

文章编号: 1004-7220(2024)01-0009-08

血管力学生物学 2023 年度研究进展

邹敏文, 韩悦

(上海交通大学 生命科学技术学院, 力学生物学研究所, 上海 200240)

摘要: 心血管系统是一个以心脏为中心、血管为网络的力学系统, 力学因素在调控心血管系统生理状态或病理进程中起到直接且关键的作用。冠心病、高血压和脑卒中等多种心血管疾病都有着相似的病理学基础, 即由于血管功能失衡及损伤修复异常引起的血管重建。因此, 研究力学因素如何产生生物学效应而导致血管重建, 阐明心血管力学信号转导通路和力学调控途径, 对于深入了解心血管活动和疾病发生的本质及其防治有重要意义。本文以力学刺激(环境)因素和关键力学响应分子为线索, 总结 2023 年度血管力学生物学的最新研究进展。研究结果为进一步探讨力学因素在心血管疾病发病机制中的作用, 寻找心血管疾病诊断的标志物和潜在靶标等提供了新思路。

关键词: 心血管疾病; 力学生物学; 剪切应力; 周期性张应变; 细胞外基质

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2024.01.002

Research Progress on Vascular Mechanobiology in 2023

ZOU Minwen, HAN Yue

(Institute of Mechanobiology and Medical Engineering, School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

Abstract: The cardiovascular system is a mechanical system with the heart as the center and blood vessels as the network. Mechanical forces play a direct and key role in regulating the physiological state and pathological process of the cardiovascular system. Cardiovascular diseases such as coronary heart disease, hypertension and stroke have similar pathological basis, that is, vascular remodeling caused by vascular dysfunction and abnormal damage. Therefore, investigating how mechanical forces produce biological effects that lead to vascular remodeling, and elucidating cardiovascular mechanical signal transduction pathways and mechanical regulation pathways are of great research significance for in-depth understanding of the nature of cardiovascular disease occurrence. In this review, different mechanical forces and key mechanical response molecules are used as clues, and the latest research progress of vascular mechanobiology in 2023 is summarized. These results provide new ideas for further exploring the role of mechanical factors in the pathogenesis of cardiovascular diseases, and providing markers and potential targets for early diagnosis of the disease.

Key words: cardiovascular disease; mechanobiology; shear stress; cyclic stretch; extracellular matrix

心血管疾病是危害人类生命健康最严重的疾病之一。《中国心血管健康与疾病报告 2020》显示,

我国心血管疾病现有患病人数为 3.3 亿, 年死亡人数超过 400 万例。心血管病治疗的巨额费用已成为

收稿日期: 2024-01-20; 修回日期: 2024-01-22

基金项目: 国家自然科学基金项目(12072197), 国家重点研发计划项目(2021YFA1000203)

通信作者: 韩悦, 副研究员, E-mail: hanyue625@sjtu.edu.cn

家庭、社会和国家的沉重负担。因此,深入探讨心血管疾病发生、发展的机制及其防治是“面向人民生命健康”的国家重大需求问题。心血管系统是以心为动力泵、血管为网络的力学系统,力学因素在调控心血管系统生理状态或病理进程中起到至关重要的作用。血管壁细胞会受到多种形式的力学刺激(环境)因素,如剪切应力(shear stress)、周期性张应力(变)(circumferential stress)、正压力(normal stress)等外源性应力以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)硬度等内源性应力。血管细胞通过感知不同的力学刺激,并将其转化为生化信号进而激活胞内一系列的应答反应。力学因素的改变或病理条件下产生的应力与疾病的发生发展密切相关,揭示心血管疾病发生与发展的机制,寻找力学因素调控的心血管疾病防治潜在的新靶点和策略有着非常重要的意义^[1-2]。本文以血管力学刺激(环境)因素和关键力学响应分子为线索,介绍2023年度的血管力学生物学领域的最新研究进展。

1 血管力学刺激(环境)因素

1.1 剪切应力

大量研究表明,动脉直部的血流是剪切方向一致、剪切速率高的层流,该血流区域具有抗动脉粥样硬化的特性。相反,动脉的分叉和弯曲处的血流呈剪切方向往复且速率低的扰动流,该紊乱血流区域更容易促进动脉粥样硬化的发生。不同流动模式的剪切应力会对ECs产生不同的力学信号,其中涉及不同的调控机制^[3]。

Cheng等^[4]通过单细胞分析揭示SOX4作为内皮功能障碍过程中的一种新型表型调节因子,进而加剧动脉粥样硬化的发生,其中高脂血症相关细胞因子和紊乱血流均是SOX4的内源性诱导因子。Canham等^[5]研究发现,EVA1A是一种新型血流敏感基因,它通过调节血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)自噬和炎症激活介导了促动脉粥样硬化的紊流对心血管细胞功能障碍的影响。Shih等^[6]通过大规模磷酸化蛋白质组学分析,发现了一种新型动脉粥样硬化相关磷酸化蛋白Vinculin,它在Ser721位点(VCL^{S721P})的磷酸化是由扰动流诱导(见图1)。Tang等^[7]研究发现,扰动血流诱导的CCRL2通过CCRL2-chemerin- β 2整合素轴诱导动脉粥样硬

化斑块的形成,为动脉粥样硬化的预防或治疗干预提供了潜在靶点。Jiang等^[8]研究表明,ECs的PHACTR1是一种新型PPAR γ 核心抑制因子,可在血流紊乱区域促进动脉粥样硬化,这使得PHACTR1是治疗动脉粥样硬化的潜在靶点之一。Anisimov等^[9]研究显示,在动脉ECs中缺失Tie2或同时缺失Tie2和Tie1会增加Foxo1的核定位、内皮黏附分子的表达和免疫细胞的聚集,从而促进动脉粥样硬化的发生,表明Tie2受体是一类保护动脉粥样硬化的主要内皮血管生成素受体。Shirakura等^[10]研究认为,暴露在高剪切应力下会导致VE-PTP的极化和内吞,同时细胞连接处的Tie2也会被激活,使得大分子通透性更低,进而确定了VE-PTP是抑制动脉粥样硬化的新靶点之一。

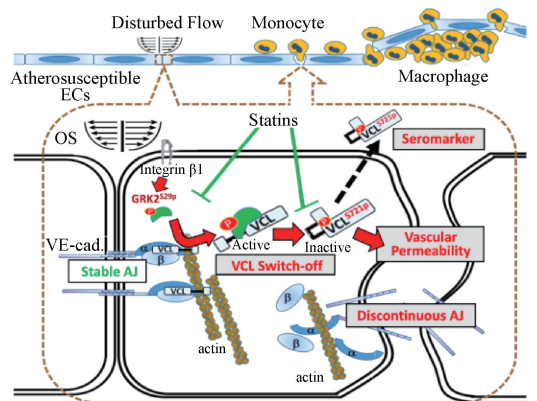


图1 扰动流诱导ECs的VCL^{S721P}促进动脉粥样硬化发生的机制^[6]
Fig. 1 Mechanism of disordered flow inducing VCL^{S721P} to promote atherosclerosis in ECs^[6]

Tauchi等^[11]研究发现,JNK1/2通过促动脉粥样硬化的剪切应力介导ECs的Cx43力学转导,Cx43在人颈动脉斑块中的巨噬细胞和ECs中表达,并且Cx43⁺细胞数量与斑块易感性相关。Hartman等^[12]利用近红外光谱技术血管内超声(near-infrared spectroscopy-intra vascular ultrasound, NIRS-IVUS)和光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)技术在超过1年的随访中发现,暴露于低剪切应力以及脂质丰富的区域往往容易有斑块生长。而Hakim等^[13]研究发现,斑块侵蚀与ECs受到的剪切应力、梯度以及斑块形貌密切相关。针对动脉粥样硬化的治疗,Zhao等^[14]通过小鼠颈动脉部分结扎模型证明,盘形的纳米颗粒比球形纳

米颗粒在血流紊乱区域具有更好的靶向性和更高的聚集性,该发现为改善动脉粥样硬化的治疗提供了有效策略之一。另外,Zhao 等^[15]研究表明,ECs 的甲基转移酶 DNMT1 通过抑制 ALDH2、ALDH3A1 和 ALDH6A1 的表达来介导血流动力学调节的内皮间质转化,而补充肌肽等可能在预防和治疗动脉粥样硬化方面有很大的潜力。

关于 ECs 对剪切应力的感知,Walther 等^[16]使用原子力显微镜和数学建模发现,控制剪切力传递的关键参数不是亚细胞区室的单独力学参数,而是它们之间的刚度比(见图 2)。Yamamoto 等^[17]研究认为,ECs 通过改变其细胞膜和线粒体膜的脂质顺序,进而差异性地感知层流和紊流,层流条件下 ATP 产生增加,紊流条件下 H₂O₂ 释放增加。在剪切应力对 ECs 活化和血管生成的影响方面,Bosseboeuf 等^[18]研究发现,Neuropilin-1 与 VE-cadherin 和 TGFBR2 相互作用,稳定黏着连接,阻止血液流动情况下 ECs 活化,该结果揭示了 Neuropilin-1 在 ECs 中的减少可能会通过调节黏着连接信号、促进 TGF-β 信号和炎症反应而导致血管疾病。Kim 等^[19]研究发现,Sox17 介导的 ECs 基因表达和表型变化,在生物力学刺激情况下被高度调节,表明 Sox17 在调节动脉血流动力学下的动脉 ECs 适应性以及血管发生和血管生成期间的尖端细胞行为中起重要作用。Fujimoto 等^[20]通过计算流体力学求解器(COMSOL)模拟揭示了在剪切应力相对较低(50~150 mPa)的位置血管更容易生成。

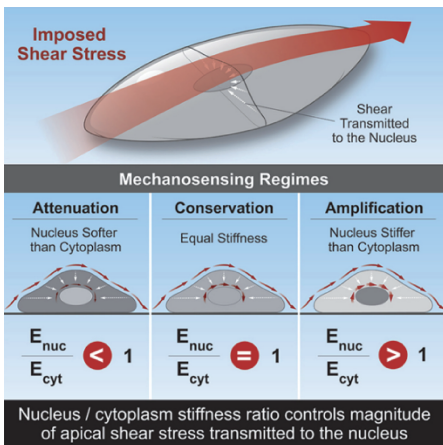


图 2 核/细胞质刚度比控制传递到核的剪切应力大小^[16]

Fig. 2 Nucleus/cytoplasm stiffness ratio controls magnitude of apical shear stress transmitted to the nucleus^[16]

1.2 周期性张应变

脉动的血流导致血管壁受到周期性张应力(变)。正常生理条件下,动脉血管壁受到的周期性张应变或循环拉伸幅度为 5%~10%,对于维持血管动态生理平衡至关重要。而在高血压等病理条件下,动脉血管壁受到的周期性张应变幅度能达到 15%左右。

Chu 等^[21]开发一种模拟人体动脉血管微流体系统的装置,该装置结合了流体剪切应力和周期性张应变,观察到这些力学刺激使得 ECs 细胞骨架排列方向与液体流动方向一致。Neutel 等^[22]研究发现,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)是主动脉黏弹性的重要调节器,而循环拉伸是主动脉黏弹性的调节因素,循环拉伸幅度和频率条件的改变,如锻炼或者高血压,会引起主动脉黏弹性的改变。Han 等^[23]研究表明,生理性张应变促使内皮祖细胞代谢重编程,通过上调 Acs11 的水平增加 ATP 的产生,进一步促进其黏附及体内再内皮化的能力,最终改善了血管修复并抑制了血管狭窄(见图 3)。Figueroa 等^[24]研究发现,SGK-1 在主动脉 VSMCs 的力学激活可以促进炎症信号的释放和巨噬细胞的聚集,故该激酶可作为高血压血管病变的潜在药物治疗靶点。Zhang 等^[25]研究显示,主动脉压力诱导 VSMCs 的表观遗传程序,促进维持主动脉稳态的适应性反应,其中 YAP 通过感知力学信号和诱导适应性基因表达,在这种适应性反应中发挥核心作用。Wang 等^[26]研究表明,Escin 通过抑制力学拉伸和化学诱导血管 ECs 的 Piezo1 激活来改善炎症状况。Ferrari 等^[27]研究了 ECM 刚度对新生血管生成的影响,以及循环拉伸对 ECs 血管生成的影响,发现 ECM 水凝胶硬度控制着血管的大小和新生血管的密度,而 RNA 测序显示循环拉伸促使了 ANGPTL4+5、PDE1A 和 PLEC 等基因的上调。此外,Chandra Sekar 等^[28]建立了一种通用模型来研究基质刚度和循环拉伸对人主动脉 ECs 的协同作用,发现 NF-κB 在细胞核内的积累、ECs 的增殖以及 IL-1β 的表达均依赖于循环拉伸水平和基底刚度(见图 4)。

1.3 ECM 刚度

细胞的力感受器也能够响应 ECM 的刚度变化。Biber 等^[29]通过分析全转录组微阵列数据,揭示了 Survivin 作为细胞周期和增殖的上游调节因子

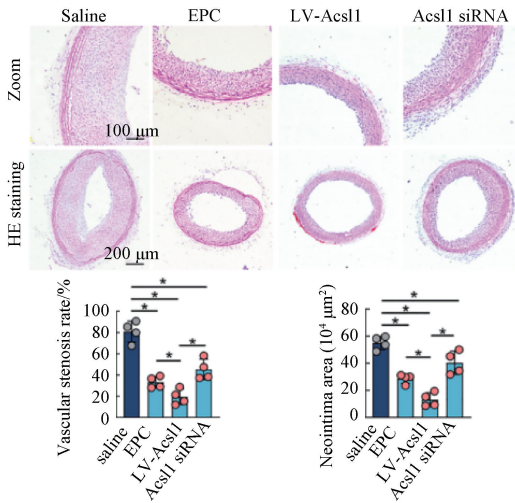


图 3 过表达内皮祖细胞的 Acs11 改善血管修复并抑制血管狭窄^[23]

Fig. 3 Overexpression of Acs11 in EPCs improves vascular repair and inhibits vascular stenosis^[23]

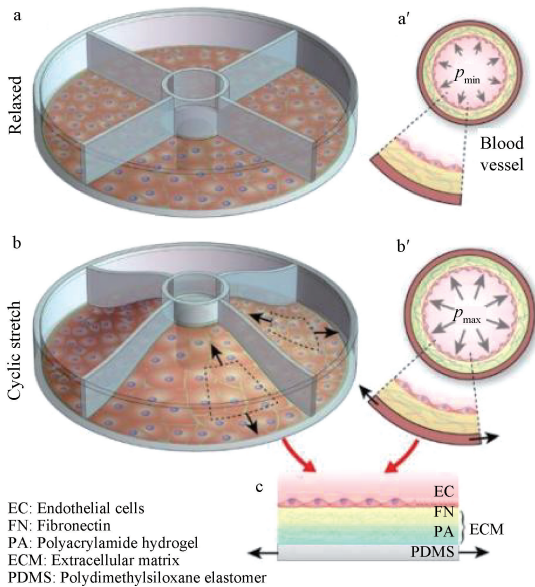


图 4 可控基底硬度的循环拉伸系统原理^[28]

Fig. 4 Principles of cyclic stretch system with controllable substrate stiffness^[28]

通过 FAK-E2F1 信号轴响应 ECM 刚度。Yu 等^[30]研究发现,ECM 刚度和 TGF- β 信号共同调控微血管稳定性和周细胞-肌成纤维细胞分化。较硬的 ECM 可促进 ECs 的 ITGB1 的 Y783 磷酸化和 CTGF 分泌,从而诱导周细胞分化为肌成纤维细胞。Zhang 等^[31]研究认为,成纤维细胞 MRC-5 在改变 ECM 微环境中发挥作用,通过动态 ECM 重塑促进血管形

成。Zhang 等^[32]研究表明,聚集在甘草根茎中的一种查尔酮 Echinatin 可以降低 VSMCs 周围 ECM 的刚度,也可维持 ECs 中谷胱甘肽代谢的平衡,进而抑制导致动脉粥样硬化的铁死亡和基质重塑。此外,VSMCs 的衰老和 ECM 硬化增加会促进 Sox9 表达,而 Sox9 高表达反过来又驱动 ECM 进一步修饰,从而加速血管硬化和衰老^[33]。

ECM 变化还对 ECs 和血管生成具有较大影响。Subramanian 等^[34]通过改变 ECM 的组成成分,如 I 型胶原蛋白和纤连蛋白的组成比例,发现不同比例下的细胞面积和细胞圆度呈现不同的关系,证明了不同胶原和纤连蛋白比率对 ECs 生物力学和形态学反应的影响。Carrasco-Mantis 等^[35]开发了一种基于 3D 主体的血管生成力学生物学模型,从计算机生物学层面揭示并部分解释了 ECM 力学因素对血管生成的作用,发现 ECM 刚度增加会加速血管网络增殖,血管网络倾向于向硬度更高的区域生长;此外,ECM 黏弹性增加会减缓血管网络增殖。Wei 等^[36]利用动态和共价网络的合成策略,开发了一种基于胶原蛋白-透明质酸的水凝胶平台,通过数学模拟和体内血管生成实验证明了基质可塑性的平衡有利于细胞与基质的结合和细胞间的黏附,进而促进血管的组装和侵袭(见图 5)。Chang 等^[37]利用 3D 微流体组织模拟血管新生发芽,在具有良好物理特性的 ECM 上叠加确定的间隙流,发现与纯胶原蛋白的水凝胶相比,在基于胶原蛋白的基质中添加透明质酸可显著增强间隙流诱导的血管新生发芽,揭示了透明质酸通过改变胶原 ECM 的刚度和孔隙来增强间质流介导的血管新生发芽。

2 关键力学响应分子

除了以上力学因素的影响之外,Piezo1 和 YAP 作为关键的力学响应分子在血管力学生物学中同样发挥着重要作用。

已知 Piezo1 通道是力敏感的阳离子通道,可被力学拉伸或剪切应力激活。Jiang 等^[38]研究发现,Piezo1 通道激活可通过增强 ECs 的线粒体呼吸和糖酵解来刺激 ATP 的产生,提示 Piezo1 通道在 ECs 能量代谢中发挥着作用。Chuntharpursat-Bon 等^[39]揭示了 Piezo1 和 PECAM1 在细胞-细胞连接处相互作用,并在 ECs 的力传导中共同发挥作用。Tian 等^[40]

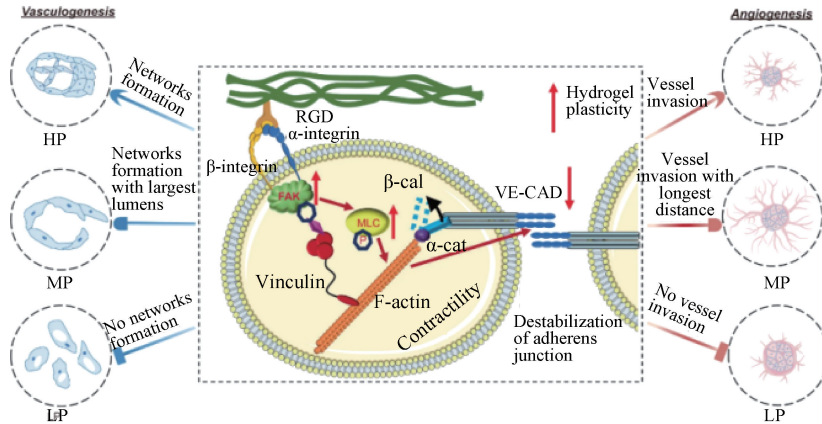


图 5 可塑性水凝胶中 ECs 生长的分子信号途径^[36]

Fig. 5 Proposed molecular pathway of ECs outgrowth in response to plastic hydrogels^[36]

揭示了血管龕中血流产生的力学刺激对果蝇造血过程的影响。在血管龕细胞中,力敏感通道 Piezo 通过细胞内钙离子的上调来传递力,从而导致 Notch 激活和 FGF 配体转录的抑制,而 FGF 配体已知可调控造血祖细胞的维持。Xie 等^[41]揭示了微环境硬化在加剧巨噬细胞依赖性血管生成反应缺陷中的关键作用,敲除巨噬细胞 Piezo1 通过 CaMK II / ETS1 介导的 FGF2 转录激活促进后肢缺血后的灌注恢复。该研究结果为增强缺血性疾病的血管生成提供了一种很有前景的治疗策略。Luu 等^[42]基于超声镊子的微机械系统、力瞬时频谱和转录组分析发现了老化 VSMCs 的力学响应存在异常,并确定 Piezo1 是缓解血管老化的潜在治疗性力学生物学靶点。

YAP 也是血管生物学的关键力学响应分子之一。研究表明,力通过调节转录因子 YAP 的核-胞浆转运来控制基本的细胞过程。Ma 等^[43]研究发现,单向剪切应力诱导双相 YAP 转运,该过程最初是入核,随后随着肌动蛋白帽的形成和核硬化而发生出核。相反,病理性的振荡剪切力会诱导轻微的肌动蛋白帽形成、核软化和持续的 YAP 核定位,并通过建立三维力学化学模型揭示了切应力诱导核细胞质运输的统一机制,提供了转录因子定位与力学刺激之间的联系(见图 6)。在血管形态发生过程中,ECs、成纤维细胞和 ECM 之间的相互作用导致组织硬度增加,并与血管功能增强相关。Whisler 等^[44]研究认为,新生组织硬化和血管功能依赖于成纤维细胞中由 YAP 介导的力学传导信号。成纤维

细胞中缺乏 YAP1 的小鼠胚胎既表现出组织硬度降低,又出现致死的血管缺陷。Liu 等^[45]揭示了 DDR1 是力学和化学刺激激活 YAP 的介质,并证明了 DDR1 以液-液相分离依赖的方式调节 LATS1 磷酸化(见图 7)。YAP 和 TAZ 在 VSMCs 中具有力学保护作用,Arévalo Martínez 等^[46]研究显示,YAP1 在人类主动脉瘤中表达减少,且 VSMCs 特异性 YAP/TAZ 缺失会引发小鼠主动脉动脉瘤的形成,表明高血压下 YAP/TAZ 依赖性的血管适应对血管通畅极为重要。

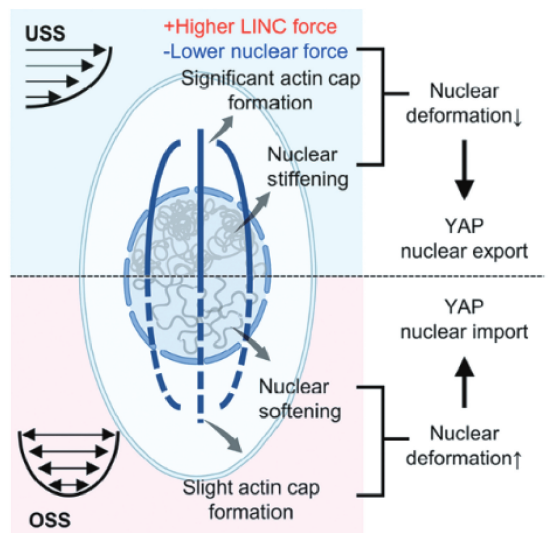


图 6 振荡剪切力导致肌动蛋白帽的轻微形成并伴随着核刚度降低进而调控 YAP 运输^[43]

Fig. 6 OSS results in slight actin cap formation and a decrease in nuclear stiffness that regulate YAP transport^[43]

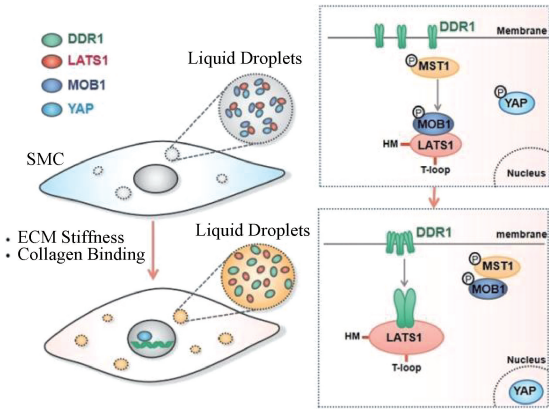


图 7 DDR1 作为 YAP 激活的介质以液-液相分离依赖的方式调节 LATS1 磷酸化^[45]

Fig. 7 DDR1 regulates LATS1 phosphorylation in a liquid-liquid phase separation-dependent manner as a mediator of YAP activation^[45]

3 总结和展望

本文主要介绍了 2023 年至今血管力学生物学相关领域的研究进展,从剪切应力、周期性张应力、细胞外基质应力及关键力学响应分子等方面,总结了其在血管新生及血管疾病发生发展中的重要作用。随着技术手段和力学模型的创新与发展,血管系统所受到的应力能够更好地被模拟,这将促使越来越多的力学信号通路和调控机制被发现,从而有助于进一步阐明心血管疾病的病理机制。然而,目前该领域仍存在许多问题待解决。例如,一些体内产生的应力在体外很难完全被模拟,应力条件下实时成像的技术尚不完善;同时,生理系统的复杂性需要更多新的实验工具和概念,以促进人们对力学因素如何保护生理稳态或诱导病理进程的理解。综上所述,血管力学生物学在血管新生和心血管疾病的防治中有着广泛的转化应用前景,亟待所有力学生物学的研究者们去深入探索,从而为心血管疾病的预防、诊断和治疗提供更多有力证据和治疗方案。

利益冲突声明:无。

作者贡献声明:邹敏文负责文献收集、初稿撰写;韩悦负责论文设计、撰写和修改。

参考文献:

[1] JIANG ZL. Mechanobiology research in China [J].

Mechanobiol Med, 2023, 1(1): 100002.

[2] CHIEN S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: The wisdom of the cell [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(3): H1209-1224.

[3] WANG X, SHEN Y, SHANG M, *et al.* Endothelial mechanobiology in atherosclerosis [J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(8): 1656-1675.

[4] CHENG CK, LIN X, PU Y, *et al.* SOX4 is a novel phenotypic regulator of endothelial cells in atherosclerosis revealed by single-cell analysis [J]. J Adv Res, 2023, 43: 187-203.

[5] CANHAM L, SENDAC S, DIAGBOUGA MR, *et al.* EVA1A (Eva-1 homolog A) promotes endothelial apoptosis and inflammatory activation under disturbed flow via regulation of autophagy [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2023, 43(4): 547-461.

[6] SHIH YT, WEI SY, CHEN JH, *et al.* Vinculin phosphorylation impairs vascular endothelial junctions promoting atherosclerosis [J]. Eur Heart J, 2023, 44(4): 304-318.

[7] TANG C, CHEN G, WU F, *et al.* Endothelial CCRL2 induced by disturbed flow promotes atherosclerosis via chemerin-dependent $\beta 2$ integrin activation in monocytes [J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(9): 1811-1124.

[8] JIANG D, LIU H, ZHU G, *et al.* Endothelial PHACTR1 promotes endothelial activation and atherosclerosis by repressing PPAR γ activity under disturbed flow in mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2023, 43(8): e303-e322.

[9] ANISIMOV A, FANG S, HEMANTHAKUMAR KA, *et al.* The angiopoietin receptor Tie2 is atheroprotective in arterial endothelium [J]. Nat Cardiovasc Res, 2023, 2(3): 307-321.

[10] 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.

[11] TAUCHI M, OSHITA K, URSCHEL K, *et al.* The involvement of Cx43 in JNK1/2-mediated endothelial mechanotransduction and human plaque progression [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1174.

[12] HARTMAN EMJ, DE NISCO G, KOK AM, *et al.* Wall shear stress-related plaque growth of lipid-rich plaques in human coronary arteries: An near-infrared spectroscopy and optical coherence tomography study [J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(4): 1021-1029.

[13] HAKIM D, PINILLA-ECHEVERRI N, COSKUN AU, *et al.* The role of endothelial shear stress, shear stress gradient, and plaque topography in plaque erosion [J]. Atherosclerosis, 2023, 376: 11-18.

- [14] ZHAO CR, LI J, JIANG ZT, *et al.* Disturbed flow-facilitated margination and targeting of nanodisks protect against atherosclerosis [J]. *Small*, 2023, 19(2): e2204694.
- [15] ZHAO J, ZHAO C, YANG F, *et al.* DNMT1 mediates the disturbed flow-induced endothelial to mesenchymal transition through disrupting β -alanine and carnosine homeostasis [J]. *Theranostics*, 2023, 13(13): 4392-4411.
- [16] WALTHER BK, SEARS AP, MOJIRI A, *et al.* Disrupted stiffness ratio alters nuclear mechanosensing [J]. *Matter*, 2023, 6(10): 3608-3630.
- [17] YAMAMOTO K, SHIMOGONYA Y, MAENO R, *et al.* Endothelial cells differentially sense laminar and disturbed flows by altering the lipid order of their plasma and mitochondrial membranes [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 325(6): C1532-1544.
- [18] BOSSEBOEUF E, CHIKH A, CHAKER AB, *et al.* Neuropilin-1 interacts with VE-cadherin and TGFBR2 to stabilize adherens junctions and prevent activation of endothelium under flow [J]. *Sci Signal*, 2023, 16(786): eabo4863.
- [19] KIM D, GRATH A, LU YW, *et al.* Sox17 mediates adult arterial endothelial cell adaptation to hemodynamics [J]. *Biomaterials*, 2023, 293: 121946.
- [20] FUJIMOTO K, ERICKSON S, NAKAYAMA M, *et al.* Pericytes and shear stress each alter the shape of a self-assembled vascular network [J]. *Lab Chip*, 2023, 23(2): 306-317.
- [21] CHU PY, HSIEH HY, CHUNG PS, *et al.* Development of vessel mimicking microfluidic device for studying mechano-response of endothelial cells [J]. *iScience*, 2023, 26(6): 106927.
- [22] NEUTEL CHG, WESLEY CD, DE MEYER GRY, *et al.* The effect of cyclic stretch on aortic viscoelasticity and the putative role of smooth muscle focal adhesion [J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1218924.
- [23] HAN Y, YAN J, LI ZY, *et al.* Cyclic stretch promotes vascular homing of endothelial progenitor cells via Acs11 regulation of mitochondrial fatty acid oxidation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(6): e2219630120.
- [24] FIGUEROA M, HALL S, MATTIA V, *et al.* Vascular smooth muscle cell mechanotransduction through serum and glucocorticoid inducible kinase-1 promotes interleukin-6 production and macrophage accumulation in murine hypertension [J]. *JVS Vasc Sci*, 2023, 4: 100124.
- [25] ZHANG C, LI Y, CHAKRABORTY A, *et al.* Aortic stress activates an adaptive program in thoracic aortic smooth muscle cells that maintains aortic strength and protects against aneurysm and dissection in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(2): 234-252.
- [26] WANG Y, CHU T, PAN X, *et al.* Escin ameliorates inflammation via inhibiting mechanical stretch and chemically induced Piezo1 activation in vascular endothelial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 956: 175951.
- [27] FERRARI D, SENGUPTA A, HEO L, *et al.* Effects of biomechanical and biochemical stimuli on angio- and vasculogenesis in a complex microvasculature-on-chip [J]. *iScience*, 2023, 26(3): 106198.
- [28] CHANDRA SEKAR N, AGUILERA SUAREZ S, NGUYEN N, *et al.* Studying the synergistic effect of substrate stiffness and cyclic stretch level on endothelial cells using an elastomeric cell culture chamber [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(4): 4863-4672.
- [29] BIBER J C, SULLIVAN A, BRAZZO JA, *et al.* Survivin as a mediator of stiffness-induced cell cycle progression and proliferation of vascular smooth muscle cells [J]. *APL Bioeng*, 2023, 7(4): 046108.
- [30] YU Y, LENG Y, SONG X, *et al.* Extracellular matrix stiffness regulates microvascular stability by controlling endothelial paracrine signaling to determine pericyte fate [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(10): 1887-1899.
- [31] ZHANG M, ZHAO F, ZHANG X, *et al.* Fibroblasts alter the physical properties of dermal ECM-derived hydrogels to create a pro-angiogenic microenvironment [J]. *Mater Today Bio*, 2023, 23: 100842.
- [32] ZHANG J, XIE SA, WANG J, *et al.* Echinatin maintains glutathione homeostasis in vascular smooth muscle cells to protect against matrix remodeling and arterial stiffening [J]. *Matrix Biol*, 2023, 119: 1-18.
- [33] FALEEVA M, AHMAD S, THEOFILATOS K, *et al.* Sox9 accelerates vascular ageing by regulating extracellular matrix composition and stiffness [J/OL]. *Circ Res*, 2024, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323365.
- [34] SUBRAMANIAN BALACHANDAR VA, STEWARD RL. Extracellular matrix composition alters endothelial force transmission [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 325(1): C314-323.
- [35] CARRASCO-MANTIS A, ALARCÓN T, SANZ-HERRERA JA. An *in silico* study on the influence of extracellular matrix mechanics on vasculogenesis [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2023, 231: 107369.
- [36] WEI Z, LEI M, WANG Y, *et al.* Hydrogels with tunable mechanical plasticity regulate endothelial cell outgrowth in vasculogenesis and angiogenesis [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 8307.
- [37] CHANG CW, SHIH HC, CORTES-MEDINA MG, *et al.* Extracellular matrix-derived biophysical cues mediate interstitial flow-induced sprouting angiogenesis [J]. *ACS*

- Appl Mater Interfaces, 2023, 15(12): 15047-15058.
- [38] JIANG M, ZHANG YX, BU WJ, *et al.* Piezo1 channel activation stimulates ATP production through enhancing mitochondrial respiration and glycolysis in vascular endothelial cells [J]. Br J Pharmacol, 2023, 180(14): 1862-1877.
- [39] CHUNTHARPURSAT-BON E, POVSTYAN OV, LUDLOW MJ, *et al.* PIEZO1 and PECAM1 interact at cell-cell junctions and partner in endothelial force sensing [J]. Commun Biol, 2023, 6(1): 358.
- [40] TIAN Y, MORIN-POULARD I, LIU X, *et al.* A mechanosensitive vascular niche for Drosophila hematopoiesis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023, 120(18): e2217862120.
- [41] XIE L, WANG X, MA Y, *et al.* Piezo1 (Piezo-type mechanosensitive ion channel component 1)-mediated mechanosensation in macrophages impairs perfusion recovery after hindlimb ischemia in mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2023, 43(4): 504-518.
- [42] LUU N, BAJPAI A, LI R, *et al.* Aging-associated decline in vascular smooth muscle cell mechanosensation is mediated by Piezo1 channel [J]. Aging Cell, 2023: e14036.
- [43] MA T, LIU X, SU H, *et al.* Coupling of perinuclear actin cap and nuclear mechanics in regulating flow-induced Yap spatiotemporal nucleocytoplasmic transport [J]. Adv Sci, 2023: e2305867.
- [44] WHISLER J, SHAHREZA S, SCHLEGELMILCH K, *et al.* Emergent mechanical control of vascular morphogenesis [J]. Sci Adv, 2023, 9(32): eadg9781.
- [45] LIU J, WANG J, LIU Y, *et al.* Liquid-liquid phase separation of DDR1 counteracts the Hippo pathway to orchestrate arterial stiffening [J]. Circ Res, 2023, 132(1): 87-105.
- [46] ARÉVALO MARTÍNEZ M, RITSVALL O, BASTRUP JA, *et al.* Vascular smooth muscle-specific YAP/TAZ deletion triggers aneurysm development in mouse aorta [J]. JCI Insight, 2023, 8(17): e170845.