

• 继续教育 •

流体剪切力作用于单核-巨噬细胞对
动脉粥样硬化的影响*张苏慧¹ 张颖倩² 惠辉³ 王威² 佟伟² 陈韵岱²

[提要] 流体剪切应力的机械力学刺激在生物体内转化为生物化学信号,该信号可调节单核-巨噬细胞的表型和功能,如招募单核细胞、影响巨噬细胞吞噬功能和细胞极化方向等,并参与了动脉粥样硬化过程。本文对近年研究进展中流体剪切力作用于单核巨噬细胞的影响和机制作一综述。

[关键词] 流体剪切应力;单核细胞;巨噬细胞;动脉粥样硬化

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.05.015

[中图分类号] R541 **[文献标志码]** A

Effects of fluid shear stress on monocytes/macrophages in atherosclerosisZHANG Suhui¹ ZHANG Yingqian² HUI Hui³ WANG Wei²
TONG Wei² CHEN Yundai²

(¹Medical School of Chinese PLA, Beijing, 100853, China; ²Senior Department of Cardiology, the Sixth Medical Center of PLA General Hospital; ³Institute of Automation, Chinese Academy of Sciences)

Corresponding author: CHEN Yundai, E-mail: cyundai@vip.163.com

Abstract The mechanical stimulation of fluid shear stress is transduced into biochemical signals in organisms that regulate the phenotype and functions of monocytes/macrophages. These signals have influences on monocyte recruitment, macrophage phagocytosis and polarization. Then, they participate in process of atherosclerosis. This review covers recent advances in the effects and mechanisms of fluid shear stress on monocytes/macrophages.

Key words fluid shear stress; monocytes; macrophages; atherosclerosis

力学微环境参与机体生长发育过程,尤其对心血管系统有重要影响,血流在血管表面产生的摩擦力被称作流体剪切应力(fluid shear stress, FSS)。壁面剪切力(wall shear stress, WSS)是指作用于动脉壁管腔表面的 FSS, WSS 的大小一般在 1~7 Pa 之间,低剪切力(<0.4~0.5 Pa)或振荡剪切力(方向变化)具有促进动脉粥样硬化作用,正常偏高的剪切力能够抗动脉粥样硬化形成,而高剪切力(>7 Pa)是促进血栓形成的危险因素^[1]。血管内的剪切力不能直接测得,需要通过求解描述流体运动的 Navier-Stokes 方程来计算,求解这个方程最广泛的使用者为计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD),重建血管形态的三维模型

后,输入血流速度和压力等参数,可以计算出局部血管内任意一点剪切力的数值^[1]。在动脉粥样硬化早期阶段,内皮下巨噬细胞的积聚并吞噬脂质成为泡沫细胞,促进脂质条纹的形成;在动脉粥样硬化进展阶段,巨噬细胞凋亡增加,坏死核心形成,巨噬细胞分泌的基质金属蛋白酶导致纤维帽变薄和斑块破裂^[2]。大量研究表明, FSS 能够影响单核-巨噬细胞的招募、吞噬功能、极化方向等行为,参与动脉粥样硬化斑块的发生、易损斑块的形成及斑块破裂等过程。本文将对剪切力与单核-巨噬细胞表型和功能之间关系的热点研究进行综述。

1 剪切力与动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞相关

20 世纪 90 年代,研究人员发现血管分叉处易出现动脉粥样硬化斑块,提出动脉的几何形状是动脉粥样硬化的潜在危险因素^[3]。随着对系统性危险因素的认识,证实动脉粥样硬化病变主要由低密度脂蛋白在动脉壁积聚形成,由此提出“物质运输”是动脉粥样硬化的关键步骤^[4]。基于上述研究基础,目前认为动脉粥样硬化病变的触发因素是血流

*基金项目:国家重大科研仪器研制项目(No:81827808);国家自然科学基金青年科学基金项目(No:81800221);解放军总医院院内课题军事医学转化项目(No:ZH19027)

¹解放军医学院(北京,100853)

²解放军总医院第六医学中心心血管病医学部

³中国科学院自动化研究所

通信作者:陈韵岱, E-mail: cyundai@vip.163.com

动力学变化引起的血管壁生物学反应。在血管弯曲或分叉处,稳定的层流剪切力大小或方向发生改变,减低或振荡的剪切力促使动脉粥样硬化发生发展^[5]。对冠心病患者的冠脉血管进行流体力学计算研究,发现斑块面积较大或斑块负荷较重的血管多分布于低 WSS 区域^[6]。

受到低剪切力(low shear stress, LSS)或振荡剪切力(oscillatory shear stress, OSS)作用的血管区域,巨噬细胞的数量增多。使用 CFD 计算方法测量出小鼠颈动脉分叉水平处相比于颈动脉其他部位,平均时间内受到的剪切力最低,振荡剪切指数最高,分子探针检测到分叉处巨噬细胞浸润显著增多^[7]。动物模型上探索血流动力学与动脉粥样硬化病变关系的实验中,常使用小鼠颈动脉铸模的方法,将近端粗远端细的模具置于血管外部,造成血管上游 LSS、下游 OSS 的力学环境改变^[8]。研究发现铸模后血管上游 WSS 逐渐降低,而巨噬细胞的数量与 WSS 呈负相关,且 LSS 区域的动脉粥样硬化斑块倾向于偏心斑块,使其具有易损斑块的特征^[9]。在人颈动脉粥样硬化晚期病变斑块标本中, LSS 调节的机械敏感性多囊蛋白(polycystins)-1/-2 表达增高,且主要位于巨噬细胞浸润和新生血管形成的区域^[10],而斑块内新生的微血管目前被认为是造成斑块内出血从而引发斑块破裂的基础。LSS 与巨噬细胞数量增多相关,还可能进一步增加了斑块的易损性。在早期的动脉粥样硬化病变中,泡沫细胞主要由吞噬脂质的巨噬细胞形成,骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种在泡沫细胞中分泌显著增加的生物学标志物,国内学者利用靶向 OPN 的分子探针进行铸模小鼠颈动脉在体显像,发现 LSS 区域动脉粥样硬化斑块中 OPN 表达高于 OSS 区域,且脂质含量更多,平滑肌细胞和胶原纤维更少,斑块更不稳定^[11]。综上所述,剪切力参与动脉粥样硬化斑块发生发展过程的机制,可能与巨噬细胞的表型和功能变化相关。

2 剪切力影响单核巨噬细胞的募集

血管内皮细胞能够感知 WSS,在动脉粥样硬化性疾病的发病机制中,正常或轻度增高的层流剪切力具有内皮保护功能,而 LSS 或 OSS 作用于内皮细胞时,黏附或趋化因子相关基因被激活以及刺激内皮细胞层重新排列^[12],从而使循环单核细胞黏附于内皮细胞表面,并穿过内皮间连接迁移至内皮下间隙分化为巨噬细胞。离体水平探索剪切力的作用机制中,常使用的实验方法是将细胞置于平板流动腔中,通过调节流体的流速和方向,模拟不同剪切力微环境。在对颅内动脉瘤形成机制的研究中,还发现极低和极高的剪切力均能促进趋化因子的水平增高,使单核-巨噬细胞持续募集,维持炎症反应^[13-14]。能够被剪切力诱导上调的细胞黏附

分子(cell adhesion molecules, CAMs)主要包括属于免疫球蛋白超家族的细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)、血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM)、选择素类的 E 选择素(E-selectin)等,趋化因子主要包括单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1),上述分子的表达与 NF- κ B 炎症通路激活密切相关。

2.1 内皮细胞表面结构或蛋白传导机械性信号

糖萼是血管内皮细胞表面的屏障结构,并可参与 WSS 转导过程^[15],糖萼损伤促进了动脉内膜炎症反应^[16]。LSS 诱导的腺苷酸活化蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate(AMP)-activated protein kinase, AMPK]去磷酸化间接激活钠氢交换体 1(natrium hydrogen exchanger 1, NHE1),降低细胞内 PH 值激活透明质酸酶,从而降解糖萼中的透明质酸导致糖萼损伤,进一步引起 VCAM-1 和 ICAM-1 表达增加,促进巨噬细胞聚集^[17]。钠-葡萄糖共同转运体 2 抑制剂(sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, SGLT-2i)是近年来广受关注的新型降糖药物,多项研究证实其具有心血管系统保护作用,体外细胞实验发现恩格列净(一种 SGLT-2i)具有维持及恢复糖萼结构完整性的能力^[18],内在机制可能与其抑制 NHE1 从而保护了糖萼层,减少巨噬细胞的募集相关。

整合素(integrins)是一组由 α 、 β 亚基结合形成的跨膜异二聚体糖蛋白,具有介导细胞与细胞外基质之间黏附的作用,是经典的信号转换器,能够将细胞外基质传递的机械力信号转换为细胞内的生物化学信号,其中 α v β 3 是介导剪切应力诱导促炎反应的主要整合素成员。平板流动腔内流体剪切力短时间作用与静态环境相比,能够促进 α v β 3 与纤连蛋白等基质蛋白的结合,激活细胞内黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)、p21 活化蛋白激酶 2(p21-activated kinase2, PAK2)以启动 NF- κ B 促炎信号通路,继而上调 ICAM-1 和 VCAM-1 的基因表达,是引起早期动脉粥样硬化炎症的关键途径^[19]。

缝隙连接蛋白(connexins, Cx)是构成缝隙连接通道的跨膜蛋白家族,缝隙连接使细胞间能够直接进行物质、信息和能量交换, Cx37 通过抗单核细胞黏附预防动脉粥样硬化的发生^[20]。使用铸模诱导 ApoE^{-/-} Cx37^{-/-} 小鼠颈动脉粥样硬化发生,下游 OSS 区域斑块中的脂质含量、M1 和 MOX 巨噬细胞数量较 ApoE^{-/-} 小鼠增多,形成的斑块稳定性降低,而在上游 LSS 区域呈现了相反的结果,提示了在不同的局部血流动力学作用下, Cx37 对动脉粥样硬化的保护作用效果存在差异,因此应用 Cx37 基因多态性预测动脉粥样硬化疾病风险时,

应综合考虑血流动力学等相关因素的影响^[21]。

2.2 壁面剪切力激活细胞分泌趋化因子

MCP-1 是炎症中趋化单核细胞的重要因子,在铸模形成的 ApoE^{-/-} 小鼠颈动脉 LSS 或 OSS 力学环境均能诱导 MCP-1 表达升高,而不规则趋化因子(fractalkine, FKN)仅在 LSS 区域表达升高,且其受体 CX3C 趋化因子受体 1(C-X3-C chemokine receptor 1, CX3CR1)主要在晚期斑块中的单核-巨噬细胞表面表达,抑制 FKN 与 CX3CR1 结合,可使 LSS 区域的斑块面积、巨噬细胞数量及脂质坏死核心减少^[22]。

Krüppel 样因子 2(Krüppel-like factor 2, KLF2)是经典的剪切力敏感性转录因子,其在血管弯曲或分叉部位的表达要高于平直血管^[23]。巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)的表达受到 KLF2 调控,具有类似于趋化因子样功能,并能够激活单核巨噬细胞产生促炎因子。对兔子的主动脉进行免疫荧光染色,观察到 MIF 在主动脉弓弯曲内侧 OSS 区域中被上调,在降主动脉层流剪切力区域中被下调,参与了巨噬细胞募集等炎症反应^[24]。

巨噬细胞通过释放蛋白酶和细胞因子,调节细胞外基质成分和诱导内皮细胞迁移及增殖,参与血管生成过程^[25-26]。流体剪切力驱动的侧支循环动脉生成,是机体对血管闭塞性疾病的自我保护机制,对心肌梗死的患者尤为重要^[27]。研究侧支循环动脉生成机制的实验中,常通过结扎实验动物的股动脉,使原先细小的侧支血管较未结扎前受到的剪切力增高,可观察到侧支血管管腔逐渐扩张生长。结扎大鼠股动脉 1 h 后,检测到趋化因子配体 1[chemokine(C-X-C-motif)ligand 1, (CXCL1)]表达明显增高,随后巨噬细胞标志物 CD68 表达增多,体外模拟剪切力的微环境实验中验证了剪切力激活的内皮细胞能够捕获 CXCL1,使 THP-1 细胞的招募增多^[28]。剪切力诱导的 AMPK 也参与了动脉生成过程,AMPK α 1 基因敲除小鼠 NF- κ B 活性降低,引起巨噬细胞分泌的 NF- κ B 依赖性生长因子(如转化生长因子 β 、血小板衍生生长因子 B、成纤维细胞生长因子 2、血管内皮生长因子等)缺乏,动脉结扎后侧支小动脉重塑受阻^[29]。结扎主要动脉后,侧支血管剪切力升高,还有部分侧支血管的血流较结扎前出现了方向的逆转,研究发现血流方向变化与剪切应力增大结合,相比于单纯剪切应力增大更能够促进侧支动脉生成,其机制可能与 ICAM-1 驱动巨噬细胞浸润相关^[30]。

3 剪切力对巨噬细胞吞噬作用的影响

在动脉粥样硬化晚期,巨噬细胞通过胞葬作用清除凋亡细胞的能力下降,促进坏死核心形成,研究发现铸模后小鼠颈动脉上游 LSS 区域巨噬细胞

干扰素调节因子 5(interferon regulatory factor 5, IRF5)表达上调,敲除 ApoE^{-/-} 小鼠的 IRF5 基因,斑块面积及坏死核心显著减少,分选出 ApoE^{-/-} IRF5^{-/-} 小鼠与 ApoE^{-/-} 小鼠骨髓源性巨噬细胞,与荧光标记的已凋亡 Jurkat 细胞共孵育以检测其胞葬能力,证实 IRF5 的存在减弱了巨噬细胞的胞葬作用,促进斑块向易损表型发展^[31]。在对医学纳米颗粒的研发过程中发现,在毛细血管生理剪切力(1.5 dyn/cm²)环境中,单核巨噬细胞黏附于活化的内皮细胞表面后,比静态或低剪切力环境中吞噬了更多的纳米颗粒,证明了 FSS 增加了单核-巨噬细胞吞噬纳米颗粒的能力,单核-巨噬细胞能够携带纳米颗粒穿过内皮到炎症组织中,使其可以成为跨屏障转运纳米颗粒的载体^[32]。

4 剪切力对巨噬细胞极化的影响

巨噬细胞具有高度可塑性,不同微环境或局部细胞因子的诱导下可以极化为不同的表型,主要分为促炎性 M1 型巨噬细胞和抗炎性 M2 型巨噬细胞。对 M1/M2 型巨噬细胞比例和分布的调控,是增强防御能力和减轻有害炎症反应的治疗策略之一。

小鼠颈动脉铸模后上游 LSS 环境诱导生成的斑块中, M1 型巨噬细胞的标志物如诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、IRF5 表达高于下游 OSS 区域的斑块,推测 LSS 是促进巨噬细胞极化为 M1 型的因素^[33]。稳定的层流剪切力被认为具有抑制动脉粥样硬化的作用,层流剪切力可通过激活长链非编码 RNA(如 AF131217.1)等机制上调抗炎转录因子 Krüppel 样因子 4(Krüppel-like factor 4, KLF4)的表达^[34]。研究发现 OSS 刺激内皮细胞产生 microRNA-92a,通过细胞外囊泡转运至巨噬细胞内,靶向并下调 KLF4 的功能,使巨噬细胞向促炎表型极化^[35]。利用生物信息学分析的方法,发现过表达 KLF4 的内皮细胞肝 X 受体(liver X receptor, LXR)与胆固醇 25-羟基化酶(cholesterol 25-hydroxylase, Ch25 h)表达升高,在巨噬细胞上进行分子生物学实验验证了 KLF4 能够激活 LXR 和 Ch25 h,且 LXR 和 Ch25 h 能够促进巨噬细胞胆固醇外流,并诱导巨噬细胞 M1 型转变为 M2 型,发挥动脉保护作用^[36]。除了 microRNA-92a,多种 microRNA 也在剪切力诱导形成的斑块中被发现与巨噬细胞极化相关。临床研究发现,血浆 microRNA-155 表达水平与冠状动脉慢血流现象密切相关^[37]。在使用部分结扎颈动脉改变剪切力的小鼠动脉粥样硬化模型中, microRNA-155 在病变巨噬细胞中表达升高^[38],拮抗 microRNA-155 促使 M1 向 M2 型极化^[39]。microRNA-146a 在受到异常剪切力的小鼠主动脉弓区域斑块中表达升高^[40],其作用与抑制

巨噬细胞炎症相关, 给与高脂血症小鼠 microRNA-146a 类似物治疗可有效抑制动脉粥样硬化进展^[41]。骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是 TGF- β 超家族成员, 在成骨细胞中发现流体剪切力可诱导 BMP-7 上调^[42], BMP-7 作为有效的抗炎因子, 已在临床上用于骨折修复治疗, 研究发现 BMP-7 通过抑制 p38 和 c-JNK 促炎通路、激活 Smad 和 ERK 抗炎通路, 诱导单核巨噬细胞向 M2 型极化, 减少 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化程度^[43]。

巨噬细胞能够在抗炎和促炎表型间转换, 其高度可塑性成为组织工程血管领域研究中的热点, 在生物材料血管化过程中, 巨噬细胞对机械力的感知发挥着重要作用。接种在可吸收纤维支架的 THP-1 衍生的巨噬细胞, 在模拟的生理水平剪切力(~ 1 Pa)环境中的活化能力强于静态组, M1 及 M2 型巨噬细胞分泌的促炎和抗炎细胞因子均增加, M1/M2 比例适度增加, 提示了生物材料移植早期巨噬细胞极化的特点^[44]。基于小肠黏膜下层组成的脱细胞组织工程血管, 结合肝素和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 移植到绵羊的动脉系统中, 发现 VEGF 捕获的循环单核细胞明显超过血液中的内皮祖细胞, 进一步分化为具有生理活性的血管内皮细胞及 M2 型巨噬细胞(CD14⁺/CD163⁺)。并且, 表面施加 10 dyn/cm² 剪切力的单核细胞与静态组相比, 产生了更多的一氧化氮, 基因表达谱中 eNOS、CD144/血管内皮细胞钙黏素等内皮细胞基因以及动脉内皮细胞标志物 EphB2 表达增高, 说明受到剪切力的单核-巨噬细胞分化为动脉内皮细胞, 且分化形成的细胞具有正常内皮细胞的功能。该研究结果表明, 可能存在第 5 种 M2 类型的巨噬细胞(M2e), 当机体需要对植入物进行内皮化时, 在血流剪切力的作用下, M2 或 M2e 可以转化为内皮细胞^[45]。

5 总结与展望

FSS 是生物力学微环境的重要组成部分, 在动脉粥样硬化病变过程中的作用越来越被重视, 血管弯曲或分叉处常出现低且振荡的剪切力, 并且 LSS 常见于狭窄上游区域, OSS 常见于狭窄下游区域。在 LSS 或 OSS 环境中, 单核-巨噬细胞被募集至血管内皮下。在 LSS 血管区域中, 巨噬细胞胞葬能力下降、极化为 M1 型巨噬细胞的比例增加, 促进脂质坏死核心形成、维持斑块的炎症状态, 推进动脉粥样硬化进程。此外, 在侧支动脉血管生成、生物医学纳米颗粒和组织工程血管研发方面, 正常或偏高剪切力激活的单核-巨噬细胞亦具有独特作用优势。图 1 展示了 FSS 对单核-巨噬细胞的作用总结。

目前, 几种药物被证实能够通过抑制单核细胞

与内皮细胞的黏附作用, 减轻剪切力诱导的动脉粥样硬化斑块形成, 如他汀类药物^[46]、白藜芦醇^[47]、萝卜硫素^[48]等。因此, 进一步了解和阐明剪切力对单核-巨噬细胞系统的作用机制, 有助于开发新型有效的治疗策略。

流体剪切力如何介导单核-巨噬细胞表型和功能发生转变, 及其在动脉粥样硬化性疾病中的作用仍需要缜密的研究, 目前已有小样本临床试验对流体剪切力与冠状动脉粥样硬化病变的发生发展进行探索^[49]。基础研究中, 团队构建了靶向巨噬细胞炎症的高灵敏性磁粒子成像^[50], 为在体水平探讨剪切力与巨噬细胞高表达分子之间的相关性创造了可能。结合离体水平对血管段整体成像方法的应用^[51-52], 有机会将剪切力与血管壁成分进行空间水平的共定位分析。在临床诊疗中, 流体力学指导冠心病的治疗也日益得到人们的重视, 陈韵岱教授牵头制定了《中国冠状动脉血流储备分数测定技术临床路径专家共识》用于改善患者预后, 并降低治疗费用^[53]。2018 年, 陈韵岱教授团队和涂圣贤教授团队联合完成了第 1 例人体基于光学相干断层成像技术(optical coherence tomography, OCT) 计算的血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)—OFR 评估冠状动脉病变对血流动力学的影响^[54]。无创计算血流储备分数(FFR_{CT})的临床应用也被广泛认可, 为无创计算流体剪切力提供了理论和实践基础, 但目前尚无可评估流体剪切力与单核-巨噬细胞表型和功能的临床影像手段。深入了解剪切力影响单核-巨噬细胞的作用机制, 有助于建立动脉粥样硬化性血管疾病危险分层体系、寻找疾病治疗靶点以及推进生物材料研发, 进一步将研究成果转化为临床应用。

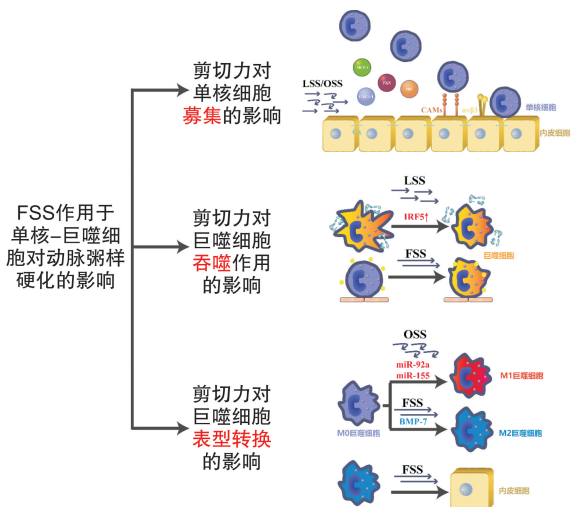


图 1 FSS 作用于单核-巨噬细胞对动脉粥样硬化的影响

Figure 1 Effect of fluid shear force on mononuclear-macrophages in atherosclerosis

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gijssen F, Katagiri Y, Barlis P, et al. Expert recommendations on the assessment of wall shear stress in human coronary arteries: existing methodologies, technical considerations, and clinical applications[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(41):3421-3433.
- [2] Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4):653-667.
- [3] Friedman MH, Deters OJ, Mark FF, et al. Arterial geometry affects hemodynamics. A potential risk factor for atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 1983, 46(2):225-231.
- [4] Tarbell JM. Mass transport in arteries and the localization of atherosclerosis[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2003, 5:79-118.
- [5] Baeyens N, Bandyopadhyay C, Coon BG, et al. Endothelial fluid shear stress sensing in vascular health and disease[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(3):821-828.
- [6] 杨俊杰, 杨晓波, 荆晶, 等. 冠状动脉粥样硬化病变流体力学无创评估的初步研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(8):716-721.
- [7] De Wilde D, Trachet B, De Meyer GRY, et al. Shear stress metrics and their relation to atherosclerosis: an in vivo follow-up study in atherosclerotic mice[J]. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44(8):2327-2338.
- [8] 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.
- [9] Xing R, Moerman AM, Ridwan Y, et al. Temporal and spatial changes in wall shear stress during atherosclerotic plaque progression in mice[J]. *R Soc Open Sci*, 2018, 5(3):171447.
- [10] Varela A, Piperi C, Sigala F, et al. Elevated expression of mechanosensory polycystins in human carotid atherosclerotic plaques; association with p53 activation and disease severity[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:13461.
- [11] Qiao R, Qiao H, Zhang Y, et al. Molecular imaging of vulnerable atherosclerotic plaques in vivo with osteopontin-specific upconversion nanoprobe[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(2):1816-1825.
- [12] Baeriswyl DC, Prionisti I, Peach T, et al. Disturbed flow induces a sustained, stochastic NF- κ B activation which may support intracranial aneurysm growth in vivo[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):4738.
- [13] Aoki T, Yamamoto K, Fukuda M, et al. Sustained expression of MCP-1 by low wall shear stress loading concomitant with turbulent flow on endothelial cells of intracranial aneurysm[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4(1):48.
- [14] Aoki T, Frösen J, Fukuda M, et al. Prostaglandin E₂-EP2-NF- κ B signaling in macrophages as a potential therapeutic target for intracranial aneurysms[J]. *Sci Signal*, 2017, 10(465):100.
- [15] Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2007, 9:121-167.
- [16] Cancel LM, Ebong EE, Mensah S, et al. Endothelial glycocalyx, apoptosis and inflammation in an atherosclerotic mouse model[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 252:136-146.
- [17] 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.
- [18] Cooper S, Teoh H, Campeau MA, et al. Empagliflozin restores the integrity of the endothelial glycocalyx in vitro[J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 459(1-2):121-130.
- [19] Chen J, Green J, Yurdagül A, et al. α v β 3 Integrins mediate flow-induced NF- κ B activation, proinflammatory gene expression, and early atherogenic inflammation[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(9):2575-2589.
- [20] Wong CW, Christen T, Roth I, et al. Connexin 37 protects against atherosclerosis by regulating monocyte adhesion[J]. *Nat Med*, 2006, 12(8):950-954.
- [21] Pfenniger A, Meens MJ, Pedrigo RM, et al. Shear stress-induced atherosclerotic plaque composition in ApoE(-/-) mice is modulated by connexin37[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243(1):1-10.
- [22] Cheng C, Tempel D, Van Haperen R, et al. Shear stress-induced changes in atherosclerotic plaque composition are modulated by chemokines[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(3):616-626.
- [23] Dekker RJ, Van Thienen JV, Rohlena J, et al. Endothelial KLF2 links local arterial shear stress levels to the expression of vascular tone-regulating genes[J]. *Am J Pathol*, 2005, 167(2):609-618.
- [24] Qiao C, Li S, Lu H, et al. Laminar flow attenuates macrophage migration inhibitory factor expression in endothelial cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):2360.
- [25] Sunderkötter C, Goebeler M, Schulze-Osthoff K, et al. Macrophage-derived angiogenesis factors[J]. *Pharmacol Ther*, 1991, 51(2):195-216.
- [26] 吴金锟, 马树沛, 孙玲玲, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤微环境中 CD68 表达与微血管密度的关系及意义[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(3):193-196.
- [27] Fujita M, Sasayama S. Coronary collateral growth and its therapeutic application to coronary artery disease[J]. *Circ J*, 2010, 74(7):1283-1289.
- [28] Vries MH, Wagenaar A, Verbruggen SE, et al. CXCL1 promotes arteriogenesis through enhanced monocyte recruitment into the peri-collateral space[J]. *Angiogenesis*, 2015, 18(2):163-171.
- [29] Zhu H, Zhang M, Liu Z, et al. AMP-activated protein kinase α 1 in macrophages promotes collateral remodeling and arteriogenesis in mice in vivo[J]. *Arterio-*

- scler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(9):1868-1878.
- [30] Heuslein JL, Meisner JK, Li X, et al. Mechanisms of amplified arteriogenesis in collateral artery segments exposed to reversed flow direction [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(11):2354-2365.
- [31] Seneviratne AN, Edsfeldt A, Cole JE, et al. Interferon regulatory factor 5 controls necrotic core formation in atherosclerotic lesions by impairing efferocytosis [J]. *Circulation*, 2017, 136(12):1140-1154.
- [32] Moore TL, Hauser D, Gruber T, et al. Cellular shuttles: monocytes/macrophages exhibit transendothelial transport of nanoparticles under physiological flow [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(22):18501-18511.
- [33] Seneviratne AN, Cole JE, Goddard ME, et al. Low shear stress induces M1 macrophage polarization in murine thin-cap atherosclerotic plaques [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 89(Pt B):168-172.
- [34] Lu Q, Meng Q, Qi M, et al. Shear-sensitive lncRNA AF131217.1 inhibits inflammation in HUVECs via regulation of KLF4 [J]. *Hypertension*, 2019, 73(5):e25-e34.
- [35] Chang YJ, Li YS, Wu CC, et al. Extracellular microRNA-92a mediates endothelial cell-macrophage communication [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(12):2492-2504.
- [36] Li Z, Martin M, Zhang J, et al. Krüppel-like factor 4 regulation of cholesterol-25-hydroxylase and liver X receptor mitigates atherosclerosis susceptibility [J]. *Circulation*, 2017, 136(14):1315-1330.
- [37] 杨朋康, 董昕. 血浆微小核糖核酸-155 表达与冠状动脉慢血流的相关性研究 [J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(6):394-398.
- [38] Nazari-Jahantigh M, Wei Y, Noels H, et al. MicroRNA-155 promotes atherosclerosis by repressing Bcl6 in macrophages [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(11):4190-4202.
- [39] Teng C, Lin C, Huang F, et al. Intracellular codelivery of anti-inflammatory drug and anti-miR 155 to treat inflammatory disease [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(8):1521-1533.
- [40] Cheng HS, Besla R, Li A, et al. Paradoxical suppression of atherosclerosis in the absence of microRNA-146a [J]. *Circ Res*, 2017, 121(4):354-367.
- [41] Li K, Ching D, Luk FS, et al. Apolipoprotein E enhances microRNA-146a in monocytes and macrophages to suppress nuclear factor- κ B-driven inflammation and atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2015, 117(1):e1-e11.
- [42] Sharp LA, Lee YW, Goldstein AS. Effect of low-frequency pulsatile flow on expression of osteoblastic genes by bone marrow stromal cells [J]. *Ann Biomed Eng*, 2009, 37(3):445-453.
- [43] Shoulders H, Garner KH, Singla DK. Macrophage depletion by clodronate attenuates bone morphogenetic protein-7 induced M2 macrophage differentiation and improved systolic blood velocity in atherosclerosis [J]. *Transl Res*, 2019, 203:1-14.
- [44] Wissing TB, Van Haften EE, Koch SE, et al. Hemodynamic loads distinctively impact the secretory profile of biomaterial-activated macrophages-implications for in situ vascular tissue engineering [J]. *Biomater Sci*, 2019, 8(1):132-147.
- [45] Smith RJ, Nasiri B, Kann J, et al. Endothelialization of arterial vascular grafts by circulating monocytes [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1622.
- [46] Wang L, Luo JY, Li B, et al. Integrin-YAP/TAZ-JNK cascade mediates atheroprotective effect of unidirectional shear flow [J]. *Nature*, 2016, 540(7634):579-582.
- [47] Seo Y, Park J, Choi W, et al. Antiatherogenic effect of resveratrol attributed to decreased expression of ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(4):675-684.
- [48] Nallasamy P, Si H, Babu PV, et al. Sulforaphane reduces vascular inflammation in mice and prevents TNF- α -induced monocyte adhesion to primary endothelial cells through interfering with the NF- κ B pathway [J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(8):824-833.
- [49] Nicol ED, Norgaard BL, Blanke P, et al. The future of cardiovascular computed tomography: advanced analytics and clinical insights [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(6):1058-1072.
- [50] Tong W, Hui H, Shang W, et al. Highly sensitive magnetic particle imaging of vulnerable atherosclerotic plaque with active myeloperoxidase-targeted nanoparticles [J]. *Theranostics*, 2021, 11(2):506-521.
- [51] Becher T, Riascos-Bernal DF, Kramer DJ, et al. Three-dimensional imaging provides detailed atherosclerotic plaque morphology and reveals angiogenesis after carotid artery ligation [J]. *Circ Res*, 2020, 126(5):619-632.
- [52] Dazzi M, Rowland EM, Mohri Z, et al. 3D confocal microscope imaging of macromolecule uptake in the intact brachiocephalic artery [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 310:93-101.
- [53] 《中国冠状动脉血流储备分数测定技术临床路径专家共识》专家组. 中国冠状动脉血流储备分数测定技术临床路径专家共识 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2019, 27(3):121-133.
- [54] Tian F, Yu W, Huang J, et al. First presentation of integration of intravascular optical coherence tomography and computational fractional flow reserve [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019, 35(4):601-602.