

心血管生物力学与力学生物学 2022 年研究进展

孔启航^a, 周骏腾^b, 刘小菁^a

(四川大学华西医院 a. 心内科, 再生医学研究中心心血管疾病研究室; b. 全科医学健康管理中心, 成都 610041)

摘要: 心血管系统对整个生物体起着至关重要的作用。它执行许多重要功能, 如为器官和组织提供营养、向细胞输送氧气和维持生理温度。长期以来, 准确识别机体血管壁的非线性、各向异性的力学特性一直被认为是心血管生物力学领域的关键挑战之一, 因为这些特性是心脏功能的重要决定因素。目前, 机械力和组织力学特性在动脉瘤、动脉粥样硬化等心血管疾病中的作用仍然是基础与临床研究的热点。本文总结了 2022 年心血管生物力学与力学生物学领域的最新研究进展。在心血管生物力学方面, 研究者关注心血管系统的结构、功能和病理生理学, 并利用力学模型等方法来研究这些问题; 主要包括动脉粥样硬化、动脉瘤和心肌梗死等疾病的生物力学特性研究, 以及基于心血管系统动力学的治疗方法开发和测试。在力学生物学方面, 研究者探索了心血管细胞的力学特性和细胞外基质力学特性等; 主要包括基于机器学习的细胞力学性质预测、生物材料力学性能研究以及力学特性在心血管细胞表型变化中的作用。这些研究成果为心血管疾病的诊断和治疗提供新的思路和方法, 并为生物力学和力学生物学领域的研究提供新的启示。

关键词: 心血管系统; 生物力学; 力学生物学; 心血管疾病

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2023.03.002

Advances in Cardiovascular Biomechanics and Mechanobiology Research in 2022

KONG Qihang^a, ZHOU Junteng^b, LIU Xiaojing^a

(a. Laboratory of Cardiovascular Diseases, Regenerative Medicine Research Center, Department of Cardiology; b. Health Management Center, General Practice Medical Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: The cardiovascular system plays a crucial role in the entire organism. It performs many important functions, such as providing organs and tissues with nutrients, delivering oxygen to cells, and maintaining physiological temperature. For a long time, accurately identifying the nonlinear and anisotropic mechanical properties of the vascular wall within the body has been regarded as a key challenge in cardiovascular biomechanics, as these properties are critical determinants of overall cardiac function. Currently, the roles of mechanical and tissue properties in cardiovascular diseases such as arterial aneurysms and atherosclerosis remain hot topics in both basic and clinical researches. This review aims to summarize the latest research advances in the field of cardiovascular biomechanics and mechanobiology in the year 2022. In terms of cardiovascular biomechanics, researchers focus on the structure, function, and pathophysiology of the

cardiovascular system, and use experimental method such as mechanical modeling to study these issues. These include studies about biomechanical properties of diseases such as atherosclerosis, arterial aneurysms, and myocardial infarction, as well as the development and testing of treatment method based on dynamics of the cardiovascular system. In terms of mechanobiology, researchers explore mechanical properties of cardiovascular cells and extracellular matrix, including prediction of cell mechanical properties based on machine learning, studies of biological material mechanical properties, and the role of mechanical properties in cardiovascular cell phenotype changes. These research findings provide new ideas and methods for diagnosing and treating cardiovascular diseases and offer new insights into researches in biomechanics and mechanobiology fields.

Key words: cardiovascular system; biomechanics; mechanobiology; cardiovascular diseases

心血管系统是脊椎动物胚胎发育的第一个功能器官系统,其主要功能是运输、控制和维持全身的血流。由于不断暴露在来源于血流量和压力的多种机械力下,心血管系统是最容易受到机械力学刺激的系统之一。在这种情况下,心血管系统中的细胞由于心脏跳动产生的脉动变化以及血流产生的剪切应力而永久地受到力学刺激。一方面,流体剪切应力、血管壁牵张力、细胞与细胞之间的胞间力等外力组成了心血管系统的力学刺激;另一方面,心血管细胞力学描述了心血管的细胞或组织弹性的动力学。

心肌组织是由心肌细胞、心脏成纤维细胞、细胞外基质、血管等组成的复杂和高度层次化的组织,其组织结构与心脏的宏观力学和形态特性密切相关。随着心脏从单腔结构演变为多室结构,心脏瓣膜开始控制心脏周期中的单向血流。在此期间,心室肌细胞以纤维的形式排列,在心脏壁内形成复杂的层流模式,赋予了心脏包括各向异性、黏弹性在内的多种力学性能。此外,细胞外基质维持了心脏完整性并支持其功能。心脏间质外基质主要由成纤维细胞样细胞产生和维持,为心肌提供必要的结构支持,保留心室的力学特性。血流和基质成分的改变都将在一定程度上影响整个心脏的结构和功能。

血管在组织结构较高,特别是大组织和器官结构的产生中发挥着重要作用。所有组织生长需要建立足够的血管结构。血管主要由血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)和周围的平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMCs)或周细胞组成。这些特殊组分维持了血管的黏弹性、各向异性等力学特性。ECs 排列在血管的内表面,其在循环和周围组

织之间提供选择性结构屏障,调节血管通透性和血流。血管内皮功能可以通过血流速率、血管直径或动脉力学特性变化来评估,这些特性与血管收缩和舒张活动有关。此外,SMCs 是构成血管壁组织和维持血管张力的主要细胞成分。血管 SMCs 在组织发育过程中,不断暴露于脉动牵张力等力学刺激中,这种力学作用至少在一定程度上促进了血管组织成分的发育。

心血管结构或可替代性的改变可以对心脏功能、血管收缩和扩张能力产生重要影响。特别是在病理情况下,了解心血管结构和力学特性的变化是阐明心血管疾病发生的必要条件,因为这些特性是正常心血管功能的关键决定因素。

2022 年,关于心血管的生物力学与力学生物学研究主要集中在心血管组分、结构和功能方面。在生理或病理条件下,对心脏和血管壁的生物力学特性、血管内的血流动力学参数,以及响应力学刺激后的生物学改变进行了广泛研究。此外,在微流体、纳米和生物成像等新技术的应用以及心血管生物力学建模领域也取得了进步。然而,机体自身存在的复杂力学环境导致体内心血管力学生物学相关的研究较少。因此,体内环境中不同力学条件下心血管损伤修复的力学生物学研究是未来重要的研究方向。

1 心血管生物力学研究

1.1 心脏结构和功能的生物力学特征

心脏具有复杂的三维结构,在整体器官水平上的功能来自于细胞亚结构到整个器官的内在结构-功能的协调作用。然而,对人体心脏结构中细胞生物力学特征的研究还处于早期阶段。Chen 等^[1]通

过空间维度剖析了心肌细胞的异质性,并明确心肌细胞和血管细胞的空间和功能分区。该研究表明,心房或心室内存在明显的空间异质性,为心脏不同分区的功能异质性提供了理论基础。

心脏的基本功能是收缩功能,由此产生的收缩力是心脏独特的力学特性。心脏收缩是一种复杂的生物力学过程,需要心肌细胞的收缩和松弛协同作用,产生足够的收缩力,将血液推向体循环和肺循环。以往研究更多地关注心脏的形态结构、心室大小和室壁厚度等因素对心脏收缩功能的影响,而缺乏对心脏收缩功能的直接表征。Salgado-Almario等^[2]构建一种新的斑马鱼品系,可用于斑马鱼心脏收缩期和舒张期钙水平的成像。该研究通过将 Ca^{2+} 水平和心脏收缩功能关联起来,可实现对收缩功能的表征,有利于心力衰竭和心律失常等疾病病理生理学机制的阐明。此外,在心脏周期中,心脏收缩或舒张引起的血液流动与发育中的心脏壁不断地相互作用,从而调节心脏发育的生物力学环境。因此,确定整个心脏壁的力学特性十分重要。Liu等^[3]在健康的成年绵羊模型中研究左心室和右心室的生物力学差异,观察到右心室在纵向上比左心室顺应性强,在周向上比左心室硬,表明不同心室的力学特性对舒张期血液充盈的影响不同。未来的研究应该根据不同室壁的生物力学原理开发对应的特异性治疗方法。

值得注意的是,心脏瓣膜是控制心脏血流的重要组成部分,其力学特征对心脏功能和心脏瓣膜疾病的发展都有重要影响。瓣膜的生物力学特征包括瓣膜的弹性和变形能力等。这些特征可以影响瓣膜的开合和阻力,进而影响心脏血液流动和血液循环。因此,揭示心脏瓣膜的生物力学特性具有重要意义。软组织的力学性能是由其复杂、不均匀的组成和结构所驱动的。在一项二尖瓣小叶组织研究中,Lin等^[4]开发了一种具有高空间分辨率的无损测量技术,证明厚度变化可引起二尖瓣异质性的存在。此外,Klyshnikov等^[5]利用数值模拟方法分析主动脉瓣瓣膜移动性对瓣膜瓣叶装置的应力-应变状态和几何形状的影响。从应力-应变状态分布的角度出发,该研究采用的仿真方法可以优化心脏瓣膜假体的小叶装置几何形状。由此可见,心脏结构和功能的生物力学特征是多方面因素的综合反

映,评估和解析心脏的结构和形状有利于对心脏功能作用的阐明。

1.2 血管结构和功能的生物力学特征

血管包括心脏的血管和周围的血管系统,这些血管的生物力学特征对心脏功能有重要影响。血管结构取决于血管的类型,其功能可分为血流动力学功能和血管功能两部分。血管的弹性和柔韧性可以影响血管的阻力和血液流动速度,从而影响心脏负荷和排血量。此外,血管的厚度和硬度也会影响血压和血液流动的速度。从生物力学和力学生物学角度去解析血管的结构和功能是目前研究的重要方向。在心血管疾病相关药物的开发中,需要精确定位和分离冠状动脉以测量其动态血管张力变化。然而,如何记录离体血管的动态生物力学特性一直困扰着人们。Guo等^[6]建立了一种冠状动脉环张力测量的标准化和程序化方案,通过多重心电图系统监测冠状动脉环沿血管直径的收缩和扩张功能,确保生理、病理和药物干预后血管张力记录的真实性。

ECs和SMCs是血管结构和功能完整性所必需的主要细胞类型。ECs可调节血管张力和血管通透性,而SMCs负责维持正常的血管张力和结构的完整性。ECs可以分泌多种生物活性物质,如一氧化氮、血管紧张素,对血管张力和血流动力学产生调节作用。ECs还能响应外部刺激,如流体剪切应力和压力变化,从而改变ECs的形态和功能,影响血管壁的生物力学特征。SMCs可以收缩和松弛,调节血管的管径和血管阻力。除细胞因素外,血管的力学性质还受到血管壁中胶原和弹性蛋白的性质、空间排列等因素的影响。这是因为SMCs具有高度可塑性,它可以响应细胞外基质(extracellular matrix, ECM)固有的力学信号。最近的一项研究显示,现有的微血管网络在力学刺激的加入或退出时表现出明显的重塑,并且排列程度出现相应的增加或减少。在这个过程中,纵向张力可导致纤维蛋白原纤维的纵向排列^[7]。正是这些细胞和细胞外组分赋予了血管的黏弹性、各向异性等力学特性。

总体而言,血管的结构和功能复杂而多样,涉及多种生物力学特性的相互作用。研究血管的生物力学特征可以帮助人们更好地理解血管疾病的发生和发展,为疾病的治疗和预防提供科学依据。

1.3 心血管疾病与生物力学关系的研究进展

心血管疾病是一类常见的疾病,包括动脉粥样硬化、动脉瘤、心肌梗死等。这些疾病的发生和发展与心血管系统的生物力学特性密切相关。在心血管生物力学与力学生物学领域,2022 年来对心血管疾病与生物力学关系的研究取得了许多进展。

1.3.1 动脉粥样硬化的生物力学特征研究 动脉粥样硬化是一种常见的动脉疾病,其特征为动脉壁上的脂质沉积和炎症反应,导致血管壁逐渐增厚和失去弹性。动脉粥样硬化的发生和发展是一个复杂的过程,涉及多个生物力学因素的相互作用。

在动脉粥样硬化中,SMCs 从收缩表型转变为合成表型。而影响 SMCs 表型变化的因素尚未得到完全阐明。Swiatlowska 等^[8]发现基质硬度(stiffness)和血流动力学压力(pressure)变化对 SMCs 表型具有重要影响。在动脉粥样硬化发展过程中,在高血压压力与基质顺应性(matrix compliance)共同的作用下,才会导致 SMCs 完整的表型转换。提高对冠状动脉微结构力学的认识是开发动脉粥样硬化治疗工具和外科手术的基础。虽然对冠状动脉的被动双轴特性已有广泛的研究,但其区域差异以及组织微观结构与力学之间的关系尚未得到充分的表征。Pineda-Castillo 等^[9]利用双轴测试、偏振光成像和前室间动脉共聚焦显微镜来描述了猪前室间动脉近端、内侧和远端区域的被动双轴力学特性和微结构特性,为冠状动脉旁路移植术中吻合部位的选择和组织工程化血管移植物的设计提供指导。动脉粥样硬化斑块的破裂是引起患者死亡的主要原因;但目前尚不清楚这种异质、高度胶原化的斑块组织的破裂机制,以及破裂发生与组织的纤维结构之间的关系。为了研究斑块的均质结构和力学性质,Crielaard 等^[10]研制了力学成像管道(见图 1)。通过多光子显微镜和数字图像相关分析,这条实验管道能够关联局部主要角度和胶原纤维取向的分散度、断裂行为和纤维斑块组织的应变情况,为研究人员更好地了解、预测和预防动脉粥样硬化斑块破裂提供帮助。

除 SMCs 以外,最近的一项研究揭示了动脉粥样硬化中 ECs 表面力学性质的变化。Achner 等^[11]通过基于原子力显微镜的纳米压痕技术发现内皮/皮层僵硬度的增加。事实上,内皮功能障碍

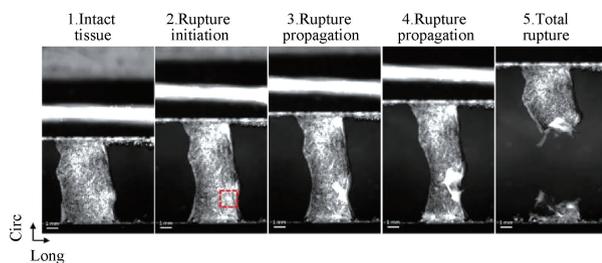


图 1 在拉伸测试过程中斑块组织样本中的破裂起始和扩展^[10]

Fig. 1 Rupture initiation and propagation in a plaque tissue sample during the tensile test procedure^[10]

在血管硬化中的作用一直是一个重要的研究方向。ECs 的可塑性在动脉粥样硬化的进展中起关键作用,暴露于扰动、振荡剪切应力区域的内皮细胞功能障碍是动脉粥样硬化的重要驱动因素^[12]。由此可见,未来的研究如能进一步明确 ECs 和 SMCs 对血管硬化相关心血管疾病的贡献,则可能为恢复动脉粥样硬化中的血管内皮和平滑肌功能提供重要的靶点。

1.3.2 动脉瘤的生物力学特征研究 主动脉 SMCs 在维持主动脉机械动态平衡方面起着至关重要的作用。动脉瘤主动脉的 SMCs 表型受到力学因素的影响。关于主动脉瘤中 SMCs 的骨架硬度的改变情况缺乏数据。Petit 等^[13]以附着在不同基质硬度上的动脉瘤或健康 SMCs 为对象,通过原子力显微镜纳米压痕技术研究了细胞骨架硬度的区域差异性。该研究结果表明,动脉瘤 SMCs 和正常 SMCs 的平均硬度分布分别为 16、12 kPa;然而,由于原子力显微镜纳米压痕硬度检测值的大量分散,两者之间的差异没有统计学意义。在腹主动脉瘤中,Qian 等^[14]基于超声波镊子(ultrasonic tweezer)的微力学系统探究了 SMCs 的力学特性(见图 2)。结果发现,动脉瘤病理发展中细胞骨架的变化改变了 SMCs 的细胞膜张力,从而调节了它们的力学特性。

二尖瓣主动脉瓣经常与升胸主动脉瘤相关。目前尚不清楚瓣尖融合模式对生物力学和升胸主动脉瘤的微观结构的影响。Xu 等^[15]通过双向拉伸试验对具有左右瓣尖融合以及右冠窦和无冠窦瓣尖融合的升胸主动脉瘤的力学行为进行了表征。此外,将材料模型与双轴实验数据进行拟合,得到模型参数,并使用组织学和质量分数分析来研究升胸主动脉瘤组织中弹性蛋白和胶原的基本微观结

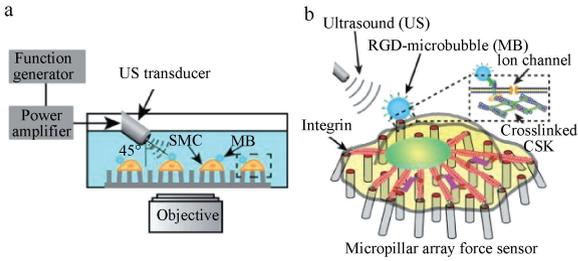


图 2 基于超声波镊的微力学系统检测腹主动脉瘤中 SMC 的力学特性^[14]

Fig. 2 Defective mechanosensation of VSMC in abdominal aortic aneurysms^[14]

注: (a) 所示为使用超声波激发微泡通过整合素结合到 PDMS 微柱阵列上的 SMCs 膜上的微力学系统; (b) 所示为基于微柱的力学感受器和单细胞的超声波镊系统。

构和干重百分比。结果发现,两种瓣尖融合模式对双轴加载表现出非线性和各向异性的力学响应。在弹性性能方面,左右瓣尖融合的弹性性能劣化得更严重。由此可见,心血管结构自身生物力学特性的改变可能对动脉瘤的进展有很大影响。然而,主动脉血流动力学对升主动脉瘤动脉壁特性的影响尚不清楚。McClarty 等^[16]探究了升主动脉瘤血流动力学与主动脉壁生物力学特性的关系。结果发现,血管壁的剪切应力与动脉壁黏弹性滞后和分层强度的局部退化有关。血流动力学指标可以提供对主动脉壁完整性的深入了解。因此,从血管自身结构特性以及血流动力学两方面探究动脉瘤的形成机制具有重要意义。

1.3.3 心肌梗死的生物力学特性研究 心肌梗死是心肌细胞死亡的结果,通常是由于冠状动脉阻塞引起的。心肌梗死可导致心力衰竭并降低射血分数。生物力学研究发现,冠状动脉阻塞会导致心肌的缺血和再灌注损伤,这些过程涉及血流动力学和细胞力学等因素。在体循环过程中,心肌梗死后的血流动力学改变如何参与并诱导心力衰竭的病理进展尚未得到完全阐明。Wang 等^[17]采用冠状动脉结扎术建立 Wistar 雄性大鼠心肌梗死模型。术后 3、6 周分别对左心室和外周动脉进行生理和血流动力学检测,计算左心室肌纤维应力,并进行外周血流动力学分析。结果表明,心肌梗死明显损害心功能和外周血流动力学,并改变相应的心壁和外周动脉壁的组织学特性,且随时间延长而恶化。综上所述,

述,心功能障碍和血流动力学损害的相互作用加速了心梗引起的心衰的进展。

急性心肌梗死后,左室游离壁发生重塑,包括细胞和细胞外成分的结构和性质的变化,促使整个左室游离壁具有不同的模式。心脏的正常功能受到左心室的被动和主动生物力学行为的强烈影响,进行性的心肌结构重构会对左心室的舒缩功能产生不利影响。在这个过程中,左心室游离壁形成纤维性瘢痕。尽管在心肌梗死背景下对左室游离壁被动重构的认识取得了重要进展,但左室游离壁主动属性的异质性重构及其与器官水平左心功能的关系仍未得到充分研究。Mendiola 等^[18]开发了心肌梗死的高保真有限元啮齿动物计算心脏模型,并通过仿真实验预测梗死区的胶原纤维跨膜方向对心脏功能的影响(见图 3)。结果发现,收缩末期梗死区减少的和潜在的周向应变可用于推断梗死区的时变特性信息,表明对局部被动和主动重构模式的详细描述可以补充和加强传统的左室解剖和功能测量。

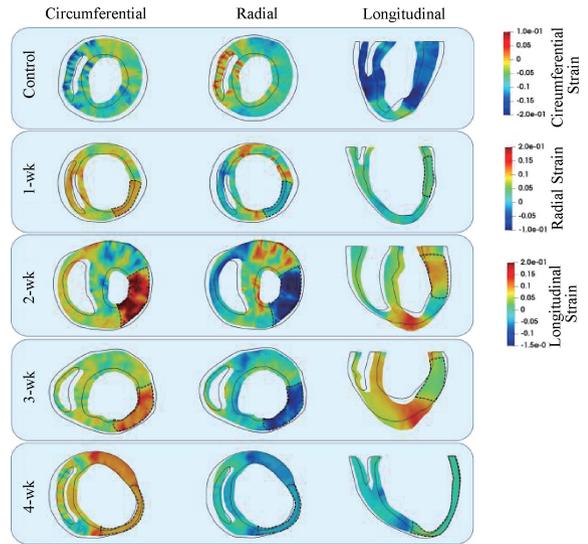


图 3 代表性的啮齿动物心脏计算模型在心肌梗死后不同时间点的短轴和长轴截面显示收缩末期的周向、纵向和径向应变^[18]

Fig. 3 Short-axis and long-axis cross sections of representative rodent computational cardiac models at different time points showing circumferential, longitudinal, and radial strains at end-systole^[18]

上述研究表明,心脏疾病的发生和发展与心脏结构和功能的生物力学特征密切相关。任何影响

心脏收缩和舒张过程的因素,都可能调控心脏的泵血功能和心脏负荷。这些因素可以影响心脏收缩的能力、心肌细胞的代谢和血流动力学参数,从而影响心脏的整体功能和疾病的进展。通过深入研究这些特征,可以为心血管疾病的诊断和治疗提供重要的理论和实践基础。

2 力学生物学在心血管细胞水平上的研究进展

2.1 ECs 水平上的研究进展

细胞的凋亡、通讯和增殖异常等表型变化是心血管疾病一个重要的机制。通过力学生物学的方法,研究人员可以模拟不同的细胞应力环境,探索细胞生长和凋亡的调控机制,并研究细胞在受外界力学刺激作用下的反应。

由于 ECs 直接暴露于血流中,关于力学环境下 ECs 表型变化的力学生物学机制一直是心血管领域的研究热点之一。紊乱的血流改变了 ECs 的形态和细胞骨架,调节了它们的细胞内生化信号和基因表达,从而导致血管 ECs 表型和功能的改变。在颈动脉结扎产生的动脉粥样硬化模型中,Quan 等^[19]研究发现,在人和小鼠动脉和 ECs 的振荡剪切应力暴露区,内皮 MST1 的磷酸化被明显抑制。该研究揭示,抑制 MST1-Cx43 轴是振荡剪切应力诱导的内皮功能障碍和动脉粥样硬化的一个基本驱动因素,为治疗动脉粥样硬化提供了一个新的治疗目标。另外一项研究从表观修饰角度探究了剪切应力对 ECs 功能的影响^[20]。Qu 等^[20]研究显示,层流切应力通过增加内皮细胞 CX40 的表达而诱导 TET1s 的表达,从而保护血管内皮屏障,而 TET1s 的过度表达可能是振荡剪切应力诱导的动脉粥样硬化治疗的核心步骤。另一方面,病理性基质刚度可使 ECs 获得间质特征^[21]。动脉发生在维持足够的组织血供方面起着关键作用,并且与动脉闭塞性疾病的良好预后相关,但涉及动脉发生的因素尚不完全清楚。Zhang 等^[22]研究发现,在动脉阻塞性疾病中,KANK4 将 VEGFR2 连接到 TALIN-1,导致 VEGFR2 活化和 EC 增殖的增加。

除参与疾病病理进展以外,作用于 ECs 的化学和力学信号可协调地调节血管生成。然而,血管生成的力学生物学机制尚不清楚。在伤口血管生成

过程中,Yuge 等^[23]研究发现,血流驱动的腔内压力负荷抑制了血流上游部位受损血管的伸长,而下游受损血管则主动伸长。分子生物学机制研究发现,F-BAR 蛋白的 TOCA 家族是 ECs 迁移和力敏感细胞拉伸调节伤口血管生成所需的关键肌动蛋白调节蛋白。上述研究表明,由生物力学所触发的细胞信号转导对血管功能的调节具有重要作用。

2.2 SMCs 水平上的研究进展

最近的一项研究发现,内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)参与血管修复和调节 SMCs 的特性,与其对损伤后新内膜形成的贡献有关。通过建立损伤和脂质诱导的动脉粥样硬化模型,Mause 等^[24]发现内皮祖细胞与 SMCs 在 CXCL12-CXCR4 轴的作用下共同参与血管表型的调控和血管平衡的维持。冠状动脉旁路移植术通过在阻塞的动脉周围建立血管通路来恢复心脏的正常血流。既往的研究已经证明,力学刺激在静脉移植术后的新生内膜增生中起着关键作用。然而,在该过程中关于机械力调控 SMCs 表型变化的研究相对较少。Tang 等^[25]将单轴循环拉伸(15%, 1 Hz),以及单轴循环拉伸(5%, 1 Hz)或静态条件应用于培养的 SMCs,以探究由拉伸力引起的力学生物学机制。结合代谢组学分析、RNA 测序以及等离子体共振分析等技术或分子生物学方法发现,MFN2 过表达或药物抑制 PFK1 能够抑制 15% 牵张诱导的 SMCs 的增殖和迁移,并减轻移植静脉的新生内膜增生。由于 SMCs 可以响应细胞外基质(extracellular matrix, ECM)固有的力学信号而呈现出高度的可塑性。Wang 等^[26]探究了聚丙烯酰胺底物上由可变弹性模量所致 SMCs 表型变化的力学生物学机制。该研究发现,基质刚度通过 DDR1-DNMT1 力学信号转导轴加剧了 SMCs 的促炎症反应(见图 4),这对于工程人造血管移植体和血管网络的优化具有潜在的意义。

Liu 等^[27]使用不规则排列与周向排列的血管移植体来控制三维生长中的细胞几何形状,证明了 DNMT1 与细胞几何形状、血管收缩性密切相关。自噬是一种维持细胞稳态的适应机制,其失调与多种心血管疾病有关。静脉移植术后,血流动力学因素在新生内膜增生中起关键作用,但其机制尚不清楚。2022 年的一项研究探索了动脉循环拉伸对静

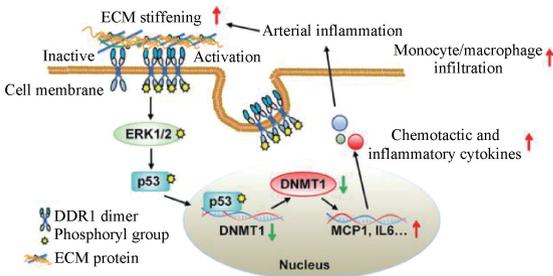


图4 DDR1-DNMT1机械转导轴调控SMCs炎症表型转换示意图^[26]

Fig. 4 Diagram of DDR1-DNMT1 mechanical transduction axis regulating SMCs pro-inflammatory phenotypic transition^[26]

脉SMCs自噬的影响及其在静脉移植后新内膜形成中的作用。Chen等^[28]在静脉SMCs上加载FX5000拉伸系统的(10%, 1.25 Hz)循环拉伸,结果显示这样的力学参数加载在体外阻断了细胞自噬流,调节了内膜增生,而该过程是由p62/mrf2/slc7a11信号通路介导。

2.3 心血管其他细胞水平上的研究进展

心血管环境的硬度在衰老和疾病过程中发生变化,并导致疾病的发生和发展。成纤维细胞和心肌细胞是心血管系统中的重要细胞,它们也在心脏病和心血管疾病中扮演重要角色。研究表明,成纤维细胞能够感知力学环境的变化,从而分泌细胞因子参与心脏损伤或修复。Ebrahimighaei等^[29]研究发现,YAP介导的RUNX2激活对心脏成纤维细胞具有促增殖作用,以响应增加的ECM硬度。在另一项YAP的相关研究中发现,YAP协同TGF- β 1信号促进人心肌纤维化三维模型中肌成纤维细胞活化和基质硬化^[30]。然而,在生理刚度的工程化心脏基质中,Ploeg等^[31]研究显示,培养的成纤维细胞降低了肌成纤维细胞标志物基因表达,而成纤维细胞对拉伸或TGF- β 1的反应维持不变,表明这种新型心脏基质结构为研究成纤维细胞功能和肌成纤维细胞分化提供了良好的生理模型。

在心肌细胞中,纤维连接蛋白的存在与纤维化区域增强的硬度相结合,将强烈影响心肌细胞的行为,并影响疾病的进展^[32]。Lin等^[33]使用选择性HDAC6抑制剂处理的成年小鼠心室肌细胞表现出增加的肌原纤维硬度。而HDAC6在心肌细胞中的过表达导致肌原纤维僵硬降低,表明靶向HDAC6可操纵心脏的弹性特性以治疗基质硬度改变相关

的心脏疾病。有趣的是,Pioner等^[34]评估了硬度调节心肌细胞功能的另一种机制,即在缺乏肌营养不良蛋白的hiPSC-CM中,较硬的底物不能改变动作电位和钙瞬变。这些发现强调了肌营养不良蛋白缺陷型心肌细胞不能调节其钙稳态以响应细胞外间质硬度的增加。此外,细胞牵引力对于功能性心肌细胞的分化和发育很重要。鉴于刚度感应机制是由整合素相关蛋白受体所介导,Rashid等^[35]通过DNA张力探针发现,心肌细胞成熟与整合素传递的牵张力有关。综上所述,心血管中的不同类型细胞通过各种信号通路感知了周围的力学环境变化,从而介导心血管的病理生理过程。阐明细胞的力学生物学机制,有利于揭示生物力学作用下的表型改变。

3 研究方法与技术方面的进展

心血管生物力学和力学生物学的研究方法不断发展,主要包括计算模拟在体内实验或体外实验中的应用进展。体内实验是研究者通过对动物模型或人体进行实验,获取心血管系统的生物力学特性和疾病机制的信息。这种方法可以直接观察心血管系统的生理和病理变化,并且具有较高的生物学可靠性。体内实验的缺点在于它具有一定的伦理问题,而且成本高昂。体外实验是指利用细胞、组织或器官进行实验,以研究心血管系统的生物力学特性和疾病机制。这种方法可以更加精细地研究心血管系统的某些方面,例如细胞信号传导、血管内皮功能。此外,由于其可重复性较强,体外实验成为了心血管生物力学研究中重要的一环。总体而言,涉及体内和体外实验的模拟相关研究技术和方法的创新都是为了了解组织结构、健康状况和力学性能之间的相关性。本文从组织和器官两个角度总结2022年心血管生物力学与力学生物学相关的研究方法与技术进展。

在心血管组织的力学特性研究中,利用生物力学等方法,可以研究心血管组织的力学特性,包括组织的弹性模量、硬度、黏性等参数,这对于改进材料模型和开发组织工程支架至关重要。由于基于结构的材料模型缺乏实验获得的结构参数,Pukaluk等^[36]对人腹主动脉的内层进行等双轴加载和多光子显微镜观察。结果发现,胶原纤维和弹性蛋白纤

维的波浪度参数都显示出作为组织强度指标的潜力(见图 5)。这些数据解决了目前材料模型中的不足,并在主动脉中膜中建立了多尺度机制。

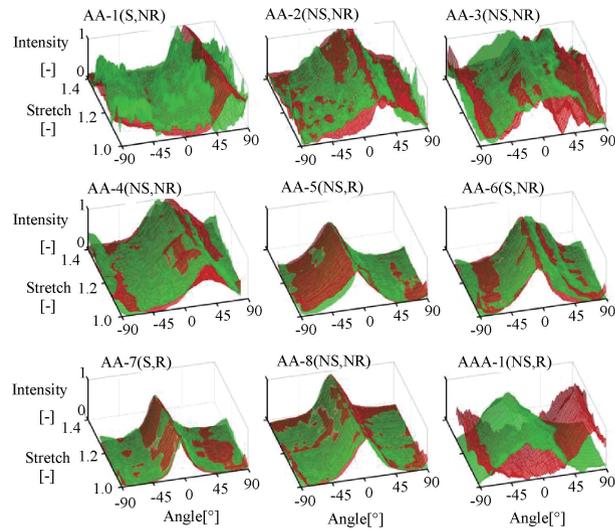


图 5 在所有测试样品的双轴拉伸期间,每个拉伸步骤的胶原蛋白(绿色)和弹性纤维方向(红色)归一化相对强度^[36]

Fig. 5 Normalized relative intensities of collagen (green) and elastin fiber orientations (red) at each stretching step during biaxial stretching of all tested samples^[36]

动脉粥样硬化治疗的标准方法是通过搭桥手术进行血管置换;然而,自体血管来源并不总是可行。组织工程血管正在成为一种潜在的替代来源,基于细胞治疗和/或促血管生成的组织工程策略可以在一定程度上改善心脏功能,但缺乏能够承受持续变形性和适应性机械特性的适当心肌材料严重影响心肌壁完整性,收缩-舒张周期和再生。Bosch-Rué 等^[37]通过同轴挤压方法在内层和外层使用高浓度的胶原蛋白来开发组织工程血管样结构,目的是将 ECs 和 SMCs 分别包裹在两个不同的层面中。其结果显示,两种细胞均显示出良好的活性;而 20 mg/mL 的胶原组织工程血管具有足够的力学特性,能够承受相当于动脉剪切应力的生理流速^[37]。

为了支持心肌壁结构的机械性能,调控心肌功能的电传导特性并维持心脏功能的完整性,Zheng 等^[38]基于改性透明质酸、明胶和 Fe^{3+} ,通过离子相互作用和化学共价性,开发了一种具有良好处理性能的单“一体式”原位双交联型导电水凝胶。该水凝胶不仅提供了自我修复和适应心肌收缩-舒张周期的机械性能,并同时向纤维岛和正常组织传输

电信号(见图 6)。更为重要的是,双交联导电水凝胶介导的协同肽和细胞疗法能恢复受损心肌的结构和功能,从而显示出巨大的临床转化潜力。

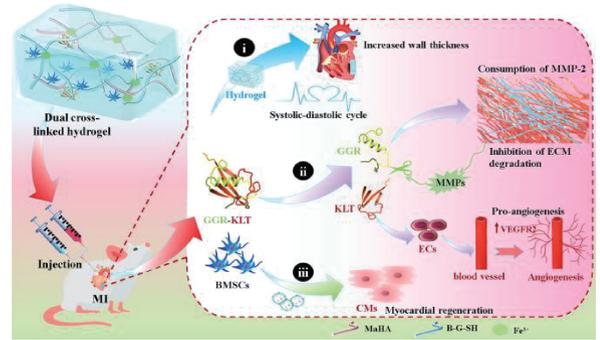


图 6 具有多功能性的双交联导电水凝胶用于心肌修复示意图^[38]
Fig. 6 Schematic diagram of a dual cross-linked conductive hydrogel with multifunctionality for myocardial repair^[38]

再生疗法是治疗严重受损心肌的一种新的策略;功能性心肌细胞的保有率是获得良好治疗效果的关键保证。因此,构建和移植一个类似于人类心肌的工程化成熟的三维心脏组织是至关重要的。Nakazato 等^[39]构建了一个旋转壁血管生物反应器,用于生长大量的功能性心脏构筑物,以恢复大鼠受损心脏的功能。具体而言,研究人员将诱导的人多能干细胞来源的心肌细胞种植在聚乳酸-羟基乙酸共聚物纤维片上,以构建三维心脏组织,并在旋转壁血管生物反应器中培养,随后将组织移植到心肌梗死裸鼠模型中,然后进行心功能评价。结果显示,生物反应器处理组的细胞存活率、收缩特性和电学特性显著改善,可见成熟的心肌细胞。移植后 4 周,处理组的组织存活率和左心室射血分数显著改善。由此可见,生物反应器中的动态培养可以为心肌的性能提供良好的培养环境,为治疗心肌细胞损伤所致的心力衰竭提供了一种功能性心肌生成的手段。

此外,开发水凝胶贴片来修复受损的心肌,也是弥补心肌再生能力受限的关键方法。尽管基于水凝胶的贴片在心肌梗死中已经显示出良好的治疗效果,但机械、电和生物的协同作用与心脏电传导和舒张期-收缩期功能之间的关系尚未完全阐明。Yu 等^[40]通过动态共价/非共价交联方式开发了一种可注射的机械-电耦合水凝胶贴片,适合于细胞封装和微创植入心包腔。结果显示,心包固定和水凝

胶的自黏性能使该贴片能够与周期性变形的心肌高度顺应地进行界面耦合。不仅如此,自适应的水凝胶贴片能抑制心室扩张,同时协助心脏的搏动功能(见图7)。

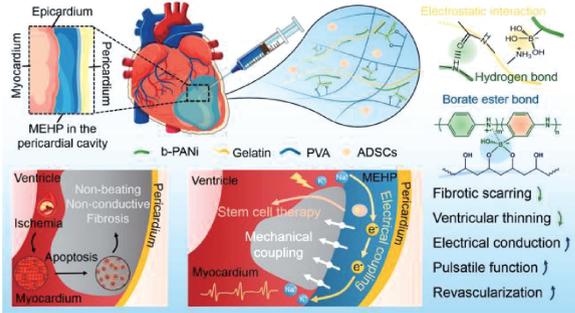


图7 心包内注射机械-电耦合水凝胶贴片用于心肌修复示意图^[40]

Fig.7 Schematic diagram of an intrapericardial injectable mechanical-electrical coupling hydrogel patch for myocardial repair^[40]

除上述方法外,3D 工程心血管组织在替换受损结构方面显示出巨大的前景。具体地说,组织工程血管移植具有取代生物和合成移植物的潜力。Mayoral 等^[41]通过 3D 打印、混合熔融沉积建模、静电纺丝技术和干细胞接种制作了一种组织工程化体外血管贴片(见图8),用于评价 3D 生物学技术在再生医学中是否具有广泛的应用潜力。该研究获

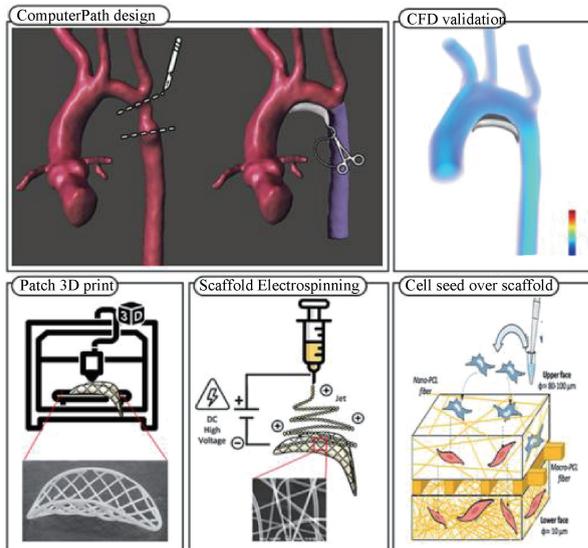


图8 基于3D打印和静电纺丝技术的组织工程化血管贴片制备^[41]

Fig.8 Tissue engineered *in-vitro* vascular patch fabrication using hybrid 3D printing and electrospinning^[41]

取的参数是基于1名主动脉弓发育不良患者的医学图像。结果发现,患者特异性贴片显示足够的血流动力学特征、力学性能、生存力和功能。由此可见,这种创新的3D生物技术具有广泛应用于再生医学和预防心脏病的潜力。此外,该研究也为基于组织工程技术的个性化治疗提供了理论依据。

由此可见,利用生物力学相关方法,可以评估不同种类的组织工程学技术的效果,并进一步优化组织工程学的设计和构建。例如,力学生物学方法可以评估不同材料的力学特性和与细胞的相互作用,以选择合适的生物材料和细胞类型来构建功能性的心血管组织。总之,心血管力学生物学在组织水平上的应用有助于深入了解心血管组织的力学特性和动态行为,为心血管疾病的研究和治疗提供了理论和实验基础。

在器官水平上,心脏是一个高耗能的结构,由4个形态和功能上不同的腔室组成。心脏功能的执行依赖于其内部力学特性。从整体上评价力学特性改变所致的心脏病理生理反应对于研究心脏疾病的发病机制以及新型心脏病诊治手段的开发都有重要意义。

心脏移植术一直是终末期心脏病患者的最佳选择,但是由于供体源的匮乏和手术成本的高昂,心脏移植术并非所有患者都适合和能够接受。随着科技的不断发展,心脏辅助装置提供了一种心脏移植的替代治疗方法。左心室辅助装置已成为治疗严重心力衰竭越来越重要的组成部分。Amstad 等^[42]基于一项回顾性分析,探讨心室辅助装置患者在心脏康复过程中运动能力和生活质量的变化。结果发现,心脏辅助装置植入患者的运动能力和生活质量在统计学和临床上呈现显著的改善。在一项离体猪心脏研究中,Dort 等^[43]描述了一种能够提高离体跳动猪心脏泵血功能的新型室内膜泵。通过研究血流动力学参数、动脉和冠状静脉血氧含量变化情况发现,室内膜泵在生理条件下提高了机械效率,因为心功能的显著提高仅导致耗氧量的适度增加。此外,室内膜泵在急性泵衰竭的情况下能迅速恢复心脏功能,这表明心脏辅助装置在一定程度上能够提高心脏的使用效率。在一项临床研究中,Krauss 等^[44]发现心室辅助装置的存在能够改善儿科心脏移植患者的预后,为围手术期患者带来了帮

助。然而,还需要更多的临床和实验室经验来验证这些发现。

人工心脏等替代治疗方法也逐渐成为了心脏病患者的治疗选择。作为一种机械循环支持装置,人工心脏可用于双心室性心衰患者。尽管人工心脏于 2004 年在美国被批准用于临床移植,但大多数中心不采用人工心脏作为双心室衰竭患者的标准治疗策略。因此,关于全人工心脏移植的研究相对较少。Aeson 全人工心脏已经开发用于双心室衰竭死亡风险患者。为评估该装置的治疗效果,Peronino 等^[45]在 1 年多的时间里评估了 9 个植入 Aeson 全人工心脏的受试者的炎症状态,主要包括植入前后白细胞计数、炎性细胞因子测定和外周血单核细胞变化等指标。结果发现,心脏植入后的 12 个月内外周血中没有显著的炎症信号发生。另外一项研究证实了该人工心脏不会引起溶血,具有良好的血液相容性^[46]。除 Aeson 人工心脏外,美国克利夫兰医学中心的连续流动全人工心脏也得到广泛研究。据报道,连续流动全人工心脏采用重新设计的右叶轮和马达。然而,其脉动血流的评价尚未在体内进行测试。Kuroda 等^[47]以小牛为研究对象,进行了为期 30 d 的实验研究。通过脉动研究发现,泵的最大流量和最小流量与基线相比都有显著变化,而泵的平均流量没有变化。连续流动全人工心脏显示了正弦泵调速脉动循环的可行性。总之,心血管力学生物学在器官水平上的应用有助于深入了解心血管系统的力学特性,为心血管疾病的研究和治疗提供了理论和实验基础。

由此可见,基于计算机程序进行的心血管系统建模和仿真的计算模拟在未来可能会得到广泛应用。这种方法可以定量分析心血管系统的生物力学特性,并预测器官和组织在不同疾病状态下的行为。例如,心肌缺血的模拟可以帮助研究心肌缺血时的血流动力学特性,预测心肌缺血范围和程度,优化诊断和治疗方案。此外,心肌力学性能的体内评估对于患者特异性诊断和心脏疾病的预后至关重要,涉及心肌重塑,包括心肌梗死和心力衰竭。目前的方法使用耗时的逆有限元方法,包括重建心脏几何结构和划分网格、施加测量载荷和进行计算代价高昂的迭代有限元模拟。因此,亟需寻找更多的体内计算模拟方法。Babaei 等^[48]构建了一种机

器学习模型,根据所选定的几何、结构和血流动力学指标,可以准确地预测被动心肌特性,从而绕过了心脏逆有限元方法中通常需要的详尽步骤。该项研究弥补了舒张末期压力-容积关系和内在组织级特性之间的差距。相对于传统的心功能指标,这些属性提供了增量信息,改善了心脏疾病的临床评估和预后。

总体而言,计算模拟在心血管生物力学领域的应用越来越广泛,研究者们利用多种软件和方法,如有限元法、多物理场耦合模拟、计算流体动力学,进行心血管系统的建模和仿真。这些方法和工具不仅可以研究心血管系统的生物力学特性和疾病机制,还可以指导临床诊断和治疗。

随着心血管生物力学领域的发展,研究技术不断更新和完善,包括成像技术、材料测试技术和仿真软件。成像技术方面,包括超声成像、磁共振成像、计算机断层扫描等技术,可以非侵入性地获取心血管系统的结构和功能信息,如血流速度、动脉壁厚度、血管直径。近年来,随着技术的发展,例如超高频超声成像和功能性磁共振成像等技术的应用,使得心血管成像技术更加精细和灵敏。在材料测试技术方面,原子力显微镜、拉伸试验和压缩试验等可以对心血管材料的力学特性进行测量和分析。这些技术的应用有助于研究心血管组织的本质力学特性,并为材料模型的建立提供数据支持。而有限元软件、多物理场耦合等仿真软件可以建立心血管系统的数学模型,并通过计算机仿真对其进行分析和优化。这些软件的应用可以预测和模拟心血管系统的结构和功能,包括血流动力学、血管壁应力和应变分布等,为疾病机制的探究和新型医疗器械的设计提供基础。

4 结论与展望

2022 年,心血管生物力学和力学生物学的研究取得了许多重要的进展。在血管壁结构和功能的生物力学特征方面,研究已经深入探索了血管壁中不同成分的作用,以及它们对血管弹性和稳定性的贡献。在心血管疾病与生物力学关系的研究中,人们已经发现了许多与心血管疾病相关的生物力学异常,如动脉瘤形成和动脉粥样硬化等。在心血管细胞水平上的应用方面,力学生物学已经被广泛应

用于细胞形态学、细胞黏附和迁移等方面的研究。在心血管组织和器官水平上的应用方面,力学生物学已经在心肌梗死、动脉瘤和动脉粥样硬化等方面取得了显著的进展。在研究方法方面,成像技术、材料测试技术和仿真软件的发展为心血管生物力学和力学生物学的研究提供了有力的支持。

然而,心血管生物力学和力学生物学的研究仍面临着许多挑战和问题:① 数据获取难度是一个重要的问题。心血管系统具有高度复杂的结构和功能,而获取准确的生物力学数据是非常具有挑战性的。例如,测量血管壁的厚度、硬度和应力分布需要使用高端的成像技术和仪器,并且需要在实验中处理一些复杂的因素,如流动和应力变化等;② 模型精度不足是另一个需要解决的问题。尽管现代计算机模拟技术已经取得了很大的进展,但是仍然存在模型过于简单、假设过多和参数选择不准确等问题。这些问题可能会导致模拟结果与实际情况之间的差异,从而影响研究的可靠性和有效性;③ 个性化医疗也是一个需要解决的挑战。

随着心血管生物力学和力学生物学研究的深入,未来的研究方向包括但不限于:① 多尺度建模。当前的研究主要集中在细胞、组织和器官水平,但是在未来,研究将会更加关注不同尺度之间的相互作用。例如,如何在心脏水平上对细胞和组织力学特性进行建模,以及如何将这些模型应用于疾病预测和治疗方案的优化等问题,都是未来研究的重点。此外,未来还将加强多尺度建模与数据挖掘技术的结合,利用大数据分析和机器学习算法,将不同尺度的数据整合起来,以更好地理解心血管系统的生物力学特性和疾病机制;② 个性化医疗。由于每个人的心血管系统结构和功能都有所不同,因此在未来,研究将更加关注个性化医疗的实现。这意味着,基于个体的医疗方案将会更加精确和有效,包括个性化的预防措施、诊断方法和治疗方案等。为了实现个性化医疗,需要采用多种技术,包括医学影像学、基因组学、蛋白质组学、计算机模拟等,以建立个体化的心血管系统模型,并将其应用于治疗方案的优化和预测;③ 数据科学。未来的研究将更加注重数据科学的应用,例如,如何从大量的生物医学数据中提取有用的信息,以辅助心血管生物力学和力学生物学的研究。总之,心血管生物力学

和力学生物学的研究将为心血管医学领域的发展提供重要的支撑和推动,未来有望在心血管疾病的预防和治疗中发挥重要作用。

参考文献:

- [1] CHEN L, HUA K, ZHANG N, *et al.* Multifaceted spatial and functional zonation of cardiac cells in adult human heart [J]. *Circulation*, 2022, 145(4): 315-318.
- [2] SALGADO-ALMARIO J, VICENTE M, MOLINA Y, *et al.* Simultaneous imaging of calcium and contraction in the beating heart of zebrafish larvae [J]. *Theranostics*, 2022, 12(3): 1012-1029.
- [3] LIU W, NGUYEN-TRUONG M, LEBAR K, *et al.* Multiscale contrasts between the right and left ventricle biomechanics in healthy adult sheep and translational implications [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 857638.
- [4] LIN CY, MATHUR M, MALINOWSKI M, *et al.* The impact of thickness heterogeneity on soft tissue biomechanics: A novel measurement technique and a demonstration on heart valve tissue [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2022, doi: 10.1007/s10237-022-01640-y.
- [5] KLYSHNIKOV KY, ONISCHENKO PS, OVCHARENKO EA. Study of biomechanics of the heart valve leaflet apparatus using numerical simulation method [J]. *Sovrem Tekhnologii Med*, 2022, 14(2): 6-14.
- [6] GUO P, AN W, GUO Y, *et al.* Standardized rat coronary ring preparation and real-time recording of dynamic tension changes along vessel diameter [J]. *J Vis Exp*, 2022 (184), doi: 10.3791/64121.
- [7] HELMS F, ZIPPUSCH S, APER T, *et al.* Mechanical stimulation induces vasa vasorum capillary alignment in a fibrin-based tunica adventitia [J]. *Tissue Eng Part A*, 2022, 28(19-20): 818-832.
- [8] SWIATLOWSKA P, SIT B, FENG Z, *et al.* Pressure and stiffness sensing together regulate vascular smooth muscle cell phenotype switching [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(15): eabm3471.
- [9] PINEDA-CASTILLO SA, APARICIO-RUIZ S, BURNS MM, *et al.* Linking the region-specific tissue microstructure to the biaxial mechanical properties of the porcine left anterior descending artery [J]. *Acta Biomater*, 2022, 150: 295-309.
- [10] CRIELAARD H, GUVENIR TORUN S, WISSING TB, *et al.* A Method to study the correlation between local collagen structure and mechanical properties of atherosclerotic plaque fibrous tissue [J]. *J Vis Exp*, 2022, (189).

- [11] ACHNER L, KLERSY T, FELS B, *et al.* AFM-based nanoindentation indicates an impaired cortical stiffness in the AAV-PCSK9 (DY) atherosclerosis mouse model [J]. *Pflugers Arch*, 2022, 474(9): 993-1002.
- [12] MALIK J, NOVAKOVA L, VALERIANOVA A, *et al.* Wall shear stress alteration: A local risk factor of atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, 24(3): 143-151.
- [13] PETIT C, KARKHANEH YOUSEFI AA, GUILBOT M, *et al.* Atomic force microscopy stiffness mapping in human aortic smooth muscle cells [J]. *J Biomech Eng*, 2022, 144(8): 081001.
- [14] QIAN W, HADI T, SILVESTRO M, *et al.* Microskeletal stiffness promotes aortic aneurysm by sustaining pathological vascular smooth muscle cell mechanosensation via Piezo1 [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 512.
- [15] XU X, ZHANG Z, ABUDUPATAER M, *et al.* Mechanical characterization and material modeling of ascending aortic aneurysm with different bicuspid aortic cusp fusion morphologies [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2022, 132: 105295.
- [16] MCCLARTY D, OUZOUNIAN M, TANG M, *et al.* Ascending aortic aneurysm haemodynamics are associated with aortic wall biomechanical properties [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2022, 61(2): 367-375.
- [17] WANG X, LI L, ZHAO Y, *et al.* The interplay of cardiac dysfunctions and hemodynamic impairments during the progression of myocardial infarction in male rats [J]. *J Biomech*, 2022, 142: 111237.
- [18] MENDIOLA EA, NEELAKANTAN S, XIANG Q, *et al.* Contractile adaptation of the left ventricle post-myocardial infarction: predictions by rodent-specific computational modeling [J]. *Ann Biomed Eng*, 2023, 51(4): 846-863.
- [19] QUAN M, LV H, LIU Z, *et al.* MST1 suppresses disturbed flow induced atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2022, 131(9): 748-764.
- [20] QU K, WANG C, HUANG L, *et al.* TET1s deficiency exacerbates oscillatory shear flow-induced atherosclerosis [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(5): 2163-2180.
- [21] ZAMANI M, CHENG YH, CHARBONIER F, *et al.* Single-cell transcriptomic census of endothelial changes induced by matrix stiffness and the association with atherosclerosis [J]. *Adv Funct Mater*, 2022, 32(47): 2203069.
- [22] ZHANG C, HE H, DAI J, *et al.* KANK4 promotes arteriogenesis by potentiating VEGFR2 signaling in a TALIN-1-dependent manner [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(6): 772-788.
- [23] YUGE S, NISHIYAMA K, ARIMA Y, *et al.* Mechanical loading of intraluminal pressure mediates wound angiogenesis by regulating the TOCA family of F-BAR proteins [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2594.
- [24] MAUSE SF, RITZEL E, DECK A, *et al.* Engagement of the CXCL12-CXCR4 axis in the interaction of endothelial progenitor cell and smooth muscle cell to promote phenotype control and guard vascular homeostasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 867.
- [25] TANG Y, JIA Y, FAN L, *et al.* MFN2 prevents neointimal hyperplasia in vein grafts via destabilizing PFK1 [J]. *Circ Res*, 2022, 130(11): e26-e43.
- [26] WANG J, XIE SA, LI N, *et al.* Matrix stiffness exacerbates the proinflammatory responses of vascular smooth muscle cell through the DDR1-DNMT1 mechanotransduction axis [J]. *Bioact Mater*, 2022, 17: 406-424.
- [27] LIU H, LIU Y, WANG H, *et al.* Geometric constraints regulate energy metabolism and cellular contractility in vascular smooth muscle cells by coordinating mitochondrial DNA methylation [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(32): e2203995.
- [28] CHEN Y, BAO M, LIU JT, *et al.* Defective autophagy triggered by arterial cyclic stretch promotes neointimal hyperplasia in vein grafts via the p62/nrf2/slc7a11 signaling pathway [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 173: 101-114.
- [29] EBRAHIMIGHAEI R, SALA-NEWBY GB, HUDSON C, *et al.* Combined role for YAP-TEAD and YAP-RUNX2 signalling in substrate-stiffness regulation of cardiac fibroblast proliferation [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2022, 1869(11): 119329.
- [30] RAGAZZINI S, SCOCOZZA F, BERNAVA G, *et al.* Mechanosensor YAP cooperates with TGF-beta1 signaling to promote myofibroblast activation and matrix stiffening in a 3D model of human cardiac fibrosis [J]. *Acta Biomater*, 2022, 152: 300-312.
- [31] PLOEG MC, MUNTIS C, SEDDIQI T, *et al.* Culturing of cardiac fibroblasts in engineered heart matrix reduces myofibroblast differentiation but maintains their response to cyclic stretch and transforming growth factor beta1 [J]. *Bioengineering*, 2022, 9(10): 551.
- [32] HAWKES W, MARHUENDA E, REYNOLDS P, *et al.* Regulation of cardiomyocyte adhesion and mechanosignalling through distinct nanoscale behaviour of integrin ligands mimicking healthy or fibrotic extracellular matrix [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2022, 377(1864): 20220021.
- [33] LIN YH, MAJOR JL, LIEBNER T, *et al.* HDAC6 modulates myofibril stiffness and diastolic function of the heart [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(10): e148333.
- [34] PIONER JM, SANTINI L, PALANDRI C, *et al.* Calcium handling maturation and adaptation to increased substrate stiffness in human iPSC-derived cardiomyocytes: The

- impact of full-length dystrophin deficiency [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 1030920.
- [35] RASHID SA, BLANCHARD AT, COMBS JD, *et al.* DNA tension probes show that cardiomyocyte maturation is sensitive to the piconewton traction forces transmitted by integrins [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(4): 5335-5348.
- [36] PUKALUK A, WOLINSKI H, VIERTLER C, *et al.* Changes in the microstructure of the human aortic medial layer under biaxial loading investigated by multi-photon microscopy [J]. *Acta Biomater*, 2022, 151: 396-413.
- [37] BOSCH-RUE E, DIEZ-TERCERO L, DELGADO LM, *et al.* Biofabrication of collagen tissue-engineered blood vessels with direct co-axial extrusion [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5618.
- [38] ZHENG Z, GUO Z, ZHONG F, *et al.* A dual crosslinked hydrogel-mediated integrated peptides and BMSC therapy for myocardial regeneration [J]. *J Control Release*, 2022, 347: 127-142.
- [39] NAKAZATO T, KAWAMURA T, UEMURA T, *et al.* Engineered three-dimensional cardiac tissues maturing in a rotating wall vessel bioreactor remodel diseased hearts in rats with myocardial infarction [J]. *Stem Cell Reports*, 2022, 17(5): 1170-1182.
- [40] YU C, YUE Z, SHI M, *et al.* An intrapericardial injectable hydrogel patch for mechanical-electrical coupling with infarcted myocardium [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(10): 16234-16248.
- [41] MAYORAL I, BEVILACQUA E, GOMEZ G, *et al.* Tissue engineered *in-vitro* vascular patch fabrication using hybrid 3D printing and electrospinning [J]. *Mater Today Bio*, 2022, 14: 100252.
- [42] AMSTAD T, TAEYMANS J, ENGLBERGER L, *et al.* Cardiac rehabilitation in patients with ventricular assist device [J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2022, 42(2): 97-102.
- [43] VAN DORT DI, THANNHAUSER J, MORSHUIS WJ, *et al.* A novel intra-ventricular assist device enhances cardiac performance in normal and acutely failing isolated porcine hearts [J]. *Int J Artif Organs*, 2022, 45(4): 388-396.
- [44] KRAUSS A, PIDBOROCHYNSKI T, BUCHHOLZ H, *et al.* Ventricular assist device support following pediatric heart transplantation [J]. *Pediatr Transplant*, 2022, 26(8): e14363.
- [45] PERONINO C, GUERIN CL, IVAK P, *et al.* Bioprosthetic total artificial heart implantation does not induce chronic inflammation [J]. *ASAIO J*, 2022, 68(11): e173-e178.
- [46] POITIER B, CHOCRON R, PERONINO C, *et al.* Bioprosthetic total artificial heart in autoregulated mode is biologically hemocompatible; Insights for multimers of von Willebrand factor [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(4): 470-480.
- [47] KURODA T, MIYAMOTO T, MIYAGI C, *et al.* Pulsatility hemodynamics during speed modulation of continuous-flow total artificial heart in a chronic *in vivo* model [J]. *Artif Organs*, 2022, 46(8): 1555-1563.
- [48] BABAEI H, MENDIOLA EA, NEELAKANTAN S, *et al.* A machine learning model to estimate myocardial stiffness from EDPVR [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 5433.