

文章编号:1004-7220(2017)01-0066-06

# L-NAME 诱导妊娠高血压大鼠动脉重建的特征

刘妍妍, 姚庆苹, 沈宝荣, 齐颖新, 张萍, 高立志

(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:** **目的** 探讨妊娠高血压大鼠动脉重建的特征。**方法** 采用亚硝基左旋精氨酸甲酯(L-nitro-arginine methyl-ester, L-NAME)诱导,构建妊娠高血压大鼠模型,以正常孕鼠为对照,用无创鼠尾血压测量仪测量血压以确认模型构建成功。测量血液黏度、左侧颈总动脉平均血流量,检测胸主动脉和颈总动脉的管壁厚度、管腔内径、张开角,计算并比较颈总动脉平均切应力的变化。Western blotting 检测胸主动脉血管成分胶原蛋白 I (collagen I, Col I)、胶原蛋白 III (collagen III, Col III) 表达,分析动脉血管重建程度。**结果** 妊娠高血压模型大鼠血黏度增加,平均血流量降低;颈总动脉和胸主动脉壁厚内径比明显增大;颈总动脉张开角减小,胸主动脉张开角增大;颈总动脉平均切应力降低( $28.52 \pm 3.08$ )%;Col I 表达下降,Col III 表达增加,Col I、III 比例显著减小。**结论** 妊娠高血压大鼠平均切应力下降,胸主动脉和颈总动脉发生血管重建。研究结果可以为妊娠高血压发病机制的深入研究提供基础实验数据支撑。

**关键词:** 妊娠高血压;大鼠模型;血管重建;切应力

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2017.01.011

## Characteristics of vascular remodeling in pregnant hypertensive rats induced by L-NAME

LIU Yan-yan, YAO Qing-ping, SHEN Bao-rong, QI Ying-xin, ZHANG Ping, GAO Li-zhi  
(*Institute of Mechanobiology & Medical Engineering, School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China*)

**Abstract:** **Objective** To elucidate the characteristics of vascular remodeling in pregnant hypertensive rats. **Methods** Pregnant rats were induced by L-nitro-arginine methyl-ester (L-NAME) to build hypertension models and normal pregnant rats were used as control. Using a programmable sphygmomanometer, the blood pressure was recorded with the tail-cuff method to ensure the hypertension model was successfully replicated. The changes of mean shear stress were determined after the blood viscosity, the average blood flow and the inner diameter in left common carotid artery were measured. To analyze the degree of arterial remodeling, the protein expression levels of collagen I (Col I) and III (Col III) were detected by Western blotting, and the media thickness, the inner diameter, the opening angel both in thoracic aorta and carotid artery were determined. **Results** The mean shear stress of common carotid artery was reduced by ( $28.52 \pm 3.08$ )% with the blood viscosity increasing and the average blood flow decreasing in pregnant hypertensive rats. Compared with control groups, the ratio of media thickness and inner diameter significantly increased in thoracic aorta and carotid artery, while the opening angel decreased in carotid artery and increased in thoracic aorta. With the expression of Col I decreasing and Col III increasing, the ratio of Col I and Col III went an apparent decline. **Conclusions** The mean shear stress is descending in pregnant hypertensive rat, with the remodeling of thoracic aorta and carotid artery. These results may provide new experimental references for further illustrating pathogenesis of pregnant hypertension.

**Key words:** Pregnant hypertension; Rat model; Vascular remodeling; Shear stress

收稿日期:2015-12-16; 修回日期:2016-01-30

基金项目:国家自然科学基金项目(11102112,11372190)。

通信作者:张萍,高级实验师, E-mail: appleping@sjtu.edu.cn;高立志,副研究员, E-mail: lzgao@sjtu.edu.cn。

妊娠高血压由妊娠所诱发,其发病率可高达10%,是威胁孕产妇健康的重要疾病。患病母体常出现高血压、蛋白尿、水肿等症状,严重者可引起抽搐、昏迷甚至死亡。目前对于母体的治疗缺少理想的方法,常规的降压药物会导致胎儿死亡;即使胎儿存活,在离开母体以后也会增加日后患高血压、糖尿病及血栓性疾病的风险。然而,有关妊娠高血压的发病机制并不完全清楚。

已有研究认为,妊娠高血压是由免疫学、遗传学、化学、物理等多种因素综合作用的结果,导致妊娠高血压疾病患者血容量减少、血液浓缩、血浆黏度及全血黏度增加,全身小动脉痉挛造成管腔狭窄,周围阻力增大,血流减慢,体液和蛋白质渗漏,微循环灌注不足,导致各脏器缺血、缺氧及功能障碍<sup>[1-2]</sup>。上述现象提示,妊娠高血压发病过程中血管力学环境发生明显改变,为了适应力学环境的变化,血管的形态结构和功能相应改变,即发生血管重建。因此,探索妊娠高血压动脉血管重建的特征,对于妊娠高血压综合征的发病机制研究意义重大。

血管重建包括结构重建和功能重建,血管生物学特性的改变是血管功能重建的主要表现之一。高血压过程中,血管重建最典型的特征包括中膜增厚、内径缩小和基质增多,但不同的血管变化不同。孕期的子宫血流量增加超过20倍并伴有明显的血管壁重建,大鼠子宫动脉的重建往往发生于孕期的最后7~8 d(相当于人妊娠晚期),伴随着血管壁的肥大和增生,分娩后的一段时间可以得到恢复<sup>[3]</sup>。研究发现,妊娠高血压患者小动脉外向重建,毛细血管密度增加<sup>[4]</sup>,而有关大动脉和中动脉血管重建的文献鲜有报道。

本研究采用亚硝基左旋精氨酸甲酯(L-nitro-arginine methylester, L-NAME)诱导制备妊娠高血压大鼠模型,测定妊娠高血压中颈总动脉平均切应力;通过检测血管胸主动脉、颈总动脉的几何形态学、血管成分及力学特性变化,探讨妊娠高血压血管重建的特征,以期对妊娠高血压疾病发病机制研究提供力学生物学的基础实验数据支撑。

## 1 实验材料与方法

### 1.1 制备 L-NAME 妊娠高血压大鼠

研究表明,采用一氧化氮合酶(nitric oxide

synthase, NOS)抑制剂 L-NAME 能够抑制妊娠晚期一氧化氮(nitric oxide, NO)合成,即抑制体内扩血管作用,诱导大鼠妊娠高血压反应;该模型所导致的孕鼠高血压反应、肾脏损害、血液系统变化等均与临床妊娠期高血压疾病相吻合<sup>[5-6]</sup>。

选取体重(250 ± 10) g 的成年雌性 SD 大鼠(购自上海斯莱克实验动物有限公司)分笼饲养于调温调湿条件下,每笼2~4只,自由饮水、进食。每天上午9:00阴道涂片,观察动物生理周期,待发情前期将雄鼠与雌鼠按1:2比例合笼过夜。次日上午9:00,阴道涂片观察是否有精子,若有精子记为孕0.5 d。将孕鼠随机分为2组:①高血压组(hypertension),自妊娠第13.5 d开始腹腔注射27.5 mg的L-NAME,0.2 mL/d,制备妊娠高血压模型;②正常对照组(control),即正常孕鼠,自妊娠第13.5 d开始腹腔注射等量生理盐水,0.2 mL/d。

### 1.2 血压与心率测定

自大鼠孕12.5 d起,每天上午9:00用无创鼠尾血压测量仪(BP-98A, Softron 公司,日本)测量血压及心率<sup>[7]</sup>。测量过程中保持安静,待测量袋温度达到37℃,动物躁动停止后进行测量,每只孕鼠至少测量3次,取孕20.5 d的平均动脉压、心率结果进行统计分析。

### 1.3 血黏度与血流测定

大鼠孕20.5 d,抽取静脉血1 mL至EDTA抗凝管,用旋转黏度计(LVDV-II + PRO, 美国)检测全血黏度。

戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔注射麻醉孕鼠,暴露并分离左侧颈总动脉中段,根据动脉外径选择合适的匹配超声探头,在动脉周围涂上医用超声导胶,然后将动脉嵌入超声探头凹槽,使探头位置与血管长轴方向垂直;用流量记录仪(Ts. 420, Transonic 公司,美国)检测血流<sup>[8-9]</sup>,采样频率500点/s,监测3 min,由计算机输出波形和平均血流进行统计分析。

### 1.4 胸主动脉和颈总动脉的张开角测量

纵向切开血管壁,血管环自动张开呈不同弧度,将这种血管环释放残余应力后的状态称为零应力状态,并采用张开角来描述<sup>[10]</sup>。预先将Kreb's溶液(117.9 mmol/L NaCl, 4.7 mmol/L KCl, 1.2 mmol/L KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 25 mmol/L NaHCO<sub>3</sub>, 1.2

mmol/L MgSO<sub>4</sub>, 2.5 mmol/L CaCl<sub>2</sub>, and 11 mmol/L glucose, pH 7.4) 通入 95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub> 至溶液氧饱和。动物麻醉后,快速剪取胸主动脉直部起始端 0.5 cm 和左侧颈总动脉 0.5 cm,立即置入 4 °C 氧合 Krebs' s 溶液,冲洗血液后移至氧饱和的 Krebs' s 溶液(20 °C),沿动脉长轴将血管剪切成 4~5 个血管环,再从腹侧壁沿径向剪开,血管环自然张开放置 20 min,于体视显微镜下拍照,用 IPP (Image-Pro Plus) 软件计算张开角,即血管内径中心点到两端的夹角值<sup>[11]</sup>。

### 1.5 胸主动脉和颈总动脉的几何形态学观察

实验大鼠 1% 戊巴比妥钠(80 mg/kg)腹腔麻醉后开胸,经左心室插管到升主动脉,剪开右心耳,先用温生理盐水 50 mL 冲洗血液,后以预冷的 4% 多聚甲醛(pH 7.4)固定液 200 mL 快速灌流,再用 200 mL 慢速灌流固定,灌注后立即取出胸主动脉和颈总动脉,放置于含 25% 蔗糖的 0.1 mol/L PB 缓冲液中,4 °C 保存使动脉组织完全沉底。将动脉组织于恒冷箱切片机做 8 μm 连续切片,贴于用铬矾明胶处理好的载玻片上,在空气中干燥约 30 min 后,常规 HE 染色法染色、封片,Olympus BX 51 显微镜下观察拍片。用 IPP 4.5 图像分析软件(Media Cybernetics 公司,美国)测量血管的壁厚、内径,计算壁厚内径比(壁厚内径比 = 管壁中膜厚度/管腔内径)。

### 1.6 蛋白质印迹(Western blotting)检测胶原蛋白

动物麻醉后,开胸取新鲜胸主动脉和颈总动脉,使用冷冻匀浆仪研磨组织,添加 RIPA 溶液提取蛋白;蛋白变性后进行 10% SDS-PAGE 电泳,转移至硝酸纤维素膜(NC 膜);5% 脱脂奶粉封闭 1 h;4 °C 孵育兔多克隆抗体 ColI(1:300,武汉博士德生物工程有限公司)和兔多克隆抗体 Col III(1:500,Sigma 公司,美国)过夜;碱性磷酸酶标记的抗兔二抗(1:1 000,北京中杉生物技术公司)室温 2 h;常规 NBT/BCIP(KPL 公司,美国)底物显色方法,结果扫描后采用 Quantity One 分析软件(Bio-Rad 公司,美国)进行灰度分析,统计组间 ColI、Col III 表达水平。

### 1.7 平均切应力的计算比较

颈总动脉中段是平直均匀且无分支的血管,其血流可以简化考虑为正常层流。因此,根据 Hagen-Poiseuille 公式

$$\Gamma = 4\eta Q / \pi r^3$$

计算各组实验动物颈总动脉的平均切应力  $\Gamma$ ,进行组间比较。式中: $\eta$  为血流黏度(mPa·s); $Q$  为血液流量(mL/s); $r$  为血管内半径(cm)。

### 1.8 数据统计学分析

各组实验数据用均数 ± 标准差表示,高血压组与对照组数据间差异采用  $t$  检验进行显著性分析。所有实验个体数量  $n > 3$ , $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 妊娠高血压模型生理指标检测结果

与正常孕鼠组相比,高血压组平均动脉压显著升高,而心率明显下降;静脉全血黏度显著升高,血流量显著降低,且组间差异明显,证明已经成功建立 L-NAME 诱导的妊娠高血压大鼠模型(见表 1)。

表 1 高血压和对照组大鼠生理指标检测结果(\* $P < 0.05$ )

Tab. 1 Results of physiological indexes in hypertension and control groups

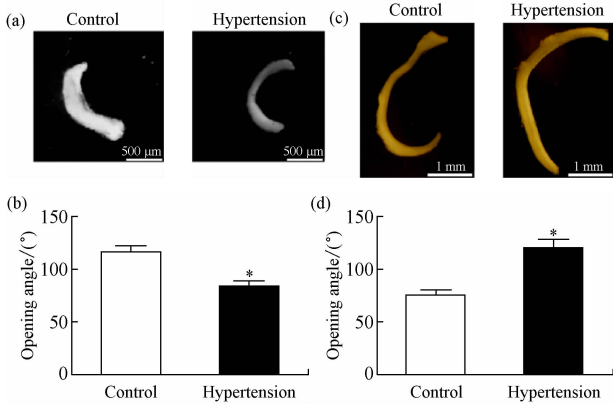
指标	正常孕鼠	妊娠高血压
动脉压 / kPa (mmHg)	11.79 ± 0.57 (88.42 ± 4.26)	16.06 ± 0.69* (120.46 ± 5.19*)
n = 8		
心率 / (min <sup>-1</sup> )	395.50 ± 18.71	314.46 ± 32.91*
n = 8		
血黏度 / (mPa·s)	4.199 ± 0.66	5.246 ± 0.47*
n = 7		
血流量 / (mL·min <sup>-1</sup> )	7.163 ± 1.09	3.570 ± 0.58*
n = 7		

### 2.2 血管力学特性张开角变化

张开角为血管环内壁中点至血管环两端射线的夹角,它是血管力学特性的重要指标。实验结果表明,妊娠高血压组大鼠颈总动脉张开角为 83.38° ± 6.42°,较正常对照组(116.00° ± 6.84°)明显降低;而胸主动脉张开角增加 60.19% (见图 1)。妊娠高血压状态下张开角的变化意味着血管壁非一致性重建及各层细胞的非均一性生长<sup>[12-13]</sup>。

### 2.3 血管组织几何形态的改变

当血管重建达到一定的程度,会表现为中膜增厚、内径缩小等现象。通过测量 HE 染色的动脉血管横切面切片发现:高血压组大鼠颈总动脉中膜厚度为



**图 1** 妊娠高血压大鼠颈总动脉和胸主动脉张角 ( $n = 4, * P < 0.05$ ) (a) 颈总动脉张角光镜图, (b) 颈总动脉张角统计结果, (c) 胸主动脉张角光镜图, (d) 胸主动脉张角统计结果

**Fig. 1** The opening angle of carotid artery and thoracic aorta in pregnant hypertensive rats (a) Microscopic images of the opening angle in carotid artery, (b) Statistical results of the opening angle in carotid artery, (c) Microscopic images of the opening angle in thoracic aorta, (d) Statistical results of the opening angle in thoracic aorta

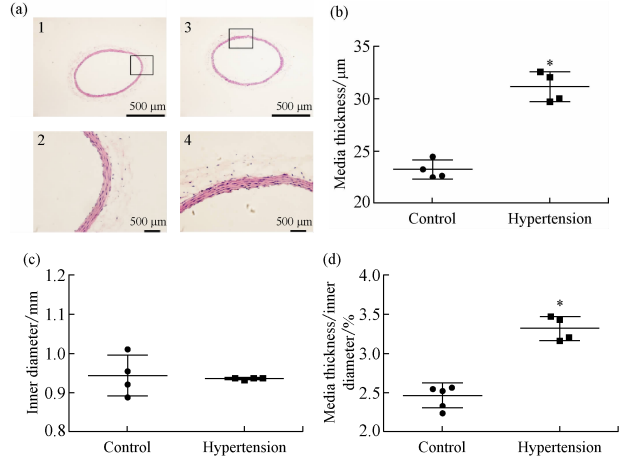
( $31.15 \pm 1.42$ )  $\mu\text{m}$ , 较对照组 [ $(23.23 \pm 0.93) \mu\text{m}$ ] 明显增厚, 血管管腔内径并无差异, 颈总动脉壁厚内径比为  $0.033 \pm 0.002$ , 较对照组 ( $0.025 \pm 0.002$ ) 增加 ( $35.295 \pm 6.68$ ) %; 高血压组大鼠胸主动脉中膜厚度为 ( $108.37 \pm 2.35$ )  $\mu\text{m}$ , 内径为 ( $1745.19 \pm 50.49$ )  $\mu\text{m}$ , 胸主动脉壁厚内径比为  $0.0625 \pm 0.003$ , 与对照组相比 ( $0.047 \pm 0.001$ ) 增加 ( $32.003 \pm 6.68$ ) %, 统计学差异明显 (见图 2, 3)。

### 2.4 胶原蛋白 Col I、III 表达变化

Col I、III 是维持血管强度的重要成分。利用 Western blotting 技术检测 Col I、III 的表达变化, 均一化后结果显示: 妊娠高血压大鼠胸主动脉 Col I 含量明显减少, 仅为对照组的 ( $45.07 \pm 14.36$ ) %; 而 Col III 含量增加了 ( $33.74 \pm 21.4$ ) %, Col I 与 Col III 的比率明显下降了 ( $62.52 \pm 13.53$ ) %, 统计结果显示以上结果均差异明显 (见图 4)。

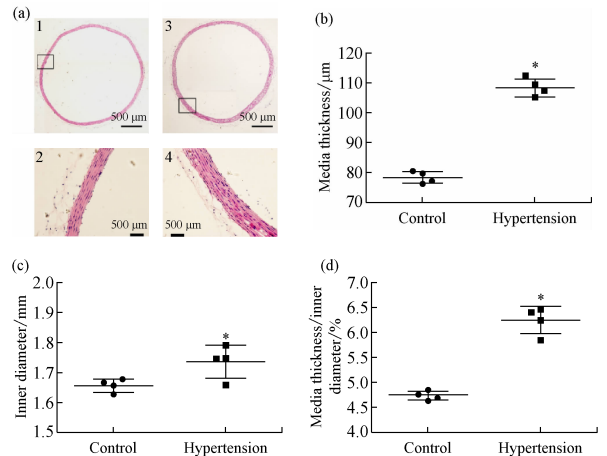
### 2.5 颈总动脉平均切应力比较

利用公式计算和比较高血压组与对照组大鼠颈总动脉平均切应力。结果显示, 高血压组切应力为 ( $3578 \pm 304$ ) mPa, 与对照组 [ $(5000 \pm 248)$  mPa] 相比降低了 ( $28.52 \pm 3.08$ ) % (见图 5)。



**图 2** 妊娠高血压大鼠颈总动脉几何形态指标 ( $n = 4, * P < 0.05$ ) (a) HE 染色光镜图 (1, 2 为对照组, 3, 4 为高血压组; 2, 4 图是 1, 3 图黑框部分的放大), (b) 颈总动脉壁厚统计结果, (c) 颈总动脉内径统计结果, (d) 颈总动脉壁厚内径比统计结果

**Fig. 2** Morphometrical index of carotid artery in pregnant hypertensive rats (a) Microscopic images of HE staining, (b) Statistical results of the media thickness, (c) Statistical results of the inner diameter, (d) Statistical results of media thickness and inner diameter ratio



**图 3** 妊娠高血压大鼠胸主动脉几何形态指标 ( $n = 4, * P < 0.05$ ) (a) HE 染色光镜图 (1, 2 为对照组, 3, 4 为高血压组; 2, 4 图是 1, 3 图黑框部分的放大), (b) 胸主动脉壁厚统计结果, (c) 胸主动脉内径统计结果, (d) 胸主动脉壁厚内径比统计结果

**Fig. 3** Morphometrical index of thoracic aorta in hypertension rats (a) Microscopic images of HE staining, (b) Statistical results of the media thickness, (c) Statistical results of the inner diameter, (d) Statistical results of media thickness and inner diameter ratio

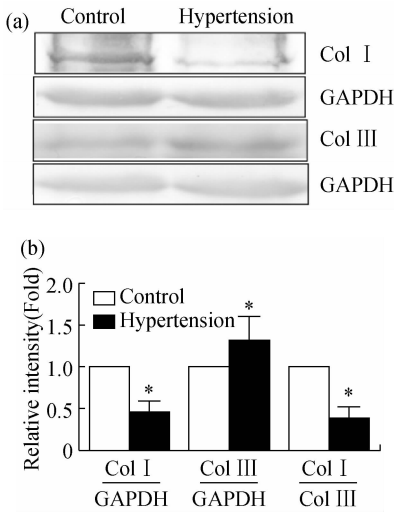


图4 妊娠高血压大鼠胸主动脉 Col I、III 表达 ( $n=4$ ,  $*P<0.05$ )

(a) Western blotting 检测结果图, (b) 统计结果柱状图

Fig. 4 Expressions of Col I and III in thoracic aorta of pregnant hypertensive rats (a) Image of Western blotting, (b) Histogram of statistical results

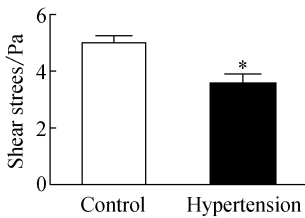


图5 妊娠高血压大鼠颈总动脉平均切应力 ( $n=4$ ,  $*P<0.05$ )

Fig. 5 The mean shear stress in carotid artery of pregnant hypertensive rats

### 3 讨论

妊娠高血压通常发生在妊娠中后期,只要在妊娠过程中收缩压  $\geq 18.62$  kPa (140 mmHg) 和 (或) 舒张压  $\geq 11.97$  kPa (90 mmHg), 平均动脉压  $\geq 13.97$  kPa (105 mmHg), 经多次不同时间测量核实即可确诊为妊娠高血压<sup>[14-16]</sup>。

在正常孕期,母体为了提供给胎儿胎盘足够量的血供,自身血容量会增加 40% ~ 45%, 血液被稀释,得以在血浆黏度增加的情况下还能维持血液黏度的正常妊娠水平,更好地提供氧气的输送<sup>[2,17]</sup>。本研究利用 L-NAME 抑制大鼠妊娠晚期 NO 合成,成功诱导建立了妊娠高血压大鼠模型。高血压组大鼠血压升高、全血黏度增加、血流降低,进而引起血管外周阻力增加,心脏搏动减缓。

血管稳态的血流动力学环境是维持其正常生理功能的重要前提。切应力作为血流动力学的一个关键因素,在维持血管生长和功能方面发挥着重要作用。通过测量和计算妊娠高血压组与对照组大鼠的切应力发现,高血压组大鼠切应力明显下降,揭示妊娠高血压大鼠血流动力学环境确实发生改变,而这种变化主要来自血流大幅度的降低。生理范围内的切应力刺激使血管细胞增殖和凋亡处于动态平衡,以维持血管形态、结构和功能的稳定<sup>[18]</sup>;异常切应力的刺激会打破此平衡,继而诱发细胞增殖、凋亡和迁移等功能改变,最终导致血管壁结构和功能的改变<sup>[18-21]</sup>。

血管重建的一个重要刺激因素就是血管组织承受异常的应力。越来越多的研究提示,血管重建是引起高血压等血管疾病和循环功能紊乱的病理基础。血管壁厚的增加、管腔内外径的减少或者壁厚内径比的变化,这些血管形态的改变都是血管重建的标志<sup>[22]</sup>。研究发现,高血压组与对照组相比,无论是胸主动脉还是颈总动脉的中膜壁厚和壁厚内径比均有明显增加,管腔内径只有胸主动脉有微量的增加。这一结果也支持了血压增高、血流降低会引起壁厚内径比增加的观点<sup>[23]</sup>。

张开角是反映血管力学特性的一项重要指标。在正常的应力条件下,血管壁各层细胞均匀生长,遵循着应力生长法则<sup>[24]</sup>;异常的应力条件会使各层细胞的生长平衡遭到破坏,引起不均匀生长,导致血管残余应力的改变。实验结果显示,高血压组颈总动脉张开角减小,而胸主动脉张开角增大,表明血管壁各层细胞出现非均一性生长,引起血管残余应力大小的改变,而颈总动脉和胸主动脉张开角变化的不同可能是由于血管本身组织成分的不同所致。大动脉内膜比中动脉内膜厚,中膜主要由 40 ~ 70 层有孔的弹性膜构成,在弹性膜之间有平滑肌、少量胶原纤维和弹性纤维。妊娠高血压过程中,应力的改变导致胸主动脉内壁细胞生长速度大于外壁细胞,致使张开角增大。而颈总动脉内膜细胞很薄,中膜主要由 10 ~ 40 层环形排列的平滑肌组成,在异常应力的作用下,内膜细胞的生长很难抵抗中膜细胞的生长,故表现为张开角减小。

血管重建不仅表现为血管形态和力学特性的改变,血管成分的变化也是重要依据。动脉血管的力学特性与血管成分的含量密切相关。胶原纤维是血管重要组成成分,主要为血管提供张力。Col I、III

具有维持血管强度的作用, Col I 主要分布在血管外膜, Col III 在血管中膜的含量比较高, 两者表达量变化在血管重建过程中也具有重要意义<sup>[22]</sup>。实验结果显示, 妊娠高血压大鼠胸主动脉 Col I 与 Col III 的比值明显降低, 说明在异常应力作用下血管的张力下降, 强度降低。

本文揭示了妊娠高血压过程中颈总动脉切应力以及胸主动脉和颈总动脉血管形态、成分、力学特性、张开角的变化特征, 证实在妊娠高血压过程中大、中动脉发生血管重建。切应力的变化是否为妊娠高血压血管重建的始发诱因, 仍需要后续实验的支撑。

### 参考文献:

- [1] 夏茹, 郭春美. 妊娠高血压综合征患者脐血管病变的临床分析 [J]. 华北煤炭医学院学报, 2004, 6(4): 493-494
- [2] 杨春. 正常妊娠及妊娠期高血压疾病患者血液流变学变化的研究进展 [J]. 现代妇产科进展, 2007, 16(9): 700-702.
- [3] SCOTT PA, PROVENCHER M, GUÉRIN P, *et al.* Gestation-induced uterine vascular remodeling [J]. *Methods Mol Biol*, 2009, 550: 103-123.
- [4] CIPOLLA MJ, SWEET JG, CHAN SLJ. Cerebral vascular adaptation to pregnancy and its role in the neurological complications of eclampsia [J]. *Appl Physiol*, 2011, 110(2): 329-339.
- [5] TURGUT NH, TEMIZ TK, BAGCIVAN I, *et al.* The effect of silde nafil on the altered thoracic aorta smooth muscle responses in rat preeclampsia model [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 589(1-3): 180-187.
- [6] WALSH SK, ENGLISH FA, JOHNS EJ, *et al.* Plasma mediated vascular dysfunction in the reduced uterine perfusion pressure model of preeclampsia: A microvascular characterization [J]. *Hypertension*, 2009, 54(2): 345-351.
- [7] FUKAMIZU A, SUGIMURA K, TAKIMOTO E, *et al.* Chimeric renin-angiotensin system demonstrates sustained increase in blood pressure of transgenic mice carrying both human renin and human angiotensinogen genes [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(16): 11617-11621.
- [8] SALA-MERCADO JA, ICHINOSE M, HAMMOND RL, *et al.* Spontaneous baroreflex control of heart rate versus cardiac output: Altered coupling in heart failure [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(3): H1304-1309.
- [9] ABDI S, HERNDON DN, TRABER LD, *et al.* Lung edema formation following inhalation injury: Role of the bronchial blood flow [J]. *J Appl Physiol*, 1991, 71(2): 727-734.
- [10] LIU SQ, FUNG YC. Zero-stress state of arteries [J]. *J Biomech Eng*, 1998, 110(1): 82-84.
- [11] ZHANG XY, SHEN BR, ZHANG YC, *et al.* Induction of thoracic aortic remodeling by endothelial specific deletion of MicroRNA-21 in mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59002.
- [12] FUNG YC. What are the residual stresses doing in our blood vessels [J]. *Ann Biomed Eng*, 1991, 19(3): 237-249.
- [13] HAN HC, MARITA S, KU DN. Changes of opening angle in hypertensive and hypotensive arteries in 3-day organ culture [J]. *J Biomech*, 2006, 39(13): 2410-2418.
- [14] Report of the national high blood pressure education program working group on high blood in pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 183(1): S1-S22.
- [15] Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia [J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2002, 77(1): 67-75.
- [16] LINDHEIMER MD, TALER SJ, CUNNINGHAM FG. ASH position paper: Hypertension in pregnancy [J]. *J Clin Hypertens*, 2009, 11(4): 214-225.
- [17] BOLLINI A, HERNANDEZ G, BRAVO LUNA M. Study of intrinsic flow properties at the normal pregnancy second trimester [J]. *Clin Hemorheol Microcircul*, 2005, 33(2): 155-161.
- [18] LI YS, HAGA JH, CHIEN S. Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells [J]. *J Biomech*, 2005, 38(10): 1949-1971.
- [19] CUNNINGHAM KS, GOTLIEB AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Lab Invest*, 2005, 85(1): 9-23.
- [20] 沈岩, 王璐, 韩悦, 等. 活化激酶 C 受体 1 在切应力调控血管平滑肌细胞增殖中的作用 [J]. *医用生物力学*, 2014, 29(6): 491-497.  
SHEN Y, WANG L, HAN Y, *et al.* Shear stress modulates the proliferation of vascular smooth muscle cells via receptor for activated C kinase 1 [J]. *J Med Biomech*, 2014, 29(6): 491-497.
- [21] 王聪聪, 姚庆莘, 马英英, 等. microRNA-34a 在低切应力诱导血管平滑肌细胞增殖中的作用 [J]. *医用生物力学*, 2015, 30(4): 339-345.  
WANG CC, YAO QP, MA YY, *et al.* The role of micro RNA-34a in low shear stress-induced proliferation of vascular smooth muscle cells [J]. *J Med Biomech*, 2015, 30(4): 339-345.
- [22] 姜宗来, 冀凯宏, 杨向群, 等. 自发性高血压大鼠胸主动脉的结构重建及力学特性 [J]. *生物医学工程杂志*, 2000, 17(1): 77-81.
- [23] 李悦梅. 高血压血管重构的研究进展 [J]. *中华动脉硬化杂志*, 2003, 11(2): 171-174.
- [24] FUNG YC. *Biomechanics: motion, flow, stress, and growth* [M]. New York: Springer-Verlag, 1990: 1499-1537.