

周期性张应力在冠状动脉旁路移植术后移植静脉内膜增生机制和治疗中的研究进展

齐在文¹, 白霄², 秦源³

(1. 济南市第五人民医院, 山东 济南 250022; 2. 山东大学齐鲁医院心外科, 山东 济南 250012;

3. 山东大学第一临床学院, 山东 济南 250012)

摘要: 移植静脉内膜增生是冠状动脉旁路移植术后常见的并发症, 但其发生机制和防治策略尚不完全清楚。周期性张应力作为一种血管壁所受的机械力刺激, 在静脉移植后会显著升高。升高的周期性张应力通过表观遗传机制影响各类基因表达产物的含量, 同时调节细胞各类生物学功能, 最终导致内膜增生的发生。本文阐述了周期性张应力在静脉移植后内膜增生中的作用机制和干预措施, 为内膜增生的防治提供了新的视角。

关键词: 周期性张应力; 冠状动脉旁路移植术; 静脉移植; 内膜增生; 表观遗传

中图分类号: R654

文献标志码: A

Research progress on the mechanism and intervention strategies of cyclic stretch in the intimal hyperplasia after vein graft in coronary artery bypass grafting

QI Zaiwen¹, BAI Xiao², QIN Yuan³

(1. The Fifth People's Hospital of Jinan, Jinan 250022, Shandong, China;

2. Department of Cardiovascular Surgery, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China;

3. The First School of Clinical Medicine, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China)

Abstract: Intimal hyperplasia of vein graft is a common complication after coronary artery bypass grafting, but the mechanism and prevention strategies of intimal hyperplasia are not fully understood. The cyclic stretch, as a mechanical force stimulation on the vascular wall, was significantly increased after vein graft. The elevated cyclic stretch could affect the content of various gene expression products through epigenetic mechanisms, while regulating various biological functions of cells, ultimately leading to the occurrence of intimal hyperplasia. This article elaborated on the mechanism and intervention measures of cyclic stretch in intimal hyperplasia after vein graft to provide a new perspective for the prevention and treatment of intimal hyperplasia.

Key words: Cyclic stretch; Coronary artery bypass graft; Vein graft; Intimal hyperplasia; Epigenetics

冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG) 是治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病的主要手段之一, 自体大隐静脉由于其足够的长度和获取过程的便捷性, 成为当前应用最广的桥血管材料^[1]。然而移植静脉的长期通畅率并不高, 术

后1年再狭窄的发生率高达20%^[2]。移植静脉内膜增生是静脉移植后再狭窄的主要原因^[3]。通常认为移植静脉内膜增生起始于内皮细胞的损伤, 位于血管中层的平滑肌细胞继而发生表型转换和功能障碍^[4-6]。因此, 阐明静脉移植后内膜增生的机制,

对防治桥血管的再狭窄有重要意义。

机械力刺激是内膜增生的调节因子之一,可以通过激活多条炎症通路等方式参与细胞的增殖、分化、凋亡、细胞骨架重排等多种生物学过程,高血压、动脉粥样硬化等心血管疾病的发生均与机械力刺激有关^[7]。周期性张应力是细胞所受机械力刺激的一种,是指随时间而进行周期性变化的作用力(图1)。对于血管壁细胞而言,周期性张应力就是指随血压周期而发生节律性变化的血流作用力。由于周期性张应力的大小与血压呈正相关,同时冠脉循环的血压远高于静脉循环的血压,因此在静脉移植后,血管壁细胞所受的周期性张应力会出现急性的升高。急性变化的周期性张应力最终转变为生化信号,激活一系列信号通路^[8]。本文就周期性张应力在静脉移植后内膜增生中的作用机制和干预措施作综述如下,以期找到干预静脉移植后内膜增生的新的靶标。

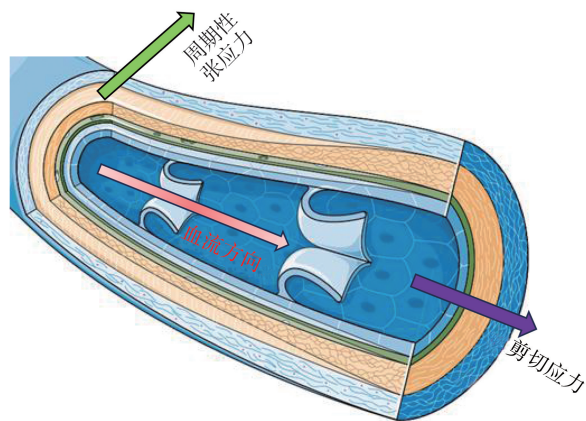


图1 血管壁所受机械力示意图

Figure 1 The mechanical force acted on the vessel wall

1 周期性张应力通过表观遗传机制影响内膜增生

在现代遗传学的概念中,表观遗传被定义为在不改变DNA序列的前提下,基因表达和细胞表型发生的可遗传的变化。主要包括DNA的甲基化、组蛋白的乙酰化以及依赖各类非编码RNA的调节机制^[9]。

1.1 微小RNA

非编码RNA是指不翻译成蛋白质的基因转录产物,非编码RNA在人体内构成调节网络,在不同水平上影响基因的表达^[10]。微小RNA(microRNA)是一类常见的微小的非编码RNA,通过与mRNA的3'-UTR区域结合在转录后水平负性调控基因表达^[11]。miR-33是典型的受周期性张应力影

响表达量下调的microRNA。实验证实下调的miR-33可以促进骨形态发生蛋白3(bone morphogenetic protein 3, BMP3)表达的增加,进而提高Sma和Mad相关蛋白(Sma-and Mad-related protein, smad)家族成员smad2与smad5的磷酸化水平,参与细胞的增殖调控^[12-13]。另有文献报道smad作为信号分子与上皮-间充质转化密切相关,并通过促进上皮-间充质转化导致静脉内膜增生^[13]。Liu等^[14]还发现了在周期性张应力作用下上调的microRNA, miR-29a,上调的miR-29a抑制了血管平滑肌细胞甲基胞嘧啶双加氧酶1(tet methylcytosine dioxygenase 1, TET1)的表达。结合生物信息学的分析,在血管平滑肌细胞内TET1与调节收缩功能的基因共表达。研究人员做出假设,miR-29a抑制TET1表达的同时,也抑制了这些调控收缩功能的基因的表达,从而促进平滑肌细胞的表型转化^[15]。

1.2 竞争性内源RNA调控网络

在microRNA直接抑制靶基因表达的同时,细胞内还存在其他类型的非编码RNA,如长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和环状RNA(circularRNAs, circRNA),它们可以与microRNA竞争mRNA上的反应元件,这种调控方式称为竞争性内源RNA调控网络^[16]。目前已有实验证实, circSlc8a1可以响应周期性张应力的刺激,同时作为RNA海绵,特异性地吸附miR-20a-5p,使miR-20a-5p的作用受到抑制^[17]。circSlc8a1/miR-20a-5p轴继而使溶酶体膜蛋白Lamtor1的表达量增加,通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路促进血管平滑肌细胞的去分化和增殖过程^[17]。该研究不仅证实了circRNA可作为周期性应力的响应分子,也丰富了对经典机械信号传导通路mTOR调节方式的认识,对各类机械刺激的调控都具有一定意义。与此同时,利用人类脐静脉的内皮细胞作为研究材料的一项研究发现了在周期性张应力作用下血管内皮细胞中存在155种表达产生差异的lncRNA,并利用富集分析的方法构建了血管内皮细胞内的ceRNA调控网络^[18]。针对表达量差异最显著的lncRNA核旁斑组装转录本1(nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1),功能实验提示下调的lncRNA NEAT1使NEAT1表达受到抑制,促进白细胞介素-6和单核细胞趋化蛋白-1等炎症因子的分泌,造成内皮细胞的损伤,继而影响内膜增生^[18]。

1.3 DNA的甲基化和组蛋白的乙酰化

DNA的甲基化和组蛋白的乙酰化是对染色质

进行化学修饰以调控基因表达的表观遗传机制,两个过程都需要特异性的酶参与^[9]。给予血管壁结缔组织内成纤维细胞持续的周期性张应力刺激,观察到成纤维细胞经诱导产生多能干细胞的效率显著提高,同时伴有细胞分裂和上皮-间充质转化,这与H3K9甲基化水平的下调以及整合素、Yes相关蛋白等分子进入细胞核发挥作用密切相关^[19]。这一研究首次说明了机械信号对细胞分化潜能的调控机制,为内膜增生的研究提供了新的视角。另一项以牙周韧带细胞为实验材料的研究发现,在给予高强度周期性张应力的2 h后,与拉伸方向垂直的组蛋白3的乙酰化达到最高水平,并在牙周韧带细胞内增强了代谢活性氧(reactive oxygen species, ROS)的相关基因以及细胞骨架相关基因的表达^[20]。另有文献报道ROS是继发氧化应激瀑布反应的关键因素,通过调节血管平滑肌细胞增殖促进血管内膜增生^[21]。上述有关组蛋白乙酰化水平的研究有助于深入研究血管平滑肌细胞内ROS相关基因过表达的机制以及血管内膜增生时氧化应激反应激活的原因。

2 周期性张应力通过调节细胞功能影响内膜增生

2.1 对血管平滑肌细胞功能影响

在正常情况下血管平滑肌细胞主要依靠有氧氧化获取能量,Tang等^[22]发现在高周期性张应力的情况下,血管平滑肌细胞糖酵解得以增强,该过程主要是通过ROCK/JNK/SP1通路介导线粒体融合蛋白2(mitochondrial fusion protein 2, MFN2)表达量下降,进而抑制E3泛素连接酶介导的糖酵解过程中关键酶磷酸果糖激酶1的降解实现的。另有文献报道,MFN2表达量的下调可以使线粒体发生破裂,干扰细胞的有氧氧化过程^[23]。因此,在周期性张应力的作用下血管平滑肌细胞发生了代谢重编程,能量代谢的主要途径发生了变化,代谢重编程可以促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移。也有文献报道,静脉移植后血管平滑肌细胞的自噬通量显著降低^[24]。进一步实验验证在周期性张应力的作用下,自噬通量的降低依赖于细胞骨架成分——微管的解聚,从而抑制了自噬体在胞内的运输,由于自噬功能损伤而引发的p62蛋白积累可以激活血管平滑肌中的核因子E2相关因子2/溶质载体家族7成员11nrf2/slc7a11抗氧化信号通路,该抗氧化信号通路分泌的谷胱甘肽有利于血管平滑肌细胞的存活与增

殖,最终导致内膜增生的出现^[25],p62也因此成为了抑制静脉内膜增生的新的靶点。上述研究都报道了周期性张应力造成血管平滑肌细胞功能损伤可以促进内皮增生,然而血管平滑肌细胞同时也具有适应动脉化的调节机制。体内与体外实验均证实,周期性张应力可以使血管平滑肌内富含半胱氨酸和甘氨酸的蛋白3表达量上升,使细胞对神经酰胺等物质诱导的凋亡敏感性增强,以抵抗移植后的内膜增生^[26]。

2.2 对血管内皮细胞功能影响

正常的血流动力学模式下,血管平滑肌细胞和血管内皮细胞相互作用参与血管稳定和各项生理功能的调节。有研究在新生血管的再狭窄区域和血管内皮损伤后的内膜增生区域中检测到了结缔组织生长因子表达量的上升^[27]。Yan等^[28]研究者进一步研究发现,周期性张应力增加了血管平滑肌细胞来源的CTGF的分泌,激活内皮祖细胞中的卷曲蛋白8/ β -连环蛋白信号通路,核易位的 β -连环蛋白可以促进内皮祖细胞向内皮细胞的分化,促进了新生内膜的形成。周期性张应力对内皮祖细胞功能的影响还体现在代谢重编程上,代谢组学的相关研究显示给予周期性张应力刺激后,内皮祖细胞内氧化磷酸化进程和长链脂肪酸的氧化进程都得到增强,这些代谢方面的变化通过改变内皮祖细胞的黏附能力和分化水平,同样促进新生内膜的形成^[29]。此外,在组织血管移植物的研究领域中,研究者发现周期性张应力对生长在人工制备纤维上的人脐静脉内皮细胞的黏附功能具有双向作用。在较低的水平可以促进内皮细胞之间的黏附,抵抗血流的冲击;而在较高的水平下内皮细胞之间的黏附作用被破坏,诱导内皮损伤。这种差异与Rho/ROCK信号通路的激活密切相关^[30]。上述研究表明,周期性张应力不仅可以影响血管内皮细胞的多种生物学功能,而且这种影响是双向的,可以受作用力大小以及响应分子等多种因素的调节,对内膜增生产生不同的影响。

2.3 对巨噬细胞功能的影响

在移植静脉内膜增生的病理生理学过程中,内皮细胞的损伤通常作为始动环节,内皮细胞的损伤会造成血管平滑肌细胞表型转换等一系列继发改变,最终导致内膜增生。内皮细胞的损伤与单核-巨噬细胞等炎症细胞的黏附密切相关^[31]。周期性张应力对单核-巨噬细胞介导的炎症反应具有复杂的双向调节作用。例如,在周期性张应力的作用下巨噬细胞内TANK激酶1的表达受到抑制,进而抑制NF- κ B信号通路特定的磷酸化位点的磷酸化水

平,干扰了 NF- κ B 炎症信号通路的激活^[32]。周期性张应力对 IFN γ /LPS 介导的炎症反应也具有抑制作用,与巨噬细胞膜上 CD11b(α M 整合素)表达量的上升以及机械离子通道 Piezo1 表达量的下降均有关系,两者相互影响共同调节巨噬细胞的免疫应答强度^[33]。但是,上述研究中给予的周期性张应力都是生理状态下的大小,静脉移植后周期性张应力急性增加,远大于生理状态的水平,对炎症反应是否起抑制作用有待进一步阐明。在对炎症细胞功能直接进行调节的同时,周期性张应力还可以通过调节各类细胞因子的释放,对炎症细胞的募集产生影响。Okada 等^[34]研究表明,周期性张应力上调了血管内皮细胞内单核细胞趋化蛋白-1 和白细胞介素 8 的

表达,二者对炎症细胞均有募集作用。后续研究又利用不同的上皮细胞阐明周期性张应力对转化生长因子 β 也有上调其表达的作用,并且依赖于蛋白酶 C 介导的相关信号通路^[35]。

在体外利用细胞拉伸仪对血管平滑肌细胞等持续施加特定频率和特定应变的拉伸,或利用 cuff 套管技术构建静脉移植到动脉系统的动物模型的方法,都可以模拟冠状动脉旁路移植术后桥血管所受周期性张应力的情形。表 1 总结了上述各文献中对细胞施加的周期性张应变及拉伸频率,以及应用的实验材料和响应的关键分子或关键生物学过程。其中周期性张应变代表周期性张应力对细胞的拉伸幅度,可以反映周期性张应力的大小。

表 1 周期性张应力实验对比
Table 1 The contrast of experiments involving cyclic stretch

拉伸频率/Hz	周期性张应变/%	实验材料	关键分子或过程	参考文献
1.25	10	血管平滑肌细胞	miR-33	12~13
1.25	10	血管平滑肌细胞	miR-29a	14
1.25	10	血管平滑肌细胞	circSlc8a1/miR-20a	17
1	18	脐静脉内皮细胞	lncRNA NEAT1	18
0.1	10	诱导多能干细胞	H3K9 甲基化	19
0.1	10	牙周韧带细胞	组蛋白 3 乙酰化	20
1	15	血管平滑肌细胞	糖酵解	22
1.25	10	血管平滑肌细胞	细胞自噬	25
1.25	5	内皮祖细胞	细胞分化	28
1	10	内皮祖细胞	线粒体氧化磷酸化	29
1	5~15	脐静脉内皮细胞	细胞黏附	30
1	5	巨噬细胞	NF- κ B 炎症通路	32
1	5~20	巨噬细胞	IFN γ /LPS 炎症通路	33
1	6.1~15.1	人内皮细胞	MCF-1/IL-8	34

3 周期性张应力所致内膜增生的干预措施

在分子生物学的研究中,研究人员所发现的靶点往往是受周期性张应力影响的某信号通路上的关键分子,所采取的干预手段也往往是开发该分子的抑制剂或补充该分子的模拟物以逆转该分子促进内膜增生的作用。例如,在大鼠静脉移植后内膜增生的动物模型上进行局部注射 miR-33 的模拟物以及 p62 蛋白的抑制剂都展现出了很好的近期治疗效果,但尚未展开临床试验^[12,25]。研究者给药的方式都是局部注射,现行临床应用的预防血管再狭窄的雷帕霉素大多也通过血管内支架或者药物涂层球囊的方式发挥作用。如何在全身给药的前提下增加药物的靶向性,如何开发创伤更小、药效时间更长的局部

给药方式,是未来开发小分子药所面临的主要挑战。

在材料科学领域,通过机械限制的方法直接消除周期性张应力的作用也是干预内膜增生的有效措施。Yang 等^[36]利用 3D 打印技术构建了以纤维基编织结构的新型聚己内酯为材料的可降解静脉外支架,可直接限制周期性张应力的扩张作用,并下调平滑肌细胞中 YAP 分子的表达,通过 Hippo/mTOR 信号通路来抑制内膜增生。受该研究的启发,研究人员又设计了搭载有雷帕霉素涂层(mTOR 信号通路抑制剂)的细胞外支架,发现可以更明显地抑制内膜增生,并在大鼠体内证明了生物相容性和安全性^[36]。在单纯机械限制的基础上,有研究者结合基因工程的手段,设计了编码金属蛋白酶 3 组织抑制剂的质粒 DNA,并将其冻干在导电的外部金属-聚合物导体支架的内表面,该支架可以在血管壁上上进行电穿孔、递送质粒 DNA,对静脉移植物的外膜和

中间层进行基因治疗,使抑制内膜增生的效果更为显著^[37]。上述可降解血管外支架虽然仍处于临床实验阶段,但是针对动静脉瘘的可吸收血管外支架目前在美国已经获批应用于临床,相关回顾性研究证明了其长期的安全性和预防再狭窄的有效性^[38]。

另外,纳米颗粒/水凝胶杂化系统近年来取得了显著的进展,该系统具有良好的生物相容性并且可以缓慢释放其所搭载的药物,使血管外周围局部给药成为了可能^[39]。基于周期性张应力作用的 mTOR 信号通路,携带雷帕霉素的三嵌段聚乙二醇共聚物水凝胶固定在移植血管周围后,可以限制周期性张应力所致的机械扩张,并在九个月的时间内有效抑制内膜增生^[40]。值得注意的是,水凝胶抑制内膜增生的时间在该实验中远长于雷帕霉素药物的释放时间,这对未来的临床应用中在减少给药次数、延长给药间隔、提高患者依从性等方面均有积极影响。

4 总结与展望

周期性张应力调控真核基因表达的方式主要包

括表观遗传机制、转录调控因子以及翻译后修饰等,本文主要讨论了包括非编码 RNA, DNA 甲基化和组蛋白乙酰化在内的表观遗传机制的影响。同时周期性张应力广泛参与血管平滑肌细胞、内皮细胞以及巨噬细胞的能量代谢、死亡调控、细胞连接、免疫应答等多种细胞生物学功能的调控(图 2)。在周期性张应力对静脉移植后内膜增生起促进作用的同时,细胞也具有一些适应周期性张应力刺激的机制,这与周期性张应力的大小以及响应分子有关。目前已经证实利用相关 microRNA 体外合成的模拟物或抑制物、下游信号通路的抑制物可以改善内膜增生,预防移植血管再狭窄的发生。另外利用携带特定药物、质粒的血管外的支架或者水凝胶也可以减轻周期性张应力对内膜增生的促进作用。

但是,目前本领域的体内体外实验都是模仿周期性张应力的急性改变,缺乏长期慢性周期性张应力对细胞功能影响的实验证据。就实验技术而言,在应力条件下的实时成像技术尚不完善,只能研究经过周期性张应力作用后细胞结构和功能的变化来推测周期性张应力的影响。因此,周期性张应力作为干预静脉移植后内膜增生的靶点值得继续深入研究。

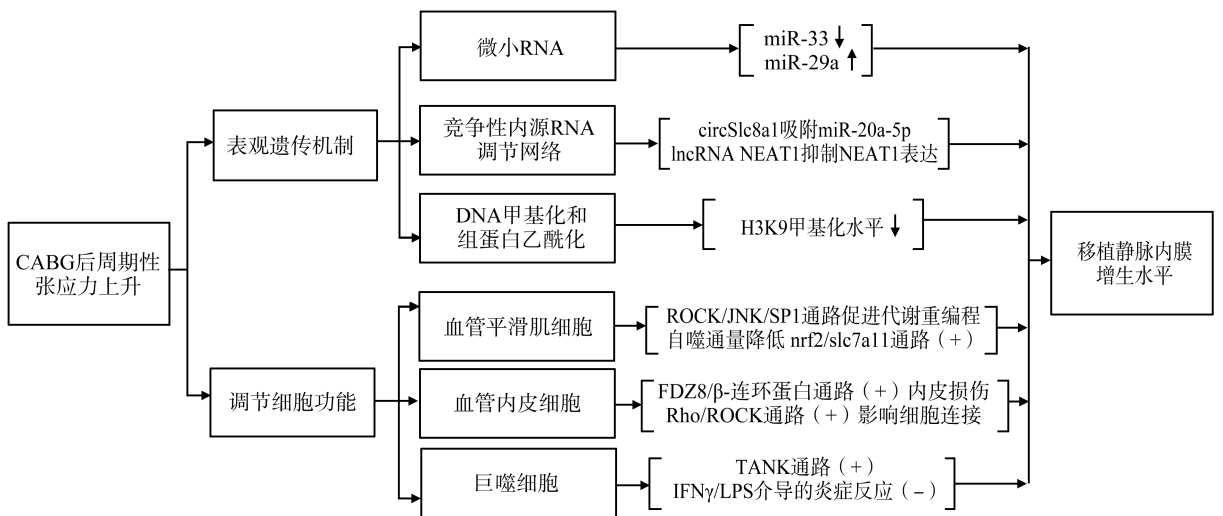


图 2 周期性张应力通过相关靶点和信号通路调控内膜增生的机制

(+): 激活; (-): 抑制

Figure 2 Mechanisms of cyclic stretch in intimal hyperplasia through relevant targets and signaling pathways

(+): activation; (-): inhibition

参考文献:

- [1] Persson J, Yan J, Angerås O, et al. PCI or CABG for left main coronary artery disease: the SWEDEHEART registry [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(30): 2833-2842.
- [2] Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, et al. Radial-artery or saphenous-vein grafts in coronary-artery bypass surgery

[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2069-2077.

- [3] Xenogiannis I, Zenati M, Bhatt DL, et al. Saphenous vein graft failure: from pathophysiology to prevention and treatment strategies [J]. *Circulation*, 2021, 144(9): 728-745.
- [4] Zhou Y, Sharma S, Sun X, et al. SMYD2 regulates vascular smooth muscle cell phenotypic switching and intimal hyperplasia via interaction with myocardin [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(9): 264.

- [5] Zeng Z, Xia LX, Fan SY, et al. Circular RNA Circ-MAP3K5 acts as a microRNA-22-3p sponge to promote resolution of intimal hyperplasia via TET2-mediated smooth muscle cell differentiation[J]. *Circulation*, 2021, 143(4): 354-371.
- [6] 王蕾艳, 宋尚明, 张红雨, 等. 联合转染 VEGF 和 PCNA-ASODN 对血管成形术后再次狭窄的影响[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2011, 49(5): 38-42.
- WANG Leiyan, SONG Shangming, ZHANG Hongyu, et al. Effect of co-transfection of VEGF and PCNA-ASODN on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty[J]. *Journal of Shandong University (Health Sciences)*, 2011, 49(5): 38-42.
- [7] McQueen LW, Ladak SS, Zakkar M. Acute shear stress and vein graft disease[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2022, 144: 106173. doi: 10.1016/j.biocel.2022.106173
- [8] 张红萍, 赵川榕, 王贵学. 血管生物力学与力学生物学研究进展[J]. *医用生物力学*, 2024, 39(1): 17-23. doi: 10.16156/j.1004-7220.2024.01.003
- ZHANG Hongping, ZHAO Chuanrong, WANG Guixue. Advances in vascular biomechanics and mechanobiology[J]. *Journal of Medical Biomechanics*, 2024, 39(1): 17-23.
- [9] Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape[J]. *Cell*, 2007, 128(4): 635-638.
- [10] Panni S, Lovering RC, Porras P, et al. Non-coding RNA regulatory networks[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2020, 1863(6): 194417. doi: 10.1016/j.bbagr.2019.194417
- [11] 万树威, 李震, 曹辉. 大鼠自体移植静脉差异表达 microRNA 及其生物信息学分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(12): 1490-1496.
- WAN Shuwei, LI Zhen, CAO Hui. Differentially expressed microRNAs in rat autologous vein graft and their bioinformatics analysis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(12): 1490-1496.
- [12] Huang K, Bao H, Yan ZQ, et al. MicroRNA-33 protects against neointimal hyperplasia induced by arterial mechanical stretch in the grafted vein[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(5): 488-497.
- [13] Cooley BC, Nevado J, Mellad J, et al. TGF- β signaling mediates endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) during vein graft remodeling[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(227): 227ra34. doi: 10.1126/scitranslmed.3006927
- [14] Liu JT, Liu Z, Chen Y, et al. microRNA-29a involvement in phenotypic transformation of venous smooth muscle cells via ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 1 in response to mechanical cyclic stretch[J]. *J Biomech Eng*, 2020, 142(5): 051009. doi: 10.1115/1.4044581
- [15] Pan HZ, Xue CY, Auerbach BJ, et al. Single-cell genomics reveals a novel cell state during smooth muscle cell phenotypic switching and potential therapeutic targets for atherosclerosis in mouse and human[J]. *Circulation*, 2020, 142(21): 2060-2075.
- [16] Chen L, Wei K, Li J, et al. Integrated analysis of LncRNA-mediated CeRNA network in calcific aortic valve disease[J]. *Cells*, 2022, 11(14): 2204. doi: 10.3390/cells11142204
- [17] Liu JT, Yao QP, Chen Y, et al. Arterial cyclic stretch regulates Lamtor1 and promotes neointimal hyperplasia via circSlc8a1/miR-20a-5p axis in vein grafts[J]. *Theranostics*, 2022, 12(11): 4851-4865.
- [18] Huang ZH, Winata WA, Zhang K, et al. Reconstruction of a lncRNA-associated CeRNA network in endothelial cells under circumferential stress[J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020: 1481937. doi: 10.1155/2020/1481937
- [19] Park SM, Lee JH, Ahn KS, et al. Cyclic stretch promotes cellular reprogramming process through cytoskeletal-nuclear mechano-coupling and epigenetic modification[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(32): e2303395. doi: 10.1002/adv.202303395
- [20] Bae HJ, Shin SJ, Jo SB, et al. Cyclic stretch induced epigenetic activation of periodontal ligament cells[J]. *Mater Today Bio*, 2024, 26: 101050. doi: 10.1016/j.mtbio.2024.101050
- [21] 段琦, 李亚峰, 王振峰. 尿毒症患者血清通过 ROS-NLRP3 信号通路促进人主动脉平滑肌细胞增殖参与新生内膜增生[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2024, 24(3): 6110-6115.
- DUAN Qi, LI Yafeng, WANG Zhenfeng. Uremia serum promotes the proliferation of human aortic smooth muscle cells through the ROS-NLRP3 signaling pathway and participates in neointimal hyperplasia[J]. *Molecular Cardiology of China*, 2024, 24(3): 6110-6115.
- [22] Tang YJ, Jia YT, Fan LW, et al. MFN2 prevents neointimal hyperplasia in vein grafts via destabilizing PFK1[J]. *Circ Res*, 2022, 130(11): e26-e43.
- [23] Feng SD, Gao L, Zhang DH, et al. miR-93 regulates vascular smooth muscle cell proliferation, and neointimal formation through targeting Mfn2[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(12): 2615-2626.
- [24] Chang YJ, Huang HC, Hsueh YY, et al. Role of excessive autophagy induced by mechanical overload in vein graft neointima formation: prediction and prevention[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22147. doi: 10.1038/srep22147
- [25] 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. doi: 10.1016/j.yjmcc.2022.10.001
- [26] Campos LC, Ribeiro-Silva JC, Menegon AS, et al. Cyclic stretch-induced Crp3 sensitizes vascular smooth muscle cells to apoptosis during vein arterialization remodeling [J]. *Clin Sci*, 2018, 132(4): 449-459.
- [27] Cicha I, Yilmaz A, Klein M, et al. Connective tissue growth factor is overexpressed in complicated atherosclerotic plaques and induces mononuclear cell chemotaxis in vitro[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(5): 1008-1013.
- [28] Yan J, Wang WB, Fan YJ, et al. Cyclic stretch induces vascular smooth muscle cells to secrete connective tissue growth factor and promote endothelial progenitor cell differentiation and angiogenesis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 606989. doi: 10.3389/fcell.2020.606989
- [29] Han Y, Yan J, Li ZY, et al. Cyclic stretch promotes vascular homing of endothelial progenitor cells via Acs11 regulation of mitochondrial fatty acid oxidation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(6): e2219630120. doi: 10.1073/pnas.2219630120
- [30] Shi Y, Li DH, Yi BC, et al. Physiological cyclic stretching potentiates the cell-cell junctions in vascular endothelial layer formed on aligned fiber substrate[J]. *Biomater Adv*, 2024, 157: 213751. doi: 10.1016/j.bioadv.2023.213751
- [31] Zhang DS, Cao YR, Liu DX, et al. The etiology and molecular mechanism underlying smooth muscle phenotype switching in intimal hyperplasia of vein graft and the regulatory role of microRNAs [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 935054. doi: 10.3389/fcvm.2022.935054
- [32] Nakagawa A, Hayakawa S, Cheng YL, et al. Cyclic stretch regulates immune responses via tank-binding kinase 1 expression in macrophages [J]. *FEBS Open Bio*, 2023, 13(1): 185-194.
- [33] Atcha H, Meli VS, Davis CT, et al. Crosstalk between CD11b and Piezo1 mediates macrophage responses to mechanical cues[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 689397. doi: 10.3389/fimmu.2021.689397
- [34] Okada M, Matsumori A, Ono K, et al. Cyclic stretch upregulates production of interleukin-8 and monocyte chemotactic and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1 in human endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18(6): 894-901.
- [35] Yamamoto H, Teramoto H, Uetani K, et al. Cyclic stretch upregulates interleukin-8 and transforming growth factor-beta1 production through a protein kinase C-dependent pathway in alveolar epithelial cells [J]. *Respirology*, 2002, 7(2): 103-109.
- [36] Yang Q, Lei D, Huang SX, et al. A novel biodegradable external stent regulates vein graft remodeling via the Hippo-YAP and mTOR signaling pathways[J]. *Biomaterials*, 2020, 258: 120254. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.120254
- [37] Ding L, Hang C, Cheng SY, et al. A soft, conductive external stent inhibits intimal hyperplasia in vein grafts by electroporation and mechanical restriction [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(12): 16770-16780.
- [38] Dillavou ED, Lucas JF, Woodside K, et al. VasQ U.S. pivotal study demonstrates the safety and effectiveness of an external vascular support for arteriovenous fistula creation[J]. *J Vasc Surg*, 2023, 78(5): 1302-1312.
- [39] Yasuda S, Goda M, Shibuya T, et al. An appropriately sized soft polyester external stent prevents enlargement and neointimal hyperplasia of a saphenous vein graft in a canine model[J]. *Artif Organs*, 2019, 43(6): 577-583.
- [40] Shirasu T, Urabe G, Yodsanit N, et al. Nano-based perivascular intervention sustains a nine-month long-term suppression of intimal hyperplasia in vein grafts [J]. *Bioact Mater*, 2025, 44: 82-96. doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.10.1005

(编辑:房红娟)