

# 剪切力对血管内皮功能影响的研究进展

目接色木·卡德尔, 陈春玲\*

新疆医科大学第一附属医院麻醉科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年4月7日; 录用日期: 2023年4月29日; 发布日期: 2023年5月10日

## 摘要

流动的血液不断地对血管壁内的内皮细胞施加摩擦力, 为剪切应力。生理水平的剪切力作用于血管内皮细胞, 而血管内皮细胞通过改变其形态、功能和基因表达来响应剪切应力。生理水平的剪切力在保护血管内皮细胞功能方面具有重大意义。因此, 本文介绍了剪切力与血管内皮细胞, 从剪切力对血管内皮细胞作用机制到内皮细胞糖萼层的作用方面进行了综述。

## 关键词

剪切力, 血管内皮细胞, 内皮细胞糖萼层

# Research Progress of the Effect of Shear Stress on Vascular Endothelial Cells Function

Mujiesemukadeer, Chunling Chen\*

Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Apr. 7<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 29<sup>th</sup>, 2023; published: May 10<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

The flow of blood constantly exerts friction on the endothelial cells in the blood vessel wall, which is shear stress. Physiological shear stress is applied to vascular endothelial cells, which respond to shear stress by changing their morphology, function, and gene expression. Physiological shear force plays an important role in protecting the function of vascular endothelial cells. Therefore, this review introduces shear stress and vascular endothelial cells, and reviews the mechanism of shear force on vascular endothelial cells and the effect of endothelial cells on glycocalyx layer.

\*通讯作者。

## Keywords

Shear Stress, Vascular Endothelial Cells, Endothelial Cells Glycocalyx

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

血流与内皮细胞层之间形成的摩擦力, 平行于血管长轴, 称为剪切力。生理水平剪切力对血管内皮细胞具有保护作用。内皮细胞功能是由流动血液的剪切应力调节的。由于内皮细胞在血管中的重要位置, 它们通常能感知剪切应力的变化并作出反应。

## 2. 剪切力与血管内皮细胞

血管内皮细胞(Endothelial cells, ECs)是覆盖于所有血管内腔的一种单层细胞, 因此将流动的血液与血管壁和器官组织分离[1]。血管内皮细胞具有不同的功能: (一) 抗凝血[2]; (二) 调节血液和组织之间的液体和分子运输[3]; (三) 促进血管内稳态和修复[4]; (四) 在血管张力和血流调节中起着至关重要的作用[5]。血管内皮细胞分泌多种信号和介质, 对血液凝固和血小板功能的调节很重要, 以防止正常生理条件下的血小板粘附和聚集。前列环素和一氧化氮是主要的抗血小板药物, 由血管内皮细胞分泌。外核苷酶水解 ATP 和 ADP 这两种有效的血小板聚集剂, 生成 AMP 和腺苷, 降低血小板聚集。两种介质协同增加血小板中的 cAMP 含量, 从而防止其聚集。内皮细胞在控制血管通透性方面起着至关重要的作用, 并且对水、小溶质和气体的基线通透性是生理性的。内皮通透性的增加和减少对于满足灌注组织的需求并因此维持器官稳态至关重要。例如, 内皮细胞对缺氧条件作出反应, 通透性增加。虽然被动扩散是低分子量物质(如气体、离子或溶质)的主要运输机制, 但内皮单层对液体和高分子量物质(如蛋白质)构成屏障。内皮细胞形成一道屏障, 将血浆蛋白(尤其是白蛋白)保留在血管空间中, 在建立胶体渗透压方面起着关键作用, 胶体渗透压负责在循环中保持水分, 而这反过来又对功能性器官灌注和组织供氧。

流动的血液不断地对血管壁内的内皮细胞施加摩擦力, 即剪切应力(Shear stress, SS), 血液在血管中流动主要产生两种形式的机械生物力, 一种是血流与内皮层之间形成的摩擦力, 平行于血管长轴, 称为层流剪切力; 一种是由于心脏搏动形成的垂直于血管长轴的机械牵张力, 称振荡剪切力。与血液黏度、血流速度和血管几何解剖密切相关。正常生理条件下, 动脉血管壁的剪切力大小范围为  $10\sim 70 \text{ dyne/cm}^2$ 。体外广泛研究了急性和慢性剪切应力对血管内皮细胞的影响。急性剪应力是指血管内皮细胞突然暴露在剪切力, 时间范围以秒到小时为单位[6]。慢性剪应力是指在剪应力的影响下培养血管内皮细胞数天至数周, 剪应力水平有或无叠加急性改变的条件。相反, 只有当血流首次通过新形成的血管或在已建立的血管中血流在临时闭塞后重新启动时, 才会在体内观察到急性剪应力情况。急性剪应力反应也可以模拟(少部分)体内损伤或激活的内皮细胞对剪切应力的反应。剪切力作用于细胞顶端表面, 使细胞沿血流方向变形, 细胞壁膨胀会使细胞向各个方向变形。体外急性剪应力诱导细胞快速骨骼重建, 激活血管内皮细胞信号级联, 导致一氧化氮和前列环素的急性释放。血管内皮细胞通过结构重塑和扁平化来适应慢性剪应力。

## 3. 剪切力对血管内皮细胞的作用机制

生理水平的剪切力对血管内皮细胞具有保护功能, 将先从转录水平, 到翻译水平, 之后到蛋白质加

工与最后产生细胞的环节上影响凋亡的发生[7]。而血管内皮细胞通过改变其形态、功能和基因表达来响应剪切应力。血管内皮细胞对剪切应力的反应被认为在血流依赖的现象中发挥关键作用[8]。血管内皮细胞对剪应力做出反应的事实表明, 它们有能力将剪应力作为一种信号来感知, 并将其传输到细胞内部。

当血管内血流增加时, 血管发生剧烈扩张, 这种扩张主要是血管内皮细胞释放的一氧化氮(Nitric oxide, NO)介导的[9]。在培养的血管内皮细胞中, 剪切力对一氧化氮产生的刺激作用已被证实[10]。剪切力已被发现通过激活内皮细胞一氧化氮合酶(Endothelial nitric oxide synthase, ENOS)和上调其基因表达来增加一氧化氮的产生[11], 剪切力诱导细胞内  $\text{Ca}^{2+}$ 和四氢生物浓度的增加, 这是一氧化氮合酶的一种重要的辅助因子, 蛋白激酶的激活导致一氧化氮合酶的激活[12]。其他潜在的血管扩张剂的产生, 包括前列环素, c型利钠肽和肾上腺髓质素, 也增加了血管内皮细胞暴露于剪切力。前列环素是由内皮细胞产生的类花生酸类脂质介质。凭借其强大的血管扩张和抗血栓形成作用, 它在血管稳态中起着关键作用。c型利钠肽是由内皮细胞、心肌细胞和成纤维细胞释放的一种自分泌和旁分泌介质, 可调节心血管系统的重要生理功能。这些作用通过两个同源受体传递, 即利钠肽受体 B 和利钠肽受体 C, 它们激活不同的信号通路, 介导互补但不同的细胞反应[13]。肾上腺髓质素首次在人类嗜铬细胞瘤中被发现[14]。最初, 发现含有 52 个氨基酸的自由循环肽仅具有血管舒张特性, 但迄今为止, 已知它参与调节炎症、调节血管张力和内皮屏障功能。另一方面, 血管收缩剂, 内皮素的产生, 血管紧张素转换酶的细胞表面表达(生成有效的血管收缩剂血管紧张素 II), 在剪切应力的作用下降低。

心血管危险因素通过多种复杂的机制产生内皮功能障碍, 其中氧化应激被认为是一个重要的因素[15]。增加细胞内超氧化物可通过多种机制产生内皮功能障碍[16], 如一氧化氮失活和过氧化物的形成、一氧化氮合酶解偶联、抑制前列环素的形成、刺激内皮素表达以及抑制可溶性鸟苷酸环化酶活性而降低一氧化氮信号。所有这些机制结合在一起, 促进血管收缩和促凝环境中的内皮功能障碍。一氧化氮在心肌和血管舒张中发挥作用, 有动物研究表明[17], 活性氧和一氧化氮合酶解偶联导致的一氧化氮供应减少是舒张功能障碍发展的一个因果因素。

活性氧(Reactive oxygen species, ROS), 指氧来源的自由基和非自由基, 包含超氧阴离子和过氧化氢, 在内皮细胞中产生, 并作为细胞内的第二信使或人类疾病(动脉粥样硬化和再灌注损伤)的介质。活性氧是分子氧的活性中间体, 反应性活性氧的产生与抗氧化防御系统之间的不平衡是内皮功能障碍的主要原因[18], 导致代谢和动脉粥样硬化疾病中的血管损伤。剪切力影响内皮细胞中活性氧的产生和消除。振荡剪切力下的血管内皮细胞可通过激活产生超氧阴离子的还原型辅酶 II (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH), 显著增加活性氧的产生, 而层流剪切应力可增加超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD), 而超氧化物歧化酶可使活性氧失活。

#### 4. 剪切力与内皮细胞糖萼层

血管内皮细胞的表面覆盖着一层膜结合的大分子, 这些大分子构成了内皮糖萼(Endothelial glycocalyx, EGC) [19]。糖萼位于流动的血液和细胞膜之间, 被认为是一个剪切应力传感器。所有人类细胞都被蛋白聚糖, 糖胺聚糖和血浆蛋白(称为糖萼)的表面层包裹。糖萼将剪切应力传递到内皮细胞的细胞骨架, 维持选择性渗透屏障, 并调节血液白细胞和小板的粘附。糖萼的主要成分, 包括聚糖、硫酸乙酰肝素和透明质酸, 其中透明质酸(Hyaluronic acid, HA) [20], 在内皮表层的众多功能中起着核心作用, 保护内皮细胞, 调节屏障通透性, 并确保机械感应, 这对于一氧化氮的产生和血流诱导的血管舒张至关重要。血管内皮细胞糖萼层中的透明质酸, 作为流体剪切力传感器参与一氧化氮的释放。糖萼层将流动血液产生的剪切力传递到诱导内皮细胞平静的细胞内通路, 如 KLF2 (Krüppel-like factor 2) [21]。相反, 剪切力的改变也与糖萼厚度的变化有关。内皮细胞的糖萼与血管的完整性和内稳态密切相关, 这种结构的丧失与内

皮细胞的激活和功能障碍有关[22]。内皮糖萼中透明质酸的缺失会导致糖萼的崩溃、毛细血管的不稳定和內皮屏障功能的丧失。Qiu, Y. [23]等人的实验中制备的模型证实了內皮糖萼损伤, 并显示冠脉微血管內皮细胞(Coronary microvascular endothelial cells, CMVEC)糖萼损伤先于舒张功能障碍, 这与內皮糖萼损伤在心功能障碍中具有病因作用相一致。通过酶剥冠脉微血管內皮细胞糖萼分离大鼠心脏, 该方法降低了心肌收缩能力, 表明冠脉微血管內皮细胞糖萼损伤导致心肌功能障碍。在糖尿病模型中[24], 血管生成素1 (Angiopoietin 1, Ang1)治疗恢复了冠脉微血管內皮细胞中內皮糖萼的深度和覆盖范围, 同时减少了血管周围空间和改善了舒张功能。这些观察结果表明, 在该模型中, 通过纠正內皮糖萼损伤和微血管通透性缺陷, 舒张功能障碍是可逆的。

## 5. 剪切力与冠脉內皮细胞

冠状动脉內皮细胞是介于血液和动脉壁之间的天然单细胞层[25]。正常情况下, 內皮细胞起到屏障作用, 阻止脂质沉积和炎症细胞对內膜的浸润。此外, 冠状动脉內皮在血流介导的局部剪切力和血管活性物质的作用下控制心外膜血管舒缩率。在健康的冠状动脉中, 冠状动脉內的乙酰胆碱刺激一氧化氮的释放。一氧化氮是一种有效的冠状动脉血管扩张剂, 是心外膜血管舒缩张力的关键调节器。因此, 在正常情况下, 健康冠状动脉內灌注乙酰胆碱可诱导血管扩张。常见的心血管危险因素通过细胞氧化应激和一氧化氮途径失活破坏內皮功能和细胞连接。功能失调的內皮促进血管收缩, 促炎和促凝的环境, 已被描述为动脉粥样硬化的第一阶段[5]。

当內皮功能改变时, 其它功能都有可能受损。因为实际操作的原因, 将通过研究血管收缩舒张功能来衡量內皮功能是目前的标准[26]。冠状动脉造影可直接、有创地评估冠状动脉血管舒缩情况[27]。原则上, 注入冠状动脉內血管活性刺激, 主要是乙酰胆碱, 以触发內皮依赖性血管反应。功能正常的內皮释放一氧化氮以响应乙酰胆碱, 引起心外膜动脉和冠状动脉微循环的血管扩张。

## 6. 小结与展望

流动血液施加的层流剪切应力是內皮细胞释放血管活性因子并由此控制血管功能的重要刺激因素。血管內皮细胞层的一个基本功能是它们能够感知流体剪切应力并将该信息转化为细胞內信号。这些机械传感和信号传导过程对于维持血管完整性至关重要, 影响多种血管功能。剪切力对內皮细胞作用的保护机制都尚未完全明了, 未来还需要大量的研究去探讨。未来需将机械力作用机制研究透彻, 精准保护冠脉內皮, 使得流体剪切力对冠脉內皮保护作用能够发挥到最大化, 从而优化体外循环下心脏手术患者的预后。

## 参考文献

- [1] Krüger-Genge, A., Blocki, A., Franke, R.P., et al. (2019) Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 4411. <https://doi.org/10.3390/ijms20184411>
- [2] De Pablo-Moreno, J.A., Serrano, L.J., Revuelta, L., et al. (2022) The Vascular Endothelium and Coagulation: Homeostasis, Disease, and Treatment, with a Focus on the Von Willebrand Factor and Factors VIII and V. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 8283. <https://doi.org/10.3390/ijms23158283>
- [3] Hellenthal, K.E.M., Brabenec, L. and Wagner, N.M. (2022) Regulation and Dysregulation of Endothelial Permeability during Systemic Inflammation. *Cells*, **11**, 1935. <https://doi.org/10.3390/cells11121935>
- [4] Meng, L.B., Chen, K., Zhang, Y.M., et al. (2018) Common Injuries and Repair Mechanisms in the Endothelial Lining. *Chinese Medical Journal (England)*, **131**, 2338-2345. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.241805>
- [5] Bockus, L. and Kim, F. (2022) Coronary Endothelial Dysfunction: From Pathogenesis to Clinical Implications. *Open Heart*, **9**, e002200. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2022-002200>
- [6] Davies, P.F., Robotewskyj, A., Griem, M.L., et al. (1992) Hemodynamic Forces and Vascular Cell Communication in

- Arteries. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **116**, 1301-1306.
- [7] Lu, D. and Kassab, G.S. (2011) Role of Shear Stress and Stretch in Vascular Mechanobiology. *Journal of the Royal Society Interface*, **8**, 1379-1385. <https://doi.org/10.1098/rsif.2011.0177>
- [8] Davis, M.J., Earley, S., Li, Y.S., et al. (2023) Vascular Mechanotransduction. *Physiological Reviews*, **103**, 1247-1421. <https://doi.org/10.1152/physrev.00053.2021>
- [9] Wang, L., Cheng, C.K., Yi, M., et al. (2022) Targeting Endothelial Dysfunction and Inflammation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **168**, 58-67. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.04.011>
- [10] Jin, Y.J., Chennupati, R., Li, R., et al. (2021) Protein Kinase N2 Mediates Flow-Induced Endothelial NOS Activation and Vascular Tone Regulation. *Journal of Clinical Investigation*, **131**, e145734. <https://doi.org/10.1172/JCI145734>
- [11] Iring, A., Jin, Y.J., Albarrán-Juárez, J., et al. (2019) Shear Stress-Induced Endothelial Adrenomedullin Signaling Regulates Vascular Tone and Blood Pressure. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 2775-2791. <https://doi.org/10.1172/JCI123825>
- [12] Ghimire, K., Zaric, J., Alday-Parejo, B., et al. (2019) MAGII Mediates eNOS Activation and NO Production in Endothelial Cells in Response to Fluid Shear Stress. *Cells*, **8**, Article No. 388. <https://doi.org/10.3390/cells8050388>
- [13] Moyes, A.J. and Hobbs, A.J. (2019) C-Type Natriuretic Peptide: A Multifaceted Paracrine Regulator in the Heart and Vasculature. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 2281. <https://doi.org/10.3390/ijms20092281>
- [14] Kitamura, K., Kangawa, K., Kawamoto, M., et al. (1993) Adrenomedullin: A Novel Hypotensive Peptide Isolated from Human Pheochromocytoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **192**, 553-560. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.1451>
- [15] Shaito, A., Aramouni, K., Assaf, R., et al. (2022) Oxidative Stress-Induced Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Bioscience (Landmark Ed)*, **27**, 105. <https://doi.org/10.31083/j.fbi2703105>
- [16] Sadler, D.G., Barlow, J., Draijer, R., et al. (2022) (-)-Epicatechin Alters Reactive Oxygen and Nitrogen Species Production Independent of Mitochondrial Respiration in Human Vascular Endothelial Cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 4413191. <https://doi.org/10.1155/2022/4413191>
- [17] Silberman, G.A., Fan, T.H., Liu, H., et al. (2010) Uncoupled Cardiac Nitric Oxide Synthase Mediates Diastolic Dysfunction. *Circulation*, **121**, 519-528. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.883777>
- [18] Incalza, M.A., D'Oria, R., Natalicchio, A., et al. (2018) Oxidative Stress and Reactive Oxygen Species in Endothelial Dysfunction Associated with Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Vascular Pharmacology*, **100**, 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005>
- [19] Jedlicka, J., Becker, B.F. and Chappell, D. (2020) Endothelial Glycocalyx. *Critical Care Clinics*, **36**, 217-232. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.007>
- [20] Dogné, S. and Flamion, B. (2020) Endothelial Glycocalyx Impairment in Disease: Focus on Hyaluronan Shedding. *The American Journal of Pathology*, **190**, 768-780. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.11.016>
- [21] Reitsma, S., Slaaf, D.W., Vink, H., et al. (2007) The Endothelial Glycocalyx: Composition, Functions, and Visualization. *Pflügers Archiv*, **454**, 345-359. <https://doi.org/10.1007/s00424-007-0212-8>
- [22] Wang, G., Kostidis, S., Tiemeier, G.L., et al. (2020) Shear Stress Regulation of Endothelial Glycocalyx Structure Is Determined by Glucobiosynthesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **40**, 350-364. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313399>
- [23] Qiu, Y., Buffonge, S., Ramnath, R., et al. (2022) Endothelial Glycocalyx Is Damaged in Diabetic Cardiomyopathy: Angiotensin 1 Restores Glycocalyx and Improves Diastolic Function in Mice. *Diabetologia*, **65**, 879-894. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05650-4>
- [24] Wang, G., de Vries, M.R., Sol, W., et al. (2020) Loss of Endothelial Glycocalyx Hyaluronan Impairs Endothelial Stability and Adaptive Vascular Remodeling after Arterial Ischemia. *Cells*, **9**, Article No. 824. <https://doi.org/10.3390/cells9040824>
- [25] Laude, K., Richard, V. and Thuillez, C. (2004) Coronary Endothelial Cells: A Target of Ischemia Reperfusion and Its Treatment? *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*, **97**, 250-254.
- [26] Gutiérrez, E., Flammer, A.J., Lerman, L.O., et al. (2013) Endothelial Dysfunction over the Course of Coronary Artery Disease. *European Heart Journal*, **34**, 3175-3181. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh351>
- [27] Ngam, P.I., Ong, C.C., Chai, P., et al. (2020) Computed Tomography Coronary Angiography—Past, Present and Future. *Singapore Medical Journal*, **61**, 109-115. <https://doi.org/10.11622/smedj.2020028>