

生物机械力对血管重构的影响及机制

李朝红

(中山大学中山医学院组织学与胚胎学教研室, 广东省广州市 510089)

[作者简介] 李朝红, 医学博士, 组织学与胚胎学教授, 博士研究生导师, 教研室副主任。1997 年中山大学(原中山医科大学)博士毕业, 获医学博士学位并留校任教; 1998~2000 年留学奥地利科学院老年生物医学研究所从事博士后(高血压机械力与血管重构)研究; 2001 年开始到美国宾州州立大学以科学家身份从事“高血压与心脏重构”研究; 2004 年底回中山大学。自 1990 年以来一直从事心血管重构分子机制与防治研究, 在高血压心血管重构信号转导的研究方面发现了一些重要的机械力信号通道, 为高血压防治研究提供了有用的实验室资料。先后参与了奥地利科学院、美国国立卫生研究院科学基金资助的课题研究。回国后主持了多项国家自然科学基金、广东省自然科学基金、高等学校博士学科点专项科研基金等项目研究。发表论文 30 余篇, 其中影响因子 5.0 以上的 SCI 论文 10 余篇, 被他人 SCI 论文引用 800 余次。目前主要开展“心血管重构分子机制与防治研究”方面的课题, 致力于机械力致病机制的揭示、关键靶点的发现与防治的可能途径。本学科研究团队招收硕士、博士研究生, 以及进站从事博士后研究。



[关键词] 生物机械力; 信号转导; 血管疾病

[摘要] 生物机械力的作用到处存在, 在人的生命过程中对发育、生长、疾病等都起到重要作用。生物机械力是如何作用于机体并引发一系列生理病理的变化一直是人们关注的焦点。相关研究在许多领域已经取得较好的进展, 在心血管研究方面尤其如此。例如, 人们初步认识到血压升高或血管构筑改变导致血流动力学改变既可为引起血管疾病的始动因素, 又可为维持或加速疾病变化的终极成分, 并成为比任何生长因子或致病多肽对血管结构和功能影响更加明显的独立危险因素。本文将结合我们自己的部分工作, 就机械力对血管结构、功能影响及相关信号转导机制做一个简要介绍。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Effects of Biomechanical Stress on Vascular Remodeling and Its Mechanism

LI Chao-Hong

(Department of Histology and Embryology, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510089, China)

[KEY WORDS] Biomechanical Stress; Signal Transduction; Vascular Disease

[ABSTRACT] Biomechanical stress existing in the human body plays a pivotal role in the progression of human development, growth or diseases. But how the mechanical stress acts on the organism leading to a series of changed pathophysiology is an attractive issue. Significantly advanced progresses concerning mechanical stress-related tissue or cell remodeling have been made in the recent years, especially in cardiovascular area. For instance, we already realized that mechanical stress resulted from increased blood pressure (e. g. hypertension) or abnormal hemodynamics due to altered angioarchitecture (e. g. atherosclerosis) may not only be an initiator but also be a terminator in the development, maintenance or promotion of the cardiovascular diseases. Thus, mechanical stress as an independent risk factor has more obviously deleterious effects on changed structure and function of blood vessels compared with most of other growth factors and active polypeptides. This review will focus on the current advances from our and other investigators regarding the effects of mechanical stress on normal structure, function, and diseases of blood vessels.

[收稿日期] 2011-10-11

[基金项目] 国家自然科学基金(30570762, 30871023, 81070124); 广东省自然科学基金(8151008901000044); 高等学校博士学科点专项科研基金(20090171110049)

1 生物机械力对血管结构的影响

1.1 血压与生物机械力

生理学把血压定义为血液流经血管对管壁产生单位面积的侧压力,亦即对管壁的压强,体现出了物理学的压力的概念。血压是随着不同年龄阶段而有所变化,从“胚胎→出生→成年→老年”的生命过程中,血压由低到高。由于血压的改变,血管结构与功能也会发生相应改变,称之为血管重塑(vascular remodeling)。这种变化的早期为生理适应性的,到中晚期则多数为病理性的。血液是一种粘性液体,由心脏驱动在血管内流动时会产生对管壁的作用力,其中对血管壁有重要影响力的机械力主要有:①剪切力(shear stress),系指血流对血管内皮的切向作用力,它与血液粘度、血流量、血管半径的三次方成正比。这意味着当血流量变化非常明显时,只要血管半径较小的变化即能维持恒定的剪切力。目前公认的就是低的剪切力可引起动脉粥样硬化。事实上,剪切力过低或过高可能对管壁均有损伤作用,但前者更受到人们的普遍关注。②牵张力(stretch stress),亦即血液流经血管而对管壁产生的一种垂直向外扩张的力,也可以表示为张应力(tensile stress),它与跨壁压、血管半径成正比,与血管厚度成反比。这意味着当跨壁压增加时,需要血管壁增厚才能保持血管的正常张应力^[1]。因而,血压升高导致管壁增厚是血管对抗高压的生理适应性反应。牵张力同时对血管壁三层结构内的细胞起作用,包括内膜的内皮细胞、中膜的SMC以及外膜的成纤维细胞和未分化的间充质细胞。在体血管管壁的牵张力可随着心脏泵血发生周期性变动。

血流动力作用既可是血管发育阶段刺激血管细胞分化的关键因素,也是后期高血压时血管壁结构发生病理性改变的独立危险因素,并且与冠脉架桥后的静脉血管阻塞也存在密切关系。剪切力和牵张力分别调节血管内皮细胞和平滑肌的分化、增殖,通过影响其细胞形态、表型等,呈现出血管的生理病理性改变。

1.2 血流动力学与血管发育

大约人胚发育的第二周末,卵黄囊、体蒂和绒毛膜内的胚外中胚层的间充质细胞分化为细胞集落称之为血岛,血岛继续分化形成中央游离的原始造血干细胞和外围的单层内皮细胞,内皮细胞向外延伸并与相邻内皮连接成内皮性管状的网。此后,胚内、外血管网相连,并与心脏相连。大约第四周末,心脏

开始节律性跳动,开始了早期的血液循环^[2,3]。值得指出的是,在心脏跳动前,与心脏心房、心室相连的血管结构是完全相同的,均为单层内皮细胞围成的内皮管,并无动脉静脉之分。只有当心脏跳动开始后,接收心脏射血的血管发育成为动脉,而回流血液的血管发育成静脉。不难看出,由内皮管分别向动脉静脉分化和发育的始动因素就是心脏收缩,其结局就是产生高压血液进入与其相连的血管。高压血液的势能一方面推动血流向前不断流动,同时产生前面提及的与血管长轴一致、与内皮平行的剪切力。剪切力可使得单层立方的内皮变成为单层扁平,并且细胞核突向腔内,走向与血管长轴一致;另一个就是与血管壁垂直、使得血管向外扩张的牵张力^[1]。牵张力使得内皮管腔扩大,同时外周内皮的间充质细胞受到强烈的牵张力刺激,诱导分化为成肌细胞,并继续分化为合成型SMC,紧紧围住在内皮细胞的外围,同时不断合成细胞外基质,使得管壁不断增厚,以抵抗向外扩张的力。研究显示,人胚从早期到出生时的主动脉血管平滑肌需要经历至少四个时期:间充质期、成肌细胞期、合成型期以及中间型期^[4]。其中细胞内的合成型细胞器如粗面内质网、高尔基复合体、线粒体和核糖体等出现由多到少的变化,与此相反,细胞内收缩型细胞器如肌丝、密体、密斑等由少到多。此时,SMC内许多基因如原癌基因c-sis和c-myc等基因表达出现由多到少的变化^[4]。非常重要的一点是,随着胚胎的发育,胚体变长变圆,与心脏相连的动脉血管是由近及远,血管不断分支变小,而血管内的血压随之逐渐变小。为了适应管内压力的变化,动脉血管壁的结构也出现了较大变化,形成了大动脉的弹性动脉、中动脉以及小动脉和微动脉的肌性动脉的结构特征。SMC从中间型向收缩型的转变需要在出生后才能完成。另外,血管壁中膜SMC多数维持在收缩型状态主要是由于成年时血压较高且相对恒定的缘故。然而,高血压时,血压升高产生的过高的机械力又会刺激血管壁内外的细胞发生结构和功能的变化,从而出现临床上的病理变化,也属生物机械力引发血管重塑的研究范畴之一。

1.3 血流动力学与高血压动脉粥样硬化

前已提及,自胚胎心跳开始至出生成年后死亡时心跳停止时止,人的一生中血压都在不断地改变,而血管的结构和功能也在做相应的变化。必须强调的是,正常血压是维持血管正常结构功能所必须的一种稳态因素。然而,过高血压(高血压)则会导致血管壁正常结构发生异常改变,如内膜内皮细胞间

隙扩大,内皮功能发生改变;中膜 SMC 肥大或增殖,合成细胞外基质增多,使得血管中膜增厚,变硬,壁/腔比例明显加大,血管顺应性减弱,血流阻力和血管反应性增加,血压升高^[5,6]。继而,内膜受损,SMC 迁移增殖,若并发高血脂或高血糖,则加速出现脂质沉积和动脉粥样硬化^[7,8]。在这病变过程中,异常增加的机械力起到了关键作用。将大鼠的肾上腹主动脉有限结扎(80%),造成近心端高血压,远心端低血压。数周后发现,高血压可使得血管壁周向牵张力明显增加,管壁内 SMC 和内皮细胞中许多与细胞增生、炎症有关的因子表达增加,中膜 SMC 迁移到内膜、增生,最终使得管壁明显增厚,出现动脉粥样硬化病变。而远心端由于低压,剪切力减低,但在结扎口处,血流急速,又造成湍流,两者均可致内皮损伤而损伤内膜,但并无中膜增厚^[9]。该研究可说明因血压升高而产生的机械力变化在血管生理和病理性重塑过程中起十分关键作用。

1.4 血流动力学与移植静脉粥样硬化

采用静脉作为血液导管施行冠状动脉旁路架桥是治疗冠心病的最有效方法之一。静脉移植后若血管适度重构并适应冠状动脉环境,则移植成功,但异常重构导致内膜过度增生使得静脉桥再狭窄甚至阻塞,出现静脉移植粥样硬化病变,导致架桥失败,需要再次手术^[10,11]。已有报道显示:静脉移植粥样硬化病变的过程与原因为:早期(1个月)的阻塞率为15%~18%,导致因素是移植过程所激活的血栓形成;中期(1个月至1年)阻塞率约15%~30%,导致因素是纤维性内膜增生,主要过程是 VSMC 向内膜的增殖、迁移和分泌细胞外基质;远期(1年至10年)阻塞率是40%~50%,原因是静脉桥发生粥样硬化^[10,11]。

在上述病理变化过程中,多种生长因子及血管活性物质、炎症应答反应、凝血及纤溶系统、细胞外基质等众多因素共同发生作用,而更重要的因素是血流动力学的变化,因为静脉移植于静脉环境并不会发生增生、阻塞,而静脉移植至动脉环境后,血压骤然升高(可达10倍),血管过度扩张引起内皮及内弹力膜损伤,导致功能变化,VSMC 受过度牵拉而触发细胞转导过程,通过调控基因表达、细胞因子的自分泌与旁分泌,引起血管细胞增生和迁移,中膜 VSMC 增生、穿过内弹性层向内膜迁移,分泌大量细胞外基质,导致内膜过度增厚,并在其他如巨噬细胞参与下形成粥样斑块,最终导致静脉桥血管出现再狭窄、堵塞^[5-15]。

2 生物机械力信号在血管细胞内转导

2.1 机械力信号感受器或机械力受体

基于药理学的认知,任何药物或血液内化学因子发挥其生物学作用时,首先会特异性地与细胞膜上相应的受体起结合,进而启动细胞内信号。那么,细胞是如何感受细胞外物理性的机械力刺激而将其传入细胞内转换为细胞内化学信号并发生病理生理学作用?细胞膜上存在特异性机械力受体吗?如能对这些问题给予明了的回答,可为临床高血压的治疗提供新理论的指导或新药靶的发现或新治疗的策略等。尽管国际上许多实验室均在从事这方面的探讨,至今仍无文献报道是细胞膜上否存在特异性机械力受体。然而,早先来自于 Xu 实验室的一项实验研究显示:VSMC 细胞膜上已经存在的 PDGF α 受体可以被机械力直接激活,启动与 PDGF 同样的经典信号通路的信号转导^[16,17]。相继,许多其他实验室发现和报道了在不同的细胞如心肌细胞、血管内皮细胞等存在的膜上受体被直接激活^[18,19]。新近研究发现细胞膜上晚期糖基化终末产物受体 RAGE、氧化型低密度脂蛋白受体 LOX1、去甲肾上腺素受体等均可被直接激活^[20]。也就是说,细胞膜上已经存在的受体可以担当机械力受体作用,这些研究结果为作者提出的“机械力可以非特异性激活细胞膜上受体”的理论提供了坚实基础^[17]。

2.2 机械力感受器激活机制

机械力能否像药物“配体-受体”特异性结合那样改变机械力感受器构型并激活这些受体呢?迄今为止未能有明确的实验证据。早先我们曾提出:机械力可能通过直接牵拉细胞膜,导致胞膜上处于静息状态下被隐藏而无活性的功能基团得以暴露,暴露的基团与其胞内底物迅速结合,使得受体发生快速磷酸化或易于与下游的 G 蛋白的 GTP 直接结合,从而快速启动细胞内信号通路,最终引起细胞的病理生理反应^[17,21]。这一假设后来被意大利学者得以证实^[22,23]。使用单分子力学光谱技术(single molecule force spectroscopy)对单个分子的生物学行为进行了研究,这些学者们发现:在受体蛋白质中的二硫键是维持细胞活性和结构所必须的,二硫键能够作为分子“开-关”维持受体处于“活性或静息”状态。一般情况下,受体中的二硫键处于氧化状态时细胞处于静息状态,活性基团被隐蔽;而当机械力作用后,受体蛋白质结构中的二硫键被牵拉开,二硫键处于还原状态,此时的受体蛋白处于一种激活状态。处于活性状态的受体蛋白在胞外可以增加对特异配

体结合的亲和力,在胞内可以增加对其下游底物的结合力。因而,将细胞外机械力信号直接转入到细胞内,并引起细胞的病理生理反应^[22,23]。使用还原剂可以复制这一激活过程。目前对于这一方面的研究仍然处于初步阶段,所能获得的文献很少,是今后值得高度关注的领域。

2.3 生物机械力与血管的病理生理学作用

按照 Ross 损伤学说^[24],动脉粥样硬化其本质就是一种炎症增生性血管疾病,涉及细胞的炎症、分化、迁移、增殖或凋亡等重要的细胞事件,同时有细胞因子、血管活性多肽、生长因子、遗传和代谢异常等参与其中。普遍公认高血压是动脉粥样硬化发生发展的独立危险因素,而在动脉粥样硬化的病理发生中高血压产生的异常机械力起着非常重要的作用。

2.3.1 机械力与 VSMC 增殖/凋亡

体外培养的 VSMC 在受生物机械力刺激后,细胞膜上的所有受体、离子通道、泵以及其他未知受体等有可能都被非特异性激活,并通过各自的信号途径同时激活 MAPK,引起血管结构和功能的严重改变,亦即血管重构。MAPK 是一组含有丝氨酸/苏氨酸残基蛋白质激酶,包括了 ERK1/2、JNK1/2 和 p38 MAPK 三个不同家族,可被 MAPK 激酶 (MEK) 磷酸化激活^[16,17]。资料显示体内许多生长因子、激素、神经递质、高血脂、高血糖等都可激活 MAPK;高血压亦可明显引起 MAPK 活化;动脉粥样硬化斑块中 MAPK 活性也增强。因而提示:MAPK 既是众多上游信号的汇聚点,也是信号往下游的散发地,明显影响细胞的病理生理功能。例如^[16],生物机械力可直接激活细胞膜上 PDGF α 受体,进而启动该受体经典的信号通路,使得体外培养的 VSMC ERK1/2 磷酸化,呈机械力牵拉时间和幅度依赖性,明显促进 VSMC 内 AP-1DNA 结合活性和细胞增生。用 Suramin (受体酪氨酸激酶抑制剂) 或 PD98059 (MEK 抑制剂) 分别抑制 RTK 或 MEK 的活性,可以部分抑制机械力诱导的 ERK1/2 活性和细胞增生。由此可知,ERK1/2 部分介导了高血压机械力引起的 VSMC 增殖和肥大。此外,p38MAPK 也可部分参与机械力引起的细胞增殖,并且主要参与了机械力对细胞凋亡的介导^[24-28]。对于 p38MAPK 双重作用的可能性解释是:机械力启动的细胞增殖越多,同时细胞凋亡也就越多,这是其一;第二种可能性就是机械力刺激细胞使得细胞增殖和细胞凋亡的信号调控发生动态平衡,平衡的瞬时变化,就导致细胞增殖

或者凋亡的发生。因而,若能实现人为调控这种平衡,就有可能实现对疾病发生发展的防治。

2.3.2 机械力与 VSMC 迁移

细胞迁移与许多因素有关,其中整合素 (integrins) 的表达与激活起重要作用。整合素是属于跨膜受体,是细胞外基质 (ECM) 的受体,由 α 、 β 两个亚基组成,介导细胞黏附和迁移。跨膜受体的胞外区域可与 ECM 结合,胞内区域主要与 FAK, paxilin, and vinculin 等与骨架蛋白相关的分子结合。前期的研究发现:生物机械力可经 GPCRs-G α q-PKC δ -FAK-ras/rac-MAPK 通路促进 VSMCs 迁移,主要通过影响整合素通路成分而达到调控细胞迁移目的^[26,29]。例如,机械力诱使整合素 β 1 高表达和高活性,进而使得 FAK, paxilin, and vinculin 磷酸化以及球形肌动蛋白 (G-actin) 聚合成纤维型肌动蛋白 (F-actin),导致细胞迁移增加以及细胞伸展速度加快。如若将 PKC δ 基因敲除,PKC δ 的缺陷可以引起由机械力引起的 FAK, paxilin, and vinculin 磷酸化减少,进而抑制了细胞迁移。因此,机械力增加 VSMC 整合素表达增加,促进细胞构型改变,导致细胞迁移增加,是高血压以及静脉移植性粥样硬化病变的重要机制之一。然而,在血管细胞中哪一层的细胞最早发生迁移、增殖并不完全清楚。

2.3.3 机械力与炎症、分化

在高血压动脉粥样硬化斑块中不仅发现有大量炎症细胞的存在,而且在移植静脉的组织中也有大量炎症细胞,说明机械力与炎症之间存在某种内在联系。将 VSMC 体外静息培养后给与机械力牵拉,可启动细胞内 Ras/Rac-p38MAPK 信号通路,激活 NF κ B,促进细胞内炎症因子表达增加,如 IL-6 表达增加,增加血管炎症反应^[30]。由此可以看出,血压升高产生的异常机械力在血管重构过程中起十分重要的作用。机械力除了引起炎症加重外,同时还可促进细胞的分化,但其机制并不十分明了。

3 问题与展望

生物机械力在血管发育、生长、疾病等过程中起到重要作用。随着众多研究者们共同努力,使得本研究在心血管研究领域方面取得了较好进展。尽管如此,人们对生物机械力是如何作用于机体并引发一系列生理病理的变化方面仍有许多未解的难题。由于迄今为止仍未发现特异性的机械力受体是否存在于细胞膜上,而如果机械力激活细胞膜跨膜蛋白 (包括受体、离子通道等) 确实呈非特异性方式的

话,那么一切与机械力(或血流动力学)相关的疾病如高血压、PTCA 后再狭窄、移植静脉粥样硬化病变等的治疗将会面临更加重大的新挑战。因此,深入机械力致病机制的研究以及新药物靶点的发现是今后重要的研究课题。

[参考文献]

[1] Hayashi K, Naiki T. Adaptation and remodeling of vascular wall; biomechanical response to hypertension[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2009, 2(1): 3-19.

[2] Ribatti D, Nico B, Crivellato E. Morphological and molecular aspects of physiological vascular morphogenesis[J]. *Angiogenesis*, 2009, 12(2): 101-111.

[3] Ribatti D. Genetic and epigenetic mechanisms in the early development of the vascular system[J]. *J Anat*, 2006, 208(2): 139-152.

[4] 李朝红,李秀芝,杨和平,等. 人胚胎主动脉中膜平滑肌细胞表型与原癌基因 *c-sis* 基因表达关系的研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 1995, 13(2): 185-186.

[5] Lehoux S, Castier Y, Tedgui A. Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces[J]. *J Intern Med*, 2006, 259(4): 381-392.

[6] Hayashi K, Naiki T. Adaptation and remodeling of vascular wall; biomechanical response to hypertension[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2009, 2(1): 3-19.

[7] Hahn C, Schwartz MA. The role of cellular adaptation to mechanical forces in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(12): 2101-107.

[8] 李子卿,李朝红. 代谢综合征与血管重塑研究现状[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(12): 1035-037.

[9] Prado CM, Ramos SG, Alves-Filho JC, et al. Turbulent flow/low wall shear stress and stretch differentially affect aorta remodeling in rats[J]. *J Hypertens*, 2006, 24: 503-515.

[10] Hassantash SA, Bikdeli B, Kalantarian S, et al. Pathophysiology of aortocoronary saphenous vein bypass graft disease[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2008, 16(4): 331-336.

[11] Parang P, Arora R. Coronary vein graft disease: pathogenesis and prevention[J]. *Can J Cardiol*, 2009, 25(2): e57-e62.

[12] Mack PJ, Zhang Y, Chung S, et al. Biomechanical regulation of endothelium-dependent events critical for adaptive remodeling[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(13): 8412-420.

[13] Zou Y, Dietrich H, Hu Y, et al. Mouse model of venous bypass graft arteriosclerosis[J]. *Am J Pathol*, 1998, 153(4): 1301-310.

[14] Cheng J, Wang Y, Ma Y, et al. The mechanical stress-activated serum-, glucocorticoid-regulated kinase 1 contributes to neointima formation in vein grafts[J]. *Circ Res*, 2010, 107(10): 1265-274.

[15] 赵小红,许云云,石毅,等. 静脉移植体病变的病理过程及其

影响机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(10): 828-832.

[16] Hu Y, Bock G, Wick G, et al. Activation of PDGF receptor alpha in vascular smooth muscle cells by mechanical stress[J]. *FASEB J*, 1998, 12(12): 1135-142.

[17] Li CH, Xu Q. Mechanical stress-initiated signal transduction in vascular smooth muscle cells in vitro and in vivo[J]. *Cell Signal*, 2007, 19(5): 881-891.

[18] Zou Y, Akazawa H, Qin Y, et al. Mechanical stress activates angiotensin ii type 1 receptor without the involvement of angiotensin ii[J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6: 499-506.

[19] Chien S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: The wisdom of the cell[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292: H1209-224.

[20] 李朝红. 高血压血管重构研究进展—多因素协同作用机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(3): 235.

[21] Li C, Hu Y, Mayr M, et al. Cyclic strain stress-induced mitogen-activated protein kinase (MAPK) phosphatase 1 expression in vascular smooth muscle cells is regulated by Ras/Rac-MAPK pathways[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(36): 25273-280.

[22] Grandi F, Sandal M, Guarguaglini G, et al. Hierarchical mechanochemical switches in angiotensin[J]. *Chembiochem*, 2006, 7: 1774-782.

[23] Sandal M, Grandi F, Samorì B. Single molecule force spectroscopy discovers mechanochemical switches in biology: The case of the disulfide bond[J]. *Polymer*, 2006, 47: 2571-579.

[24] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-26.

[25] Mayr M, Li C, Zou Y, et al. Biomechanical stress-induced apoptosis in vein grafts involves p38 mitogen-activated protein kinases[J]. *FASEB J*, 2000, 14(2): 261-270.

[26] Li C, Wernig F, Leitges M, et al. Mechanical stress-activated PKCdelta regulates smooth muscle cell migration[J]. *FASEB J*, 2003, 17(14): 2106-108.

[27] Xu Q, Schett G, Li C, et al. Mechanical stress-induced heat shock protein 70 expression in vascular smooth muscle cells is regulated by Rac and Ras small G proteins but not mitogen-activated protein kinases[J]. *Circ Res*, 2000, 86(11): 1122-128.

[28] Li C, Hu Y, Sturm G, et al. Ras/Rac-Dependent activation of p38 mitogen-activated protein kinases in smooth muscle cells stimulated by cyclic strain stress[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(3): E1-E9.

[29] Wernig F, Mayr M, and Xu Q. Mechanical stretch-induced apoptosis in smooth muscle cells is mediated by beta1-integrin signaling pathways[J]. *Hypertension*, 2003, 41: 903-911.

[30] Zampetaki A, Zhang Z, Hu Y, et al. Biomechanical stress-induced-IL-6 production in smooth muscle cells is regulated by PKC-delta-p38MAPK signal pathways[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288: H2946-954.

(此文编辑 李小玲)