

文章编号: 1004-7220(2020)06-0760-07

# 力学因素对血管内皮细胞成血管影响及机制的研究进展

李佳宜<sup>1</sup>, 房兵<sup>2</sup>

(1. 上海交通大学医学院, 上海 200025; 2 上海交通大学医学院附属第九人民医院 口腔正畸科, 上海 200011)

**摘要:** 血管内皮细胞的成血管能力受多重力学因素的影响。力学因素通过调控血管内皮细胞生长的微环境, 引导细胞骨架重排, 介导细胞内信号转导, 影响细胞迁移、连接等行为, 进而调控其成血管水平。然而不同性质的力学刺激对其成血管能力的调节作用不尽相同。综述及讨论 5 种力学因素(剪切力、牵张力、低强度脉冲式超声、微重力和材料性质)对血管内皮细胞成血管影响的研究工作及进展, 为深入研究血管生物力学提供基础与思路。

**关键词:** 血管内皮细胞; 力学因素; 血管生成

**中图分类号:** R 318.01      **文献标志码:** A

**DOI:** 10.16156/j.1004-7220.2020.06.018

## Research Progress in Effects of Mechanical Factors on Angiogenesis of Vascular Endothelial Cells and the Mechanism

LI Jiayi<sup>1</sup>, FANG Bing<sup>2</sup>

(1. School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China; 2. Department of Orthodontics, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China)

**Abstract:** The angiogenic capacity of vascular endothelial cells is influenced by multiple mechanical factors. Mechanical factors guide the rearrangement of cytoskeleton, mediate intracellular signal transduction, affect cell migration, orientation and other behaviors, and then regulate their angiogenic capacity. However, different types of mechanical stimulation have different effects on their angiogenic capacity. This article summarizes and discusses the research work and progress of the influence of five mechanical factors (shear force, stretch stress, low-intensity pulsed ultrasound, microgravity, material properties) on vascular endothelial cell angiogenesis, which provides a basis and ideas for in-depth research of vascular biomechanics.

**Key words:** vascular endothelial cells; mechanical factors; angiogenesis

血管对组织和器官至关重要, 并且血管的生成和重建对心血管疾病、骨折、软组织损伤等病理状态都具有重要作用。血管生成是指在现有血管基础上通过内皮细胞的出芽、增殖、迁移形成新血管的过程。例如: 在创伤愈合过程中, 血管新生的阶

段就包括血管基底膜降解、出芽尖端内皮细胞向创口迁移、尖端后的细胞继续增殖、芽体形成管腔、芽体之间吻合, 血管外周细胞和平滑肌细胞招募、新基底膜形成、血管网络形成并重塑<sup>[1]</sup>。目前, 在细胞水平上评价血管生成能力的常用的指标包括细

收稿日期: 2020-03-11; 修回日期: 2020-04-25

通信作者: 房兵, 教授, E-mail: 2334944496@qq.com

细胞的增殖、迁移以及小管形成水平<sup>[2]</sup>。

人体处于力学环境之中,力学因素影响机体的生命活动,血管在行使和维持血流、与组织进行物质交换等功能时也离不开力学环境<sup>[3]</sup>。血管内皮细胞在管腔面与血流直接接触,受到流体剪切力的作用,同时也会受到来源于心脏跳动和组织收缩的牵张力。生理范围的力学刺激可以维持血管结构和功能稳定,而异常力学刺激则会打破这种平衡<sup>[4-5]</sup>。

随着力学生物学的发展,大量研究开始揭示力学对血管内皮细胞成血管的影响,包括细胞应力信号传导和细胞功能调控机制<sup>[6]</sup>。血管内皮细胞受

物理微环境的影响机制,就已有的研究来看,其力学感受器有:整合素、G 蛋白耦联受体 68 (G protein-coupled receptor 68, GPR68)、离子通道 Piezo 蛋白家族以及瞬时感受器电位蛋白 (transient receptor potential, TRP) 和神经丛蛋白 Plexin D1,下游的信号传导可能通过以下通路完成: Hippo 通路、蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 通路、Ras-MAPK 级联反应信号通路、Notch 通路 (见图 1)。

本文针对目前研究关注的不同性质力学因素 (剪切力、牵张力、低强度脉冲式超声、微重力和材料性质) 对血管内皮细胞成血管影响的相关研究进行综述,为进一步的研究探索方向。

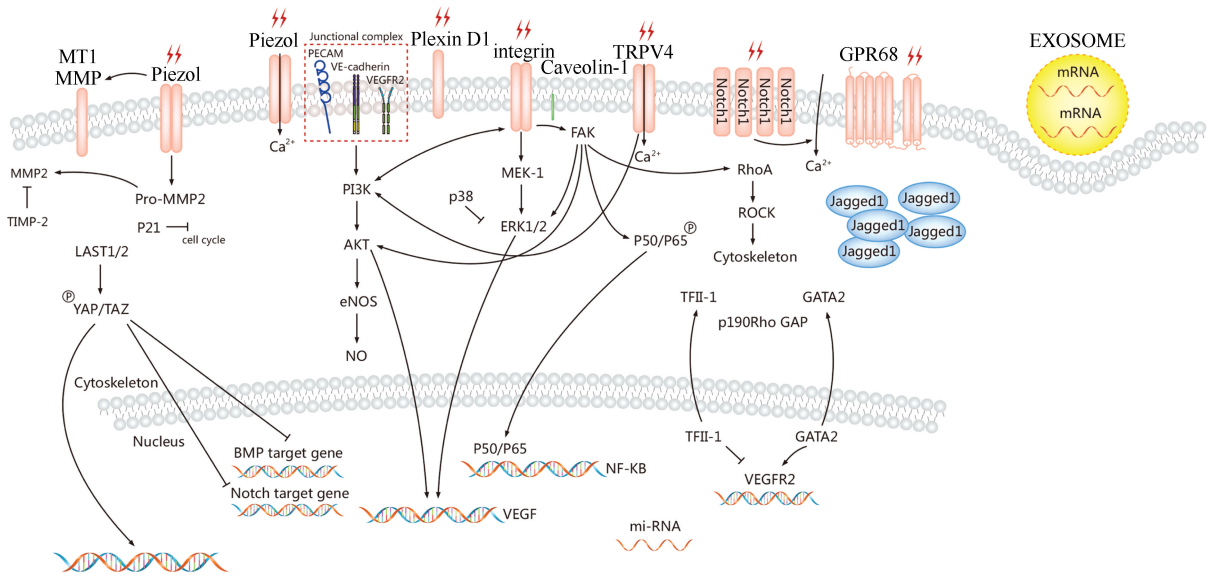


图 1 力学信号在血管内皮细胞内可能的传导途径  
Fig.1 Possible mechanical signals in vascular endothelial cells

## 1 剪切力对血管内皮细胞成血管的影响

剪切力是研究较早且较为成熟的一种影响血管内皮细胞成血管的力学因素。血管内皮细胞的剪切力可通过血液或组织液的流动形成,而剪切力可以通过影响血管内皮细胞的迁移调控血管的新生,其发挥效应依赖于施加应力的大小和模式。

剪切力大小对迁移有不同的影响。Franco 等<sup>[7]</sup>在小鼠和斑马鱼上发现,血管内皮细胞有从低血流量血管向高血流量血管迁移的趋势,即向受剪切力大的血管迁移。Kang 等<sup>[8]</sup>研究发现,0.5 Pa 剪切力和 1  $\mu\text{mol/L}$  的 1-磷酸鞘氨醇两者单独均不能

促进人脐静脉内皮细胞成血管,而将两者共同刺激人脐静脉内皮细胞时,血管内皮细胞发芽增加。Urbich 等<sup>[9]</sup>发现,当剪切力为 1.5 Pa 时,细胞的迁移被促进。此外,剪切力模式对血管的稳定有不同影响。Juarez 等<sup>[10]</sup>发现,用 1.5 Pa 层流剪切力或者 1 Hz、1.5 Pa 湍流剪切力刺激人脐动脉内皮细胞,湍流会促炎,而层流可以维持血管的稳态。

在剪切力促进成血管的机制方面,整合素  $\alpha_5\beta_1$ <sup>[9]</sup>、钙离子通道 Piezot 1<sup>[10]</sup> 和 Plexin D1<sup>[11]</sup> 均能感受剪切力,并且激活磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/AKT 和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein

kinases, ERK1/2) 通路。Mack 等<sup>[12]</sup>发现, NOTCH1 也可以感受剪切力, 并且会沿剪切力方向聚集, 通过增加细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度来调节细胞间链接。GPR68 也可以感受剪切力并增加细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度, 但下游信号仍不明确<sup>[13]</sup>。Driessen 等<sup>[14]</sup>通过对人脐静脉内皮细胞施加 1 Pa 剪切力, 发现此时细胞内 Jagged1 聚集成簇, 并有效调节 Notch 信号。Franco 等<sup>[15]</sup>发现, 在敲除人脐静脉内皮细胞非经典 Wnt 的 Wnt5a 和 Wnt11 后, 当剪切力相同时, 细胞对剪切力的敏感性增加, 表现为细胞迁移的促进。

也有学者通过体内实验研究剪切应力影响血管内皮细胞的生物学行为。研究发现, 动静脉 (arteriovenous, AV) 分流术可以为移植植物提供更充足的血供<sup>[16]</sup>。Schmidt 等<sup>[17]</sup>通过对小鼠创建 AV 分流, 证实了这种方法可以通过增加移植静脉的血流量, 升高血管壁上的剪切力, 促使血管的快速萌芽, 形成微血管网络。Henn 等<sup>[18]</sup>发现, AV 分流的模型可以增大移植静脉的血流量, 从而升高剪切力, 此时血管内皮细胞内 miR-223-3p、miR-130b-3p、let-7c-5p 等 9 个 miRNA 的表达改变, 进而上调趋化因子 CXCL2 和白介素  $1\alpha$  的表达, 增加氧合相关的基因低氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 和血红素加氧酶-1 (heme oxygenase 1, Hmox1) 的转录, 并下调胚胎转录因子叉头框蛋白 C1 (forkheadbox C1, FOXC1) 和线粒体膜蛋白 (synaptojanin-2-binding protein, SYN2BP) 的表达, 最终促进血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达和血管再生。

因此, 适当的剪切力可以促进血管内皮细胞的迁移和血管的稳定, 其过程是通过复杂的信号转导通路调控, 但是具体的调节机制目前尚不完全明确, 还需要不断的探索研究。

## 2 牵张力对血管内皮细胞成血管的影响

血管内皮细胞在生理条件下还会受到牵张力, 主要来源于心脏跳动和组织收缩。这种机械力也会通过影响血管内皮细胞的和细胞骨架排列迁移来调节血管的生成。

牵张力包括以一定频率间歇加力的周期性牵张力和持续保持一定形变量的持续性牵张力, 其大小和方式对血管内皮细胞的细胞骨架排列的影响

不同。Rosenfeld 等<sup>[19]</sup>用 10% 应变的持续牵张力刺激, 形成了平行于拉伸方向的细胞骨架和血管状结构, 而用周期性牵张力刺激形成的细胞骨架和血管状结构与拉伸方向呈  $30^\circ \sim 60^\circ$  夹角; 在体内植入内皮细胞和成纤维细胞共培养 3 d 的明胶海绵支架, 发现受持续拉伸的血管再生支架中血管样结构比未拉伸材料中的血管长 2.5 倍, 表明在有拉伸应力的环境中血管再生更活跃。Wilkins 等<sup>[20]</sup>发现, 在 20% 应变下, 用 1 Hz 周期性牵张力拉伸人脐静脉内皮细胞, 会诱导血管生成和新芽的垂直排列 (与拉伸方向呈  $60^\circ \sim 90^\circ$  夹角), 而较低频率 1/12 Hz 牵张力相比于无牵拉组, 会降低血管再生。Yung 等<sup>[21]</sup>用 13% 应变、1 Hz 频率的周期性牵张力刺激人脐静脉内皮细胞, 将这些受刺激的人脐静脉内皮细胞和未受刺激的人主动脉平滑肌共培养, 结果发现, 人脐静脉内皮细胞通过分泌血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF), 可使人主动脉平滑肌细胞向人脐静脉内皮细胞定向迁移, 从而达到稳定血管的作用。

牵张力对血管内皮细胞的影响是通过力学感受器以及复杂的信号通路来实现的。Thodeti 等<sup>[22]</sup>对人脐静脉内皮细胞施加周期性牵张力, 此时细胞膜上 TRPV4 离子通道开放, 激活了 PI3K 和整合素依赖性的信号通路。Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 和转录共激活因子 PDZ 结合基序 (transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, TAZ) 最近也被证实是感受牵张力并且促进血管的发育和稳定的必要蛋白<sup>[23-24]</sup>。Li 等<sup>[25]</sup>用 5% 形变量、1.25 Hz 频率的周期性牵张力刺激血管内皮前体细胞, 发现 miR-129-1-3p 生成降低, 从而增加 Runt 相关转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, RUNX2) 和 VEGF 的表达, 最终促进其向内皮细胞分化。

血管内皮细胞对牵张力和剪切力的生物行为表现具有一定的差异。Sinha 等<sup>[26]</sup>将 9% 应变的周期性牵张力和剪切力共同作用于人脐静脉内皮细胞, 发现在 80 mPa 低剪切应力下, 细胞排列受牵张力支配, 而在 550 mPa 较高剪应力下, 细胞排列由剪切应力主导。Milkiewicz 等<sup>[27]</sup>发现, 牵张力能激活人脐静脉内皮细胞的 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  生成并促进血管生成, 而用剪切力未检测到 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  的表达升高和激活。

### 3 低强度脉冲超声对血管内皮细胞成血管的影响

超声波是频率高于人类听觉极限的声波振动,它是可以穿透人体组织的高频率声压力波。低强度脉冲超声(low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS)是超声波的一种形式,与传统超声相比,其具有低能量强度( $<3 \text{ W/cm}^2$ )并以脉冲波形式输出的特点。描述 LIPUS 包括 4 个参数:脉冲频率、脉冲重复频率、脉冲持续时间和强度。超声波已在医学中被广泛用于诊断、治疗以及手术中,并且 LIPUS 被认为是一种非侵入性且安全的手段<sup>[28]</sup>。许多研究证实,LIPUS 对活组织的机械刺激可以引起生物化学反应,最终促进组织愈合<sup>[29-31]</sup>。

常用的 LIPUS 频率为 1~2 MHz,脉冲重复频率为 1.0 kHz,脉冲持续时间为 200  $\mu\text{s}$ ,其发挥效应依赖于 LIPUS 的强度。Kang 等<sup>[32]</sup>用强度为  $15.5 \text{ mW/cm}^2$  的 LIPUS 刺激人脂肪干细胞和人脐静脉内皮细胞,发现细胞增殖活跃,并且干细胞向内皮细胞分化增加,从而促进血管生成。Zhou 等<sup>[33]</sup>采用强度为  $(30 \pm 5.0) \text{ mW/cm}^2$  的 LIPUS 刺激人脐静脉内皮细胞,发现细胞的迁移和成血管能力提高。而 Su 等<sup>[34]</sup>研究证实,采用高强度 LIPUS ( $210 \text{ mW/cm}^2$ )通过激活 p38-MAPK 通路和内质网应激,可以促进人脐静脉内皮细胞凋亡,并抑制血管生成。

而 LIPUS 在血管内皮细胞内信号传导的研究鲜有报道。Shindo 等<sup>[35]</sup>发现,整合素  $\beta 1$  和微囊蛋白 1 (caveolin-1)可以传导 LIPUS 刺激信号,从而 VEGF、内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、磷酸化 ERK 和磷酸化 Akt 的表达有明显增加。Xu 等<sup>[36]</sup>等用 LIPUS 刺激人脐静脉内皮细胞,发现 YAP/TAZ 可以感受 LIPUS 并转位进入细胞核以激活靶基因,但是核内的靶基因并未见报道。

LIPUS 对血管内皮细胞成血管有明显的影响作用,但分子生物学机制仍不是十分明确,对其开展进一步深入研究有重要的意义。

### 4 微重力对血管内皮细胞成血管的影响

血管内皮细胞对微重力非常敏感,并在这种条件下会发生形态和功能变化<sup>[37]</sup>。常用模拟微重力

的设备有旋转容器(rotating wall vessel, RWV)、随机定位机(the random positioning machine, RPM)和快速旋转 2D 调节器(fast rotating 2D clinostat)<sup>[38]</sup>等。学者们将其应用于对细胞的实验,探讨微重力对血管内皮细胞的影响,但研究结果一直存有争议。有研究认为,微重力可以促进血管生成。Shi 等<sup>[39]</sup>将人脐静脉内皮细胞置于 clinostat 模拟的微重力 24 h,结果显示,通过 PI3K/Akt/eNOS 信号途径介导,促进了内皮细胞的成环和细胞迁移。Xie 等<sup>[40]</sup>研究发现,模拟微重力可以增强斑马鱼 CVP 尾静脉丛的发育和重塑,PI3K/nos2b 信号传导途径参与了这一过程的调控。

也有研究认为,微重力对血管生成有抑制作用, Mariotti 等<sup>[41]</sup>用 RPM 和 RWV 模拟微重力刺激人微血管内皮细胞,发现微重力上调 p21 和基质金属蛋白酶抑制剂-2 (tissue inhibitor-2, TIMP-2) 的表达并下调白介素 8,从而抑制增殖和血管生成,但是没有影响细胞的迁移能力;Li 等<sup>[42]</sup>直接通过太空卫星将人脐静脉内皮细胞暴露于真实微重力下,结果发现,太空微重力减少了肌动蛋白和微管蛋白的表达,抑制了细胞外基质/整合素/黏着斑途径的激活,降低了一些促成血管的细胞因子生成,如内皮糖蛋白 CD105、胰岛素样生长因子结合蛋白-2、PDGF 和炎症因子正五聚素蛋白 3 (pentraxin 3, PTX3),然而外泌体介导的 61 个 mRNA 转录增加,提示细胞间的信息传递增强。

微重力影响血管内皮细胞的信号传导十分复杂,研究结果分歧较大,生物学行为的改变机制等均处于初步的探索阶段。

### 5 材料力学性能对血管内皮细胞成血管的影响

内皮细胞的力学微环境对其生物学行为也有明显的影响,在血管再生研究中是热点,材料的基底硬度、三维结构、拓扑结构对内皮细胞形态、迁移、定位都有广泛的影响。

研究者们通过不同方法调整材料的基底刚度,发现基底刚度对血管内皮细胞和血管网络的形态有影响<sup>[43-45]</sup>。Yamamura 等<sup>[43]</sup>发现,牛肺微血管内皮细胞在刚度为 0.5 kPa 凝胶中细胞形成致密的薄血管网络,而在刚度为 2 kPa 凝胶中细胞形成更深

的血管网络。Mammoto 等<sup>[45]</sup>也发现,人脐静脉内皮细胞在 0.4 kPa 凝胶中更扁平更能支持稳定毛细管形成,并认为这通过影响 RhoGTP 酶激活蛋白(Rho GTPase activating protein, p190RhoGAP)的活性,调控核内转录因子 TFII-I 和 GATA2 最终增加了血管内皮细胞生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)的表达。而 Forget 等<sup>[44]</sup>认为,这种效果与招募 CD11b<sup>+</sup>/Piezo1<sup>+</sup>的单核细胞有关。

在材料的三维结构方面,学者的关注点主要是材料的孔径大小。Li 等<sup>[46]</sup>研究发现,孔径为 0.75~0.90 mm 的羟基磷灰石支架相比孔径为 0.50~0.65 mm 和 1.10~1.25 mm 的支架显示出更强的促血管生成能力。Temple 等<sup>[47]</sup>也证实,孔径为 0.8 mm 的聚己内酯 PCL 支架能让细胞更平均地渗透入支架内,并且带有细胞的支架相比无细胞支架在植入体内后有更高的 CD31<sup>+</sup>表达。

也有学者将基底刚度与孔径结合展开研究。Wu 等<sup>[48]</sup>研究发现,初始刚度大(抗拉强度约 1 MPa)、微孔结构多(孔隙率 98.3%)的多面体低聚倍半硅氧烷(polyhedral oligomeric silsesquioxane, PUU-POSS)支架有更多毛细血管的向内生长,且这种效果与巨噬细胞向 M2 极化抑制炎症有关。

材料作为支架,为细胞提供物理支持,材料力学性能的改变,可以经力学感受器传入胞内引起细胞骨架的重排,改变与之偶联的离子通道通透性或相关受体的活性,从而影响血管发芽和血管网络的形成,但其中的具体机制仍不明。材料应在满足力学性能要求的前提下优化其生物活性,以有效推进血管材料的研发。

## 6 结论

本文总结了目前研究关注的不同性质的力学因素,即剪切力、牵张力、低强度脉冲超声、微重力以及材料力学性能对血管内皮细胞成血管的影响。结果表明,利用适当的机械力或细胞外力学微环境刺激血管内皮细胞时,细胞的生物学行为会有所改变,可以表现为细胞形态变化、细胞骨架重排、迁移增加、成环能力提高等,促进其成血管的能力和再生,这证实了力学因素在血管再生中起着至关重要的作用。

血管内皮细胞膜上的力学感受器受到力学刺激后,将力学信号转导入胞内,耦联细胞外生理力学刺激与细胞内生物化学响应。虽然血管内皮细胞的力学研究已经取得一定的研究成果,但是现有研究还未能全面揭示力学因素诱导血管内皮细胞血管再生的分子机制、力学信号调控等。血管内皮细胞上力学感受器的发现、其如何感知并响应力学信号、并将力学刺激转为细胞内生物化学反应的机制仍是主要挑战。此外,当前多数学者对力学因素影响成血管内皮细胞的研究仍停留在单一类型,然而每种力学刺激有多个加载参数和模态,各种效应之间可能也会存在着协同作用,因此,如何有效地对血管内皮细胞进行力学加载,寻找最佳复合力学模拟类似体内的力学刺激,这些问题也亟待解决。

综上所述,力学信号可以明显地调控血管内皮细胞的成血管能力,同时力学信号也与血管内皮细胞参与的血管再生和血管病变有直接关系。机体在生理条件下要面对复杂的力学环境,而力学环境对血管内皮细胞参与的血管生长发育以及损伤血管的再生修复有明显的重要调控作用。因此,研究力学因素在成血管过程中所介导的分子机制非常重要,对全身各器官疾病的预防、治疗、再生修复等均有重要的意义。

## 参考文献:

- [1] 谢敏.创伤愈合过程中血管新生模式研究[D].苏州:苏州大学,2009.
- [2] 崔鹤蓉,李红艳,姜文艳,等.血管生成评价方法和模型研究进展[J].中国药理学杂志,2019,54(9):677-681.
- [3] TIAN GE, ZHOU JT, LIU XJ, *et al.* Mechanoreponse of stem cells for vascular repair [J]. World J Stem Cells, 2019, 11(12): 1104-1114.
- [4] 邓小燕.血流动力学研究进展——为庆贺冯元楨先生百岁生日而作[J].医用生物力学,2018,33(S):45-47.  
DENG XY. Research progress of hemodynamics: To celebrate Dr. Yuan-Cheng Fung's 100<sup>th</sup> birthday [J]. J Med Biomech, 2018, 33(S): 45-47.
- [5] DAVIES PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction [J]. Physiol Rev, 1995, 75(3): 519-560.
- [6] 齐颖新.血管力学生物学研究进展[J].医用生物力学,2018,33(S):80-84.  
QI YX. Progress on vascular mechanobiology [J]. J Med Biomech, 2018, 33(S): 80-84.
- [7] FRANCO CA, JONES ML, BERNABEU MO, *et al.* Dynamic endothelial cell rearrangements drive developmental

- vessel regression [J]. *PLoS Biol*, 2015, 13(4): e1002125.
- [ 8 ] KANG H, HONG Z, ZHONG M, *et al.* Piezo1 mediates angiogenesis through activation of MT1-MMP signaling [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(1): C92-C103.
- [ 9 ] URBICH C, DERNBACH E, REISSNER A, *et al.* Shear stress-induced endothelial cell migration involves integrin signaling via the fibronectin receptor subunits alpha5 and beta1 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(1): 69-75.
- [ 10 ] JULIAN AJ, ANDRAS I, WANG SP, *et al.* Piezo1 and Gq/G11 promote endothelial inflammation depending on flow pattern and integrin activation [J]. *J Exp Med*, 2018, 215(10): 2655-2672.
- [ 11 ] 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.
- [ 12 ] MACK JJ, MOSQUEIRO TS, ARCHER BJ, *et al.* NOTCH1 is a mechanosensor in adult arteries [J]. *Nat Commun*, 2017, doi: 10.1038/s41467-017-01741-8.
- [ 13 ] XU J, JAYANTI M, EMILIE V, *et al.* GPR68 senses flow and is essential for vascular physiology [J]. *Cell*, 2018, 173(3): 762-775.e16.
- [ 14 ] DRIESSEN RCH, STASSEN OMJA, SJÖQVIST M, *et al.* Shear stress induces expression, intracellular reorganization and enhanced Notch activation potential of Jagged1 [J]. *Integr Biol*, 2018, 10(11): 719-726.
- [ 15 ] FRANCO CA, JONES ML, BERNABEU MO, *et al.* Non-canonical Wnt signalling modulates the endothelial shear stress flow sensor in vascular remodeling [J]. *Elife*, 2016, 5: e07727.
- [ 16 ] EROL OO, SIRA M. New capillary bed formation with a surgically constructed arteriovenous fistula [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1980, 66(1): 109-15.
- [ 17 ] SCHMIDT VJ, HILGERT JG, COVI JM, *et al.* Flow increase is decisive to initiate angiogenesis in veins exposed to altered hemodynamics [J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0117407.
- [ 18 ] HENN D, ABU-HALIMA M, WERMKE D, *et al.* MicroRNA-regulated pathways of flow-stimulated angiogenesis and vascular remodeling *in vivo* [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1), doi: 10.1186/s12967-019-1767-9.
- [ 19 ] ROSENFELD D, LANDAU S, SHANDALOV Y, *et al.* Morphogenesis of 3D vascular networks is regulated by tensile forces [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(12): 3215-3220.
- [ 20 ] WILKINS JR, PIKE DB, GIBSON CC, *et al.* Differential effects of cyclic stretch on bFGF- and VEGF-induced sprouting angiogenesis [J]. *Biotechnol Prog*, 2014, 30(4): 879-88.
- [ 21 ] YUNG YC, CHAE J, BUEHLER MJ, *et al.* Cyclic tensile strain triggers a sequence of autocrine and paracrine signaling to regulate angiogenic sprouting in human vascular cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(36): 15279-15284.
- [ 22 ] THODETI CK, MATTHEWS B, RAVI A, *et al.* TRPV4 channels mediate cyclic strain-induced endothelial cell reorientation through integrin to integrin signaling [J]. *Circ Res*, 2009, 104(9): 1123-1130.
- [ 23 ] NETO F, KLAUS-BERGMANN A, ONG YT, *et al.* YAP and TAZ regulate adherens junction dynamics and endothelial cell distribution during vascular development [J]. *Elife*, 2018, 7: e31037.
- [ 24 ] LANDAU S, BEN-SHAUL S, LEVENBERG S. Oscillatory strain promotes vessel stabilization and alignment through fibroblast YAP-mediated mechanosensitivity [J]. *Adv Sci*, 2018, doi: 10.1002/adv.201800506.
- [ 25 ] LI N, WANG WB, BAO H, *et al.* MicroRNA-129-1-3p regulates cyclic stretch-induced endothelial progenitor cell differentiation by targeting Runx2 [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 5256-5267.
- [ 26 ] SINHA R, LE GAC S, VERDONSCHOT N, *et al.* Endothelial cell alignment as a result of anisotropic strain and flow induced shear stress combinations [J]. *Sci Rep*, 2016, doi: 10.1038/srep29510.
- [ 27 ] MILKIEWICZ M, DOYLE JL, FUDALEWSKI T, *et al.* HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  play a central role in stretch-induced but not shear-stress-induced angiogenesis in rat skeletal muscle [J]. *J Physiol*, 2007, 583(Pt 2): 753-766.
- [ 28 ] TER-HAAR G. Therapeutic application of ultrasound [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2007, 93(1-3): 111-129.
- [ 29 ] DYSON M, POND JB, JOSEPH J, *et al.* The stimulation of tissue regeneration by means of ultrasound [J]. *Clin Sci*, 1968, 35(2): 273-285.
- [ 30 ] CLAES L, WILLIE B. The enhancement of bone regeneration by ultrasound [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2007, 93(1-3): 384-398.
- [ 31 ] BERNAL A, PÉREZ LM, LUCAS B, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound improves the functional properties of cardiac mesoangioblasts [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2015, 11(6): 852-865.
- [ 32 ] KANG PL, HUANG HH, CHEN T, *et al.* Angiogenesis-promoting effect of LIPUS on hADSCs and HUVECs cultured on collagen/hyaluronan scaffolds [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 102: 22-33.
- [ 33 ] ZHOU XY, WU SY, ZHANG ZC, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound promotes endothelial cell-mediated osteogenesis in a conditioned medium coculture system with osteoblasts [J]. *Medicine*, 2017, 96(43): e8397
- [ 34 ] SU Z, XU T, WANG Y, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound promotes apoptosis and inhibits angiogenesis via p38 signaling-mediated endoplasmic reticulum stress in human endothelial cells [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(6): 4645-4654.
- [ 35 ] SHINDO T, ITO K, OGATA T, *et al.* Low-Intensity pulsed

- ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a mouse model of acute myocardial infarction [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36 (6): 1220-1229.
- [36] Xu XM, Xu TM, Wei YB, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound treatment accelerates angiogenesis by activating YAP/TAZ in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(12): 2655-2661.
- [37] CARLSSON SI, BERTILACCIO MT, BALLABIO E, *et al.* Endothelial stress by gravitational unloading; Effects on cell growth and cytoskeletal organization [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1642(3): 173-179.
- [38] STRAUCH SM, GRIMM D, CORYDON TJ, *et al.* Current knowledge about the impact of microgravity on the proteome [J]. *Expert Rev Proteomics*, 2019, 16(1): 5-16.
- [39] SHI F, WANG YC, ZHAO TZ, *et al.* Effects of simulated microgravity on human umbilical vein endothelial cell angiogenesis and role of the PI3K-Akt-eNOS signal pathway [J]. *PLoS One*, 2012, doi:10.1371/journal.pone.0040365.
- [40] XIE X, LEI D, ZHANG Q, *et al.* Effect of simulated microgravity induced PI3K-nos2b signalling on zebrafish cardiovascular plexus network formation [J]. *J Biomech*, 2019, doi: 10.1016/j.jbiomech.2019.02.019.
- [41] MARIOTTI M, MAIER JA. Gravitational unloading induces an anti angiogenic phenotype in human microvascularendothelial cells [J]. *J Cell Biochem*, 2008, 104(1): 129-135.
- [42] LI N, WANG C, SUN S, *et al.* Microgravity-induced alterations of inflammation-related mechanotransduction in endothelial cells on board SJ-10 satellite [J]. *Front Physiol*, 2018, doi: 10.3389/fphys.2018.01025
- [43] YAMAMURA N, SUDO R, IKEDA M, *et al.* Effects of the mechanical properties of collagen gel on the *in vitro* formation of microvessel networks by endothelial cells [J]. *Tissue Eng*, 2007, 13(7): 1443-1453.
- [44] FORGET A, GIANNI-BARRERA R, UCCELLI A, *et al.* Mechanically defined microenvironment promotes stabilization of microvasculature, which correlates with the enrichment of a novel Piezo-1+ population of circulating CD11b+/CD115+ monocytes [J]. *Adv Mater*, 2019, doi: 10.1002/adma.201808050
- [45] MAMMOTO A, CONNOR KM, MAMMOTO TA, *et al.* Mechanosensitive transcriptional mechanism that controls angiogenesis [J]. *Nature*. 2009, 457(7233): 1103-1108.
- [46] LI J, ZHI W, XU T, *et al.* Ectopic osteogenesis and angiogenesis regulated by porous architecture of hydroxyapatite scaffolds with similar interconnecting structure *in vivo* [J]. *Regen Biomater*, 2016, 3(5): 285-297.
- [47] TEMPLE JP, HUTTON DL, HUNG BP, *et al.* Engineering anatomically shaped vascularized bone grafts with hASCs and 3D-printed PCL scaffolds [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2014, 102(12): 4317-4325.
- [48] WU L, MAGAZ A, MAUGHAN E, *et al.* Cellular responses to thermoresponsive stiffness memory elastomer nanohybrid scaffolds by 3D-TIPS [J]. *Acta Biomater*, 2019, 85: 157-171.
- (上接第 759 页)
- [45] CHANG CF, RAMASWAMY G, SERRA R. Depletion of primary cilia in articular chondrocytes results in reduced Gli3 repressor to activator ratio, increased Hedgehog signaling, and symptoms of early osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20(2): 152-161.
- [46] WANN AKT, KNIGHT MM. Primary cilia elongation in response to interleukin-1 mediates the inflammatory response [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(17): 2967-2977.
- [47] THOMPSON CL, PATEL R, KELLY TA, *et al.* Hedgehog signalling does not stimulate cartilage catabolism and is inhibited by Interleukin-1 $\beta$  [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1): 373.
- [48] Wann AK, Thompson CL, Chapple JP, *et al.* Interleukin-1 $\beta$  sequesters hypoxia inducible factor 2 $\alpha$  to the primary cilium [J]. *Cilia*, 2013, 2(1): 17.
- [49] YANG Q, ZHOU Y, CAI P, *et al.* Up-regulated HIF-2 $\alpha$  contributes to the osteoarthritis development through mediating the primary cilia loss [J]. *Int immunopharmacol*, 2019, doi: 10.1016/j.intimp.2019.105762
- [50] ZHANG C, ZHANG S, SUN Y. Expression of IFT140 during bone development [J]. *J Histochem Cytochem*, 2019, 67(10): 723-734.
- [51] THOMPSON CL, WILES A, POOLE CA, *et al.* Lithium chloride modulates chondrocyte primary cilia and inhibits Hedgehog signaling [J]. *FASEB J*, 2015, 30(2): 716-726.
- [52] ANDREA CE, WIWEGER M, PRINS F, *et al.* Primary cilia organization reflects polarity in the growth plate and implies loss of polarity and mosaicism in osteochondroma [J]. *Lab Invest*, 2010, 90(7): 1091-1101.
- [53] ANDREA CE, ZHU JF, JIN H, *et al.* Cell cycle deregulation and mosaic loss of Ext1 drive peripheral chondrosarcomagenesis in the mouse and reveal an intrinsic cilia deficiency [J]. *J Pathol*, 2015, 236(2): 210-218.
- [54] HO L, ALI SA, AL-JAZRAWI M, *et al.* Primary cilia attenuate hedgehog signalling in neoplastic chondrocytes [J]. *Oncogene*, 2013, 32(47): 5388-5396.
- [55] BENOIST-LASSELIN C, MARGERIE ED, GIBBS L, *et al.* Defective chondrocyte proliferation and differentiation in osteochondromas of MHE patients [J]. *Bone*, 2006, 39(1): 17-26.