Induced loss of flow-induced vasodilation and lesion formation in apolipoprotein E-

- deficient mice critically depend on inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(5): e007430.
- [19] HU Y, CHEN M, WANG M, *et al*. Flow-mediated vasodilation through mechanosensitive G protein-coupled receptors in endothelial cells[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2022, 32(2): 61-70.
- [20] QU Z, CHEUK BLY, CHENG SK. Differential expression of sphingosine-1-phosphate receptors in abdominal aortic aneurysms [J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2012, doi: 10.1155/2012/643609.
- [21] PAN G, LIAO M, DAI Y, *et al*. Inhibition of sphingosine-1-phosphate receptor 2 prevents thoracic aortic dissection and rupture[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021(8): 748486.
- [22] LIU J, ZHAO C, XIAO X, *et al*. Endothelial discoidin domain receptor 1 senses flow to modulate YAP activation [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6457.
- [23] KE G, HANS C, AGARWAL G, *et al*. Mathematical model of atherosclerotic aneurysm[J]. *Math Biosci Eng*, 2021, 18(2): 1465-1484.
- [24] JUETTNER VV, KRUSE K, DAN A, *et al*. VE-PTP stabilizes VE-cadherin junctions and the endothelial barrier via a phosphatase-independent mechanism [J]. *J Cell Biol*, 2019, 218(5): 1725-1742.
- [25] SHIRAKURA K, BALUK P, NOTTEBAUM AF, *et al*. Shear stress control of vascular leaks and atheromas through Tie2 activation by VE-PTP sequestration [J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(4): e16128.
- [26] LIM XR, HARRAZ OF. Mechanosensing by vascular endothelium [J]. *Annu Rev Physiol*, 2024, 86(1): Annurev-physiol-042022-030946.
- [27] YANG X, XU C, YAO F, *et al*. Targeting endothelial tight junctions to predict and protect thoracic aortic aneurysm and dissection [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(14): 1248-1261.
- [28] SHEN M, HU M, FEDAK PWM, *et al*. Cell-specific functions of ADAM17 regulate the progression of thoracic aortic aneurysm[J]. *Circ Res*, 2018, 123(3): 372-388.
- [29] ANDO J, YAMAMOTO K. Hemodynamic forces, endothelial mechanotransduction, and vascular diseases [J]. *Magn Reson Med Sci*, 2022, 21(2): 258-266.
- [30] FORNASE G, CLEMENT M, GROVER E, *et al*. A CD31-derived peptide prevents angiotensin II-induced atherosclerosis progression and aneurysm formation[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(1): 30-37.
- [31] 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.
- [32] UESUGI K, OINUMA I, KATOH H, *et al*. Different requirement for Rnd GTPases of R-Ras GAP activity of Plexin-C1 and Plexin-D1 [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(11): 6743-6751.
- [33] SONG J, GAO S, XIE E, *et al*. Systematic review of the application of computational fluid dynamics for adult aortic diseases[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2023, 24(12): 355.
- [34] ENGEL J, KILINC O, WEISS E, *et al*. Interval changes in 4D flow-derived *in vivo* hemodynamics stratify aortic growth in type B aortic dissection patients[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2024; 101078.
- [35] TAMARGO IA, BAEK KI, KIM Y, *et al*. Flow-induced reprogramming of endothelial cells in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(11): 738-753.
- [36] WHEATON AK, AGARWAL M, JIA S, *et al*. Lung epithelial cell focal adhesion kinase signaling inhibits lung injury and fibrosis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 312(5): L722-L730.
- [37] ALPHONSUS CS, RODSETH RN. The endothelial glycocalyx: A review of the vascular barrier [J]. *Anaesthesia*, 2014, 69(7): 777-784.
- [38] RAI P, ROBINSON L, DAVIES HA, *et al*. Is there enough evidence to support the role of glycosaminoglycans and proteoglycans in thoracic aortic aneurysm and dissection? A systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9200.
- [39] MCDONALD KK, COOPER S, DANIELZAK L, *et al*. Glycocalyx degradation induces a proinflammatory phenotype and increased leukocyte adhesion in cultured endothelial cells under flow [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167576.
- [40] RABIA B, THANIGAIMANI S, GOLLEDGE J. The potential involvement of glycocalyx disruption in abdominal aortic aneurysm pathogenesis [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2024(70): 107629.
- [41] LIU J, KANG H, MA X, *et al*. Vascular cell glycocalyx-mediated vascular remodeling induced by hemodynamic environmental alteration[J]. *Hypertension*, 2018, 71(6): 1201-1209.
- [42] YU J, BERGAYA S, MURATA T, *et al*. Direct evidence for the role of caveolin-1 and caveolae in mechanotransduction and remodeling of blood vessels[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(5): 1284-1291.
- [43] BOYD N L, PARK H, YI H, *et al*. Chronic shear induces caveolae formation and alters ERK and Akt responses in endothelial cells [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(3): H1113-H1122.
- [44] YANG B, RIZZO V. Shear stress activates eNOS at the endothelial apical surface through  $\beta$ 1 containing integrins and caveolae[J]. *Cell Mol Bioeng*, 2013, 6(3): 346-354.
- [45] GRATTON JP, BERNATCHEZ P, SESSA WC. Caveolae and caveolins in the cardiovascular system[J]. *Circ Res*, 2004, 94(11): 1408-1417.