文章编号:2095 - 1116(2012)03 - 0217 - 06

·专家论坛·

血流剪切应力与动脉粥样硬化

危当恒[1],王贵学[2]

(1. 南华大学医学院心血管疾病研究所 动脉硬化学湖南省重点实验室,湖南 衡阳 421001;
2. 重庆大学生物工程学院力-发育生物学研究室 生物流变科学与技术教育部重点实验室)

王贵学教授

专家简介: 王贵学,男,生物医学工程博士,现任重庆大学教授、博士生导师、生物工程学院副院长、重庆大学生物医学工程一级国家重点学科、一级学科博士点、博士后流动站、"211 工程"重点学科、"985 工程"科技平台和生物流变科学与技术教育部重点实验室学术带头人。兼任国家生物产业基地公共实验中心(重庆)主任、重庆市血管植入物工程实验室主任、重庆大学现代生命科学实验中心(省级示范中心)和应用生物技术研究中心主任、重庆大学教学委员会委员;重庆市学位委员会第二届学科评议组成员、重庆市生物医学工程学会常务理事、中国动脉粥样硬化专业委员会副主任、中国介入医学工程分会常务理事、中国生物材料学会理事、国际动脉粥样硬化学会中国分会理事、《中国动脉硬化杂志》编委等职。长期从事血管生物力学及动脉粥样硬化的血流动力学成因、生物组织修复材料、细胞与分子生物工程技术等领域的研究。曾赴加拿大拉瓦尔大学和美国密苏里大学做高级访问研究。到目前为止,先后主持承担国家自然科学基金项目、国家支撑计划课题、国家转基因重大专项课题、国家高技术产业化重大专项、科技部国际科技合作重点项目等科研课题 20 多项;获省部级成果二等奖 2 项、自然科学三等奖 2 项;参编或主编出版教材、专著 8 部;作为第一发明人申请国家发明专利 17 件(已获授权 12 件);发表学术论文 180 多篇,被 SCI/EI 收录 80 篇次。

关键词: 剪切应力; 内皮细胞; 动脉粥样硬化

中图分类号:R541.4 **文献标识码:**A

动脉粥样硬化(atherosclerosis,As)斑块的形成是心血管疾病的共同病理学基础,其发生发展是一个多步骤、多因素、多因子参与的慢性炎症过程。研究发现,As 病变好发于动脉的弯曲、分叉及分支部位,如主动脉弓、颈动脉分支、冠状动脉、腹主动脉分支和股动脉分支等剪切应力异常的区域,表现为 As 发生部位的局灶性。研究表明,这一分布规律与动脉系统的血流动力学特点密切相关:在 As 病变好发区,由于血管几何形状的急剧改变,层流变为紊流,产生异常血流剪切应力(低剪切应力、振荡剪切应力等),激活多个信号通路,导致内皮细胞形态、结构、功能状态的改变,从而启动、调节 As 的发生、发展过程[1-4]。

1 血管内皮细胞对剪切应力的感受及传导

通常认为,血液在血管中流动,对血管产生显著的应力:血液流动产生的壁面剪切应力,脉动的血流与血压产生的周向应力和血压与周围组织产生的纵向张应力,其中剪切应力对血管内皮细胞形态、结构、功能的调节起主要作用[5-7]。剪切应力信号主要通过两个途径在内皮细胞传导:一方面,剪切应力引起细胞骨架内张力再分布,从而将力学信号传导至细胞内。张拉整体理论(tensegrity theory)认为,细胞通过细胞骨架将内部结构与细胞外基质偶联,细胞骨架通过激动蛋白肌球蛋白丝的滑动产生张力。当剪切应力作用于细胞表面时,引起张力的再分布,从而引起骨架的重排和细胞形态改变,导致剪切应力信号呈现一种非随机的方式传导[8];另一方

收稿日期:2012 - 04 - 20

基金项目:国家自然科学基金(30800449)、国家重大科学研究计划课题(2012CB945101)以及生物流变科学与技术教育部重点实验室(重庆大学)访问学者基金资助.

第一作者:危当恒,博士,副教授.

作者简介:王贵学,联系电话:023 - 65102507,E-mail: guixue_wang@126.com.

面,血管内皮细胞通过 G 蛋白藕联型受体、整合素、细胞外基质、细胞骨架系统、力敏感离子通道(主要为 Ca^{2+} 通道)、酪氨酸蛋白激酶系统、以及细胞表面蛋白聚糖等力学感受器途径(构型改变)感受血流剪切力变化,将力学信息传递至细胞内,引起内皮细胞基因表达谱以及形态、结构、功能的改变。

由于剪切应力和力学感受器的多样性,细胞如何将力学刺激转化为细胞反应的机制仍然不十分清楚。对力学敏感离子通道的研究表明,剪切应力可能通过三种途径活化血管内皮细胞离子通道,第一种途径为直接的物理作用:即离子通道在血流剪切应力作用下被"推开",其效应与剪切应力的大小正相关;第二种途径通过与细胞骨架之间的相互作用,改变细胞骨架的力学张力,从而活化与之偶联的离子通道;第三种途径通过影响细胞膜的流动性而影响离子通道的活化[9]。

进一步的研究表明,力学感受器可能以"分子开关"的方式起作用,一种开关模式就是剪切应力通过干扰蛋白复合物间的结合,暴露出结合位点,供其它信号分子结合,从而起到"分子开关"的作用。另一种开关模式就是通过限制蛋白质在细胞膜上的移动,从而达到"分子开关"的效果,从而将剪切应力信号转入细胞内,引起细胞应答。如剪切应力通过影响血管内皮细胞生长因子受体 2(vascular endothelial cell growth factor 2, VEGFR2)的构相以及促进酪氨酸激酶(如 Src)的结合而活化,也可能通过影响其单体在细胞膜上的空间分布使 VEGFR2 二聚化而活化[10]。

2 剪切应力对内皮细胞基因表达的调节

研究显示血流剪切应力通过调控内皮细胞的基因表达从而影响血管内皮的结构与功能,继而影响 As 病变的发生发展。Ohura 等[11]对剪切应力作用下内皮细胞基因表达谱的研究表明,大约有 3% 的基因表达发生改变,也就是说大约有 600 个基因为剪切应力应答基因。研究表明,在层流剪切应力环境下,CD59、SOD、HO-1、NQO1、MKP-1、eNOS、PGI2、GSH、KLF-2 等抗 As 相关基因表达明显上调。其中 KLF-2 是 MAPK ERK5 的下游分子,抑制转录因子 NF-κB 以及 AP-1 的转录活性,对抗 As 相关基因的表达以及维持血管内皮细胞表型稳定性起着非常重要的作用。振荡剪切应力条件下,NF-κB、Egr-1、Sp-1、C-fos, C-Jun、ICAM-1 以及 E-selectin、MCP-1、MMP-9、TF、ET-1、CaMKII、BMP-4、noggin、matrix Gla protein、gp91phox、Nox-4、SphK1, PAK、cathepsin K、Shc、PDGF-DD、HuR、NADH 氧化酶表达明显增加。最终表现为生理层流剪切应力促进抗 As 基因的表达和抗凝血基因的活化,从而抗炎、抗凝、抗氧化、抗凋亡。而低剪切应力以及振荡剪切应力则上调促 As 和血栓形成(促炎、促凝、促氧化和促凋亡)基因的表达,促进内皮细胞增殖,促使平滑肌细胞由收缩型向合成型转变。

近年来,表观遗传机制在慢性炎症性疾病中的作用引起了学者们的强烈兴趣,Johnstone 等[12]认为表观遗传修饰是链接应激与慢性疾病(如 As)的桥梁。新近的研究表明,DNA 甲基化修饰、组蛋白乙酰化以及染色体重塑等表观遗传机制在剪切应力诱导的内皮细胞基因表达中起着非常重要的调节作用。Illi 等[13]证实剪切应力调节组蛋白 H3 磷酸化以及乙酰化修饰,影响下游信号通路 PI3K、ERK、p38、PKA、MAPK/ERK 以及原癌基因 c-fos 的表达。进一步的研究表明,剪切应力特性影响着表观遗传修饰方式,振荡剪切应力(0.5 ± 4 dynes/cm^2)上调 I 型组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDAC-1/2/3)和 II 型组蛋白去乙酰化酶(HDAC-5/7)的表达及入核。高表达的 HDAC-1/2/3 促进 Nrf2 去乙酰化,而高表达的 HDAC-3/5/7 促进单核细胞增强因子(myocyte enhancer factor-2)去乙酰化,从而下调抗氧化基因 NADPH 醌类氧化还原酶 1 以及 KLF2 的表达。脉冲剪切应力(12 ± 4 dynes/cm^2)一方面诱导 HDAC-5/7 出核,此外还通过 HDAC-1/2/3 的作用上调细胞周期蛋白 1 的表达,下调 $p21^{CIP1}$ 的表达,促进内皮细胞增殖。而层流剪切应力(24 dyn/cm^2)则诱导 HDAC5 出核[14]。目前对这方面的研究还处于初步阶段,文献较少,但是一个值得高度关注的领域。

MicroRNA(miRNA)是一类内源性的、高度保守的非编码小 RNA,在翻译水平负调节目的基因的表达。近期研究表明 miRNA 亦参与了剪切应力对血管内皮细胞基因表达的调控。资料显示振荡剪切应力下 miR-663 高表达,并且过表达 miR-663 上调层流剪切应力条件下单核细胞的粘附,表明振荡剪切应力上调表达 miR-663 在介导单核细胞粘附中起着非常重要的作用[15]。此外,有研究表明振荡剪切应力诱导 miR-21 高表达,从而抑制过氧化物酶体增殖

物激活受体 α(peroxisome proliferator-activated receptor-α,PPARα)翻译,促进血管内皮细胞粘附分子 1(vascular cell adhesion molecule 1,VCAM-1)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1,MCP-1)的表达并促进单核细胞与内皮细胞的粘附[16]。层流剪切应力上调 miR-19a 的表达,从而抑制 cyclin D1 的表达,使细胞周期停滞在 G1/S 期[17]。此外,层流剪切应力下调 miR-92a 的表达,从而促进 KLF2 的表达以及 KLF2 介导的 eNOS 以及血栓素 mRNA 以及蛋白的表达[18]。最近亦有文献报道 miRNA-19a 以及 miRNA-23b 等 miRNA 在剪切应力诱导的基因表达中起调节作用,随着研究的深入,更多剪切应力相关 miRNA 将被发现,其作用机制也将进一步得到阐明,将有助于更深入地探讨剪切应力调节内皮细胞基因表达的作用机制。

可以看出剪切应力在多个水平选择性地调节效应基因的表达,如通过 DNA 的甲基化修饰、组蛋白乙酰化以及染色体重塑,从 DNA 水平进行调节;通过调节转录因子如 AP-1,NF-κB,Sp-1,GATA6,Egr-1,KLF2 与效应基因的启动子(剪切应力反应原件)结合,从转录水平进行调节;通过调节效应基因 mRNA 的稳定性(如 eNOS,COX-2,GM-CSF,uPA)从转录后水平进行调节;通过调节 miRNA(如 miR-663,miR-92a 及 miRNA-23b 等)的表达从翻译水平进行调节,从而对局部的力学环境作出应答,调节着血管内皮细胞的功能及状态。特别值得关注的是,由于表观遗传不影响基因序列,DNA 甲基化等表观遗传学改变可以逆转,因此深入探讨剪切应力条件下对血管内皮细胞基因表达的表观遗传机制将可能为 As 的防治提供新的分子靶标。

3 剪切应力对血管内皮细胞表型的调节

研究发现,在局部狭窄的上游(5 倍血管直径处,层流剪切应力区),细胞伸长,并且长轴排列方向与血流方向一致,呈抗 As 表型;在局部狭窄的下段(流动分离以及低剪切应力区域),内皮细胞大部分为圆形,呈致 As 表型;在局部狭窄的下游 5 倍血管直径处(层流剪切应力),内皮细胞恢复抗 As 表型[19],提示在剪切应力环境下,内皮细胞不仅能感知局部血流流场特征并能作出适应性反应。

对剪切应力调节血管内皮细胞表型适应性改变分子机制的研究表明,细胞连接处 VE-cahherin/VEGFR2/PECAM-1 复合物是内皮细胞流动依赖性重排以及炎症活化必需的力学传感器。该复合体被层流剪切应力激活化后,引起 PI3K 的活化以及整合素从低结合活性转变为高结合活性,整合素结合于内皮细胞基质,导致小 GTP 酶如 Rac、Rho 以及 Cdc42 的活化,介导血管内皮细胞的适应性重排,从而重新分配和降低局部的机械性负荷,减少应力集中,降低损伤[20]。整合素 αvβ3 在内皮细胞表型调节中亦起着非常重要的作用,血流剪切力诱导 αvβ3 与接头分子(adaptor)Shc 结合,进而通过 Shc-Grb2-Sos 激活 Ras 蛋白,上调 ERK 和 JNK 的活性,引起细胞结构的重新排列,促进剪切应力下内皮细胞的表型改变,JNK2 siRNA 明显抑制层流剪切应力条件下内皮细胞沿流动方向的拉伸[21]。此外,剪切应力信号通过亦整合素/caveolin-1 复合体短时调节 SFK/p190RhoGAP/RhoA 轴,使 p190RhoGAP 酪氨酸磷酸化,促使 RhoA 与 GTP 结合,激活和聚合 Rho 蛋白,诱导肌动蛋白和肌球蛋白生成,调节内皮细胞表型的变化[22],这些结果提示剪切应力对血管内皮细胞表型的调节可能通过多个信号途径起作用。

4 剪切应力与 As 斑块的形成和发展

4.1 剪切应力与 As 斑块的形成

研究表明,在低剪切应力区域形成“脂质浓度极化”现象[23],即血液与血管壁界面处脂质浓度远高于其本体浓度。由于该区域血液的轴向流速极低,聚集在血管内壁表面的脂质移动非常缓慢,导致这些脂蛋白粒子与血管壁的接触机会增加,相互作用时间延长。此外,低切应力促使血管内皮细胞有丝分裂和凋亡增加,细胞间隙增大。这两方面的协同作用促进脂蛋白向内皮下渗透和沉积,上调趋化因子等促 As 细胞因子的表达[24],从而诱导 As 病变的形成和发展。

4.2 剪切应力与斑块稳定性

研究发现,导致急性心血管事件的主要原因是 As 易损斑块的破裂及由此所导致的血栓形成。研究表明,典型的易损斑块具有以下特点:大的脂核,薄的纤维帽,胶原含量减少,平滑肌细胞密度降低,巨噬细胞和 T 细胞密度和活性增加,基质金属蛋白酶 2,9 以及组织蛋白酶 K,L 和 S 活性增加以及斑块内大量血管新生[25]。故如何识别和稳定易损斑块,在斑块破裂之前即进行早识别、早治疗已成为重

大挑战。

研究认为,剪切应力不仅对斑块的形成、发展起重要作用,而且对斑块的不稳定性表型起重要的调节作用[26]。有学者认为,低剪切应力与不稳定性斑块密切相关[27-29]:低剪切应力一方面上调内皮细胞粘附分子以及趋化因子的表达,促进炎症细胞聚集[30];另一方面,低剪切应力上调内皮细胞以及平滑肌细胞基质金属蛋白酶(matrix metallopeptidase, MMP)以及组织蛋白酶的表达和活化[31],降解细胞外基质,最终导致易破斑块的形成;此外,低剪切应力亦通过下调 Rho-GDIα 诱导血管平滑肌细胞的凋亡,并且间接促进炎性细胞的凋亡,增加坏死核心的大小,从而促使斑块不稳定。大鼠颈总动脉异常剪切应力模型证实,低剪切应力以及振荡剪切应力均诱导 As 病变形成,而其中低剪切应力诱导的斑块内 VCAM-1、细胞间粘附分子(Intercellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1)、白介素 6(Interleukin 6, IL-6)以及趋化因子 fraktalkine 的表达水平明显增加,呈易破性斑块特性,而振荡剪切应力则诱导稳定斑块形成[32]。对猪冠状动脉的研究表明,低剪切应力上调血管内皮细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-12、组织蛋白酶(cathepsin, CAT)K 以及 CATS 的 mRNA 的表达,诱导内弹力板断裂以及炎性细胞聚积,形成具有薄纤维帽的易破性斑块[33]。采用楔形颈总动脉套管放置术的研究表明,低剪切力区域较震荡剪切力区域形成较大斑块,所含脂质较多,胶原成分较少,高剪切力区域则无明显斑块生成[34]。然而,通过建立狭窄度约为 40% 的兔左颈动脉狭窄模型,结果显示:狭窄血管近心端为高切应力区域,而远心端为低切应力区域;进一步研究发现狭窄血管近心端高切应力促进易损斑块形成,但是内皮正常;其中血管新生是引起 As 易损斑块发生在狭窄上游高切应力区域的重要因素,分化抑制因子(inhibitor of differentiation 1, Id1)-p53 信号通路通过调控整合素 β1 和细胞骨架进而调控血管新生[35-37]。总之,究竟是低剪切应力还是高剪切应力诱发易破性斑块形成还没有定论,剪切应力与斑块稳定性的之间的确切关系还需更多的动物实验结果以及临床资料来证明。

4.3 剪切应力与 As 斑块破裂

斑块破裂主要发生在血管狭窄部位的上游区域,Dirksen 等对尸解的 33 个颈动脉斑块的研究表明,下游区斑块含有较多的平滑肌细胞,上游区斑块有较多的巨噬细胞,9 个破裂的斑块 6 个发生在上游区[38]。通过计算机三维重建与计算机模拟分析,发现血管狭窄部位近心端是高剪切应力区域。斑块形成引起的狭窄血管近心端的高切应力一方面通过促进斑块内血管新生引起易损斑块的形成,其中 Id1-p53 信号通路是切应力调控血管新生的重要信号通路[39-40]。另一方面,高切应力上调丝氨酸蛋白酶的表达和活化,从而导致细胞外蛋白聚糖基质的降解,从而使斑块趋向于不稳定[41]。此外,长时间高应力作用会削弱斑块机械强度致使纤维帽损伤,诱导内皮表达单核细胞趋化蛋白-1,促进单核细胞粘附和浸润,最终导致斑块的不稳定。Cicha I 等对 80 例人 As 斑块的研究表明,发生破裂的斑块中新生血管以及斑块内出血明显增加,并且蛋白水解酶,肥大细胞类糜酶、组织蛋白酶 L 以及前凋亡蛋白 Bax 的表达量明显升高[42]。对破裂斑块与稳定斑块的几何形状的比较表明,由于易破性斑块具有明显的经向不对称性以及大的脂质核心,这种几何形状导致斑块肩部的上游与下游间的剪切应力以及压力降增加,从而使斑块易于破裂[43]。

由于剪切应力与斑块稳定性密切相关,因此有学者提出通过改变局部力学环境来改变斑块的特性,从而稳定斑块、减少临床事件。研究表明,增强型体外反搏(Enhanced external counterpulsation, EECP)通过驱动血液形成双脉冲提高脉动剪切应力,长期 EECP 能抑制高脂血症诱导的冠状动脉内膜增生和负性血管重塑,延缓 As 的发展[44]。此外,有学者试图应用药物来改变斑块局部剪切力,动物实验发现美托洛尔可通过改变斑块局部剪切力从而调节脂质以及炎症反应,稳定斑块[45],但其长期效应以及作用机制还有待于进一步探讨。

5 小 结

经过多年的研究,对于剪切应力调控 As 的发生发展过程有了比较深入的认识,但依然存在诸多待解决的问题:机体内的细胞时刻处于大量信号的“轰炸”之下,细胞是如何处理如此纷繁复杂的信号转导通路,保证特异的信号转导通路并作出适当的反应?是否存在剪切应力特异性的受体?剪切应力如何决定 miRNA 表达的特异性以及时序性?局部流场特性是否决定 As 斑块的特性(稳定斑块 or 易破斑块)?剪切应力能否作为易破性斑块的独立预测指标?通过改变局部流场特性是否可以作为一种

新的治疗策略？同时，由于血管内皮细胞在体内条件下受到多种因素的共同作用，因此多种因素的协同作用（如力学刺激、化学刺激的协同作用）对血管内皮细胞的作用以及 As 病变发生发展的影响将是以后研究的重要方向。

参考文献：

[1] Warboys CM, Amini N, De Luca A, et al. The role of blood flow in determining the sites of atherosclerotic plaques[J]. F1000 Med Rep, 2011, 3: 5.

[2] Woo KV, Qu X, Babaev VR, et al. Tie1 attenuation reduces murine atherosclerosis in a dose-dependent and shear stress-specific manner[J]. J Clin Invest, 2011, 121(4): 1624-1635.

[3] Ravensbergen J, Ravensbergen JW, Krijger JK, et al. Localizing role of hemodynamics in atherosclerosis in several human vertebrobasilar junction geometries[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998, 18(5): 708-716.

[4] 杨永宗. 动脉粥样硬化性心血管病基础与临床[M]. 北京：科学出版社，2009. 537-551.

[5] Chiu JJ, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives[J]. Physiol Rev, 2011, 91(1): 327-87

[6] 王贵学，邓小燕，唐朝君. 血流动力学与动脉粥样硬化[J]. 力学与实践，2003，2(6)：15-20.

[7] 韩海潮，姜宗来. 纵向应力下的血管重建[J]. 医用生物力学，2012，27(1)：7-12.

[8] Stamenović D, Mijailovich SM, Tolić-NØrrelykke IM, et al. Experimental tests of the cellular tensegrity hypothesis[J]. Biorheology, 2003, 40(1-3): 221-225.

[9] Butler PJ, Norwich G, Weinbaum S, et al. Shear stress induces a time- and position-dependent increase in endothelial cell membrane fluidity[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2001, 280(4): C962-C969.

[10] Yamamoto K, Ando J. New molecular mechanisms for cardiovascular disease: blood flow sensing mechanism in vascular endothelial cells[J]. J Pharmacol Sci, 2011, 116(4): 323-331.

[11] Ohura N, Yamamoto K, Ichioka S, et al. Global analysis of shear stress-responsive genes in vascular endothelial cells[J]. J Atheroscler Thromb, 2003, 10(5): 304-313.

[12] Johnstone SE, Baylin SB. Stress and the epigenetic landscape: a link to the pathobiology of human diseases[J]. Nat Rev Genet, 2010, 11(11): 806-812.

[13] Illi B, Nanni A, Scopece A, et al. Shear stress-mediated chromatin remodeling provides molecular basis for flow-dependent regulation of gene expression[J]. Circ Res, 2003, 93(2): 155-161.

[14] Lee DY, Lee CI, Lin TE, et al. Role of histone deacetylases in transcription factor regulation and cell cycle modulation in endothelial cells in response to disturbed flow[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(6): 1967-1972.

[15] Ni CW, Qiu H, Jo H. MicroRNA-663 upregulated by oscillatory shear stress plays a role in inflammatory response of endothelial cells[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 300(5): H1762-1769.

[16] Zhou J, Wang KC, Wu W, et al. MicroRNA-21 targets peroxisome proliferators-activated receptor-alpha in an autoregulatory loop to modulate flow-induced endothelial inflammation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(25): 10355-10360.

[17] Wang KC, Garmire LX, Young A, et al. Role of microRNA-23b in flow-regulation of Rb phosphorylation and endothelial cell growth[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(7): 3234-3239.

[18] Wu W, Xiao H, Laguna-Fernandez A, et al. Flow-Dependent Regulation of Kruppel-Like Factor 2 Is Mediated by MicroRNA-92a[J]. Circulation, 2011, 124(5): 633-641.

[19] Hutchison KJ. Endothelial cell morphology around graded stenoses of the dog common carotid artery[J]. Blood Vessels, 1991, 28(5): 396-406.

[20] 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.

[21] Hahn C, Wang C, Orr AW, et al. JNK2 promotes endothelial cell alignment under flow[J]. PLoS One, 2011, 6(8): e24338.

[22] Yang Bh, Radel C, Hughes D, et al. p190RhoGAP links the β1 integrin/caveolin-1 mechano-signaling complex to RhoA and actin remodeling[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(2): 376-383.

[23] 危当恒，王贵学，唐朝君，等. 狭窄血管远心端低密度脂蛋白浓度极化促进动脉粥样硬化形成[J]. 生理学报，2007，59(6)：831-839.

[24] Wei DH, Wang GX, Tang CJ, et al. Stromal derived factor-1 expression is up-regulated in atherosclerosis lesions induced by low density lipoprotein concentration polarization[J]. Ann Biomed Eng, 2012, 40(5): 1018-1027.

[25] 邱菊辉，王贵学，雷道希. 血流动力学与动脉粥样硬化斑块的稳定性及其机制[J]. 中国动脉硬化杂志，

2009,17(6):495-497.

[26] Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU, et al. Prediction of the localization of high risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress: an intravascular ultrasound and histopathology natural history study[J]. Circulation, 2008, 117(8):993-1002.

[27] 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, 19(8):594-600.

[28] Giannoglou GD, Soulis JV, Farmakis TM, et al. Haemodynamic factors and the important role of local low static pressure in coronary wall thickening[J]. Int J Cardiol, 2002, 86(1):27-40.

[29] Soulis JV, Giannoglou GD, Chatzizisis YS, et al. Spatial and phasic oscillation of non-Newtonian wall shear stress in human left coronary artery bifurcation: an insight to atherogenesis[J]. Coron Artery Dis, 2006, 17(4), 351-358.

[30] 吴孟津, 危当恒, 王贵学, 等. 低剪切应力促进基质细胞衍生因子 1 在动脉粥样硬化斑块中表达[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(12):1028-1030.

[31] 危当恒, 夏　敏, 贾小英, 等. 组织蛋白酶 L 在动脉粥样硬化病变中的表达以及对巨噬细胞脂质蓄积的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19 (12):963-968.

[32] Cheng C, Tempel D, Van Haperen R, et al. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress[J]. Circulation, 2006, 113(23):2744-2753.

[33] Chatzizisis YS, Baker AB, Sukhova GK, et al. Augmented expression and activity of extracellular matrix-degrading enzymes in regions of low endothelial shear stress colocalize with coronary atheromata with thin fibrous caps in pigs[J]. Circulation, 2011, 123(6):621-630.

[34] 孙　涛, 王　颖, 马志勇, 等. 兔颈总动脉不同形式剪切力及动脉粥样硬化模型的构建[J]. 山东大学学报(医学版), 2011, 49(2):62-66.

[35] 邱菊辉. Id1 调控血管新生参与动脉粥样硬化易损斑块形成及其机制[D]. 重庆: 重庆大学, 2011. 11.

[36] Qiu JH, Wang GX, Peng Q, et al. Id1 induces tubulogenesis by regulating endothelial cell adhesion and cytoskeletal organization through beta1-integrin and Rho-kinase signaling[J]. Int J Mol Med, 2011, 28(4): 543-548.

[37] Qiu JH, Wang GX, Zheng YM, et al. Coordination of Id1 and p53 Activation by Oxidised LDL Regulates Endothelial Cell Proliferation and Migration[J]. Ann Biomed Eng, 2011, 39(12): 2869-2878.

[38] Dirksen MT, Van der Wal AC, Van den Berg FM, et al. Distribution of inflammatory cells in atherosclerotic plaques relates to the direction of flow[J]. Circulation, 1998, 98(19):2000-2003.

[39] Wang G, Qiu J, Hu J, et al. Id1: a novel therapeutic target for patients with atherosclerotic plaque rupture[J]. Med Hypotheses, 2011, 76(5):627-628.

[40] Qiu JH, Wang GX, Hu JJ, et al. Id1-induced inhibition of p53 facilitates endothelial cell migration and tube formation by regulating the expression of beta1-integrin [J]. Mol Cell Biochem, 2011, 357(1-2):125-133.

[41] Segers D, Helderman F, Cheng C, et al. Gelatinolytic activity in atherosclerotic plaques is highly localized and is associated with both macrophages and smooth muscle cells in vivo[J]. Circulation, 2007, 115(5):609-616.

[42] Cicha I, Wörner A, Urschel K, et al. Carotid plaque vulnerability: a positive feedback between hemodynamic and biochemical mechanisms[J]. Stroke, 2011, 42(12):3502-3510.

[43] Fagerberg B, Ryndel M, Kjelldahl J, et al. Differences in lesion severity and cellular composition between in vivo assessed upstream and downstream sides of human symptomatic carotid atherosclerotic plaques[J]. Vasc Res, 2010, 47(3):221-230.

[44] 何小洪, 伍贵富, 张　焰, 等. 体外反搏对减轻高脂饲养猪产生动脉粥样硬化的实验研究[J]. 热带医学杂志, 2007, 7(10):959-961.

[45] Liang C, Xiaonan L, Xiaojun C, et al. Effect of metoprolol on vulnerable plaque in rabbits by changing shear stress around plaque and reducing inflammation[J]. Eur J Pharmacol, 2009, 613(1-3):79-85.