

三细胞连接与流体剪切应力串联在动脉粥样硬化中的作用

高红果¹ 顾耘²

1.江西中医药大学研究生院, 江西 南昌 330100

2.上海中医药大学附属龙华医院老年科, 上海 200032

摘要: 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种多发于中大动脉血管壁的慢性炎症性疾病, 涉及不同来源的多种细胞类型, 以及它们之间复杂的交互作用^[1], 其特征是修饰脂蛋白的积累和血管壁内纤维组织的发育^[2]。细胞间连接与细胞通讯在 AS 的发生与治疗中展现出广泛的生物学功能^[3]。先天免疫和适应性免疫在 AS 的动态消长中发挥了重要作用^[4]。流体剪切应力 (Fluid shear stress, FSS) 是由液体 (如血液或间质液) 流动产生的摩擦阻力, 在调节细胞基因表达和功能表型中起着关键作用^[5]。FSS 介导的内皮细胞 (endothelial cell, EC) 损伤与炎症反应会触发 AS 生成。三细胞连接 (Three cell junction, TCJ) 是指三个上皮细胞或 EC 在其顶端接触的部位形成的特殊细胞间连接, 是调节水、离子和大分子穿过内皮的细胞旁通道^[6], 在组织稳态、病原体防御以及感知张力和细胞形状方面起着重要作用^[7], 作为 FSS 的敏感热点, 在血流动力及牵张机械力的影响下, 其拓扑结构及渗透率会发生相应改变^[8]。该文章拟在阐述 TCJ 与 FSS 串联在 AS 中的作用。

关键词: 动脉粥样硬化; 三细胞连接; 流体剪切应力; 串联

0 引言

AS 是一种以脂质堆积为特征, 以中大动脉为常见受累部位的慢性复杂性炎症性疾病, 与衰老具有一定相关性, 是多种心脑血管疾病的病理基础。高血压、高血脂、慢性炎症、缺少运动、吸烟等均为该疾病的致病因素但又不限于此。其发病机制涉及了内皮功能障碍、脂质异常堆积、炎性细胞聚集、血管平滑肌细胞募集等多个环节。EC 损伤是 AS 发生的始动环节, 脂质代谢紊乱是 AS 病变的基础, 炎症反应贯穿 AS 整个发展进程, 平滑肌细胞募集则主要干预 AS 的稳定性, 多个环节均易发生在震荡剪切应力 (oscillatory shear stress, OSS) 区域 (表现为涡流或低 FSS 模式, 血管迂曲分叉处多见)。OSS 被认为是 AS 发生和进展的主要生物力学因素之一, 通过影响细胞的形态和流动方向来影响其功能。TCJ 是感知机械力和调整细胞力学以重塑细胞粘附的场所, 其结构灵活且承受强大的机械应力, EC 通过将钙粘蛋白和/或肌动蛋白-AJ 接头 Afadin、Vinculin、 α -catenin 和 Ajuba 募集到细胞顶点, 以加强 TCJ 处的细胞粘附来响应张力^[9]。相较于层流 (Laminar shear stress, LSS), OSS 会导致 TCJ 渗透率升高, 表明 TCJ 对于 FSS 具有高度回应性, 二者串联介导 AS 的发展进程。

1 TCJ 的定义和类型

TCJ 是一个选择性渗透屏障, 通过旁细胞途径调控着大分子物质 (蛋白质、脂质、多糖等) 在 EC 的渗透率。主要包括紧密连接 (tight junction, TJ)、粘附连接 (adhesion junction, AJ)、间隙连接 (gap junction, GJ) 以及桥粒四种类型。

1.1 TJ

TJ 主要功能是选择性调节细胞之间小分子和离子的渗透性, 由密蛋白 (Claudin)、TJ 相关 marvel 蛋白 (Occludin、Tricellulin、MarvelD3)、免疫球蛋白 (Ig) (连接粘附分子 (JAM)) 和 Angulin Ig 超家族: angulin-1、angulin-2 和 angulin-3 组成, 前者直接与 TJ 支架蛋白相互作用, 构成 TJ 链的单位结构, 后者则主要调节内皮屏障的水转运。

1.1.1 Tricellulin

Tricellulin 是在 TJ 发现的第一个 TJ 蛋白, 可以与肌动球蛋白在 TJ 处收缩性耦合, 是维持 TJ 结构完整性的标志物, 也是其他 TCJ 蛋白的结合伴侣, 可与多种蛋白交互作用来维持细胞屏障 (主要是大分子) 的通透性。claudin-3 需要在 Tricellulin 的协同下才能保持两细胞紧密连接和三细胞紧密连接 (tTJs) 的结构对应性, 形成无缝 tTJs。同时 Tricellulin 可以直接与钙黏蛋白 α -catenin 作用, 敲除 tricellulin 会导致细胞顶点处 α -catenin 减少, TCJ 处间隙

显着增加。另外 Tricellulin 对机械应力中的拉伸力极度敏感,并且可以通过细胞分裂周期蛋白 42 调节 TCJ 的连接张力。

1.1.2 occludin

occludin 是一种普遍表达的 TJ 蛋白,包含 occludin- α 和 occludin- β 。occludin 优先于 TJ 链的自由端和链对链连接点,具有稳定分支点并降低分离的倾向。研究表明 occludin 可能不直接参与大分子穿过上皮屏障的通道,而是通过介导上皮细胞对环境变化的反应来影响其通透性^[10-11],因此被认为是 TJ 的调节剂,而不是必要的结构成分,但丝毫不影响其具有广泛的调节功能。

1.1.3 zonulaoccludens-1 (ZO-1)

ZO-1 是一种 TJ 支架蛋白,可以参与细胞的增殖和生长,ZO-1 的缺失或损伤会导致 TJ 失去机械敏感性。敲除 ZO-1 会导致 EC 的顶端刷状边界结构异常,并且 F-肌动蛋白发生显着变化。有研究证明 ZO-1 的下调仅导致 TJ 通透性轻度增加,但会严重损害粘膜愈合,因此认为 ZO-1 对于有效的黏膜修复至关重要^[12]。

1.1.4 Claudin

Claudin 是 TJ 的关键组分,Claudin-5 是在 EC 中表达的主要类型,其缺失使得 EC 增强了组胺诱导的泄漏,导致屏障高通透性,这是心血管疾病的起始过程和病理基础。有研究结果证明 Claudin-5 在细胞粘附中发挥作用。从机制上讲,Claudin5 缺失使连接超微结构不受影响,但改变了其组成,伴随着 ZO-1 的缺失和 VE-钙粘蛋白表达的上调^[13]。另外 Claudin-5 的表达水平与年龄相关,并且可能是诊断 AS 的潜在生化标志物。

1.2 AJ

AJ 主要功能是将 EC 连接到肌动蛋白细胞骨架,通常包含钙粘蛋白家族和 catenin 蛋白,其中血管内皮(VE)-钙粘蛋白是血管 EC 的主要钙粘蛋白,对于细胞感知和响应驱动重排的机械力至关重要,是细胞间粘附的重要介质。

1.2.1 Sidekick

Sidekick 是一种免疫球蛋白家族细胞粘附蛋白,最早出现在前寒武纪的多细胞动物中,后来在脊椎动物中进化为 Sdk1 和 Sdk2。Sidekick 与肌动蛋白强烈共定位,且对肌动球蛋白扰动敏感。Sidekick 在 AJ 处高度富集,其磷酸化水平受张力调节,并且调节细胞键张力,缺失会导致主动重塑上皮组织的细胞和连接重排缺陷^[14]。

1.2.2 Canoe/Afadin

Canoe/Afadin,是一种保守的肌动蛋白结合蛋白,其在三细胞的定位连接是高度动态的,积累与消散与磷酸酪氨酸的变化密切相关。Afadin 和 Ras-associated protein1 与心血管系统的先天性疾病有关。Canoe/Afadin 通过细胞骨架张力被募集到 TCJ 处,对于屏障极性建立至关重要。在 WT 胚胎中,Canoe 在整个细胞化过程中富含新生斑点 AJ,在 TCJ 处强烈富集^[15],同时有研究指出 Canoe 在 AJ 中的作用主要是支持形态发生的稳健性,且在机械张力下加强细胞连接^[16]。

1.2.3 钙黏蛋白 α -catenin

α -catenin 是将 E-钙粘蛋白- β -catenin 复合物与肌动蛋白细胞骨架连接起来的蛋白质,是一个关键的分子界面,参与细胞间 AJ 的机械感应,在组织完整性、修复和胚胎发育中起关键作用。 α -catenin 不仅调节细胞连接形成,还调节各种细胞运动和极性。单细胞粘附是 AS 初始阶段的关键步骤,据报道钙粘蛋白 α -catenin 功能障碍参与了这一过程^[17]。

1.3 GJ

GJ 在脊椎动物中由连接蛋白(Cx)组装而成,其中 Cx43 表达最普遍,是一种高度动态的结构。在无脊椎动物中则由内联蛋白构成,且在脊椎动物中还存在一种泛连接蛋白(连接蛋白同源物)。GJ 具有多种生理功能,使相邻细胞能够进行电和代谢通信,能够交换包括离子和第二信使在内的小分子。在提供电通信通路时,GJ 是神经元、心肌细胞和平滑肌细胞等可兴奋细胞功能的基础,在非兴奋组织中则调节细胞增殖和分化以及维持组织稳态。

1.4 桥粒

桥粒是一种不依赖 Ca^{2+} 的特殊 AJ,被称为“超粘附”,关键功能是抵抗机械应力。不同于大多数 AJ 对筏结构域的不敏感,桥粒对筏结构域表现出非常好的亲和力,这表明筏结合是桥粒组装的关键机制。桥粒主要由桥粒钙粘蛋白和桥粒核心糖蛋白组成,将内质网募集到细胞连接处可能通过非囊泡脂质转移促进局部钙信号传导或维持桥粒脂筏结构域。在先天免疫、心血管疾病中可能通过真核翻译起始因子 4A1、小鸟苷酸三磷酸酶、上皮生长因子受体-细胞外调节蛋白激酶 1/2、丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶等信号通路发挥其重要作用。

2 TCJ 与 FSS 串联在 AS 发病中的机制

2.1 内皮功能障碍

EC 损伤/功能障碍是 AS 发生的始动环节,细胞连接与多种信号通路交互作用,并与 FSS 串联参与到该环节。

EC 细胞内张力受到骨架重塑、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 粘附和细胞间连接的剪切调节。TJ 中的 occludin-1 和 ZO-1 在 AS 斑块中显著增强, 表明在 AS 发病过程中 TJ 通路被激活, Tricellulin 通过细胞分裂周期蛋白 42 (Cdc42) 调节 TCJ 的连接张力, Cdc42 响应 SS, 使其分布从胞质溶胶转移到质膜, 诱导 c-Jun 氨基末端激酶 (C-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路激活, Cdc42 敲低会导致 EC 迁移抑制, 血管恢复能力受损和血管通透性上升。GJ 中的连接蛋白 (Cx) 在 EC 功能障碍中同样发挥了重要作用, 其机制可能是磷酸酯肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B/内皮型一氧化氮合酶 (PI3K/AKT/eNOS) 信号通路的激活。在健康个体的动脉中, EC 主要表达 Cx37 和 Cx40, 而在覆盖 AS 斑块的 EC 中这两种 Cx 则丢失, 取而代之的是 Cx43, 同时 Cx43 在 OSS 区域表达增加。Cx37 和 eNOS 共定位于 EC 膜, 在脉管系统的细胞间通讯中起重要作用。eNOS 可以通过影响 Cx37 的调节特性来控制 NO 的释放, OSS 磷酸化小窝, 促进其与 eNOS 结合, 并导致 eNOS 失活。Cx40 缺陷则直接导致 ECs 中 eNOS 的表达降低。除此之外 Cx40 在 EC 的特异性缺失会导致血管细胞粘附分子 (VCAM)-1 的大幅增加, 激活 Toll 样受体 2 (TLR2) /Toll 样受体 4 (TLR4) 和 NF- κ B 信号通路, 诱导 AS 的发生和进程。主要涉及的离子通道为 Ca^{2+} 通道, Ca^{2+} 可以通过 GJ 在细胞之间传递并进行电信和化学通信, 机械负荷可以调节 Cx43 的表达从而调节 GJ 细胞间通讯, 在受到 SS 后 Cx43 mRNA 水平显著上调, 但只有在 FSS 影响下的 EC 最终恢复了细胞耦合。

2.2 脂质异常堆积

脂蛋白组装、分泌、运输、修饰和清除的过程是维持健康脂质代谢的关键组成部分, 脂质代谢紊乱是 AS 病变的基础^[18], 脂质异常堆积在心血管疾病风险因素中是独一无二的, 即使没有其他已知的风险因素, 它也足以驱动 AS 的发展。嗜粘蛋白在脂质代谢中发挥了重要作用, 可以调节脂质代谢, 促进肝脏脂肪氧化, 抑制肝脏脂质合成, 降低血清和肝脏脂质水平, 减少体内的脂肪沉积。研究表明 TCJ 结合动力学可影响整合到肝脏脂肪酸的通量反应^[19]。嗜粘蛋白可以显著上调 TJ 蛋白 ZO-1 和 occludin 水平, 并通过影响 TLR2/4 来维持脂质代谢屏障的通透性^[20]。TLR4 在 AS 中起重要作用, 低剪切应力可以激活 TLR4/核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路, 促进单核细胞-内皮粘附。TLR2 与机械应力介导的信号通路激活有关, 这些信号通路可能导致炎症、细胞凋亡和

AS, OSS 通过 TLR2-转化生长因子激酶 1-I κ B 激酶通路调节脂质代谢。研究证明经过生理性 SS 处理过的嗜粘蛋白表现出更强大的活力^[21]。低 SS 或 OSS 均会导致 ZO-1 和 claudin-5 的分布减弱, IL-8、单核细胞趋化蛋白 1 和 IL-6 的产生增多, 导致内皮屏障对脂蛋白的渗透性增强, 使其容易受到低密度脂蛋白积累和细胞迁移的影响。

2.3 炎性细胞聚集

炎症反应贯穿 AS 整个进程, 并关系到其转归。在 EC 中, TCJ 是白细胞迁移的首选位点, 有缺陷的 TCJ 屏障是导致各种炎症发展的重要致病因素, 研究证明 IL-1 β 诱导的 occludin 表达降低与 TJ 通透性增加存在因果关系^[22]。OSS 会导致 IL-1 β 表达水平升高, 加剧 EC 中 FSS 诱导的内质网应激, 介导细胞凋亡, 其机制为激活 IL-1 受体相关激酶 2/DNA 损伤诱导转录 3 蛋白信号通路^[23]。细胞间粘附分子 1 和 VCAM-1 对于整合素介导的白细胞与 EC 的牢固粘附和随后的白细胞内皮迁移尤为重要, 白细胞与细胞粘附分子的粘附启动调节连接通透性的细胞内信号通路。FSS 作用在单个 β 2-整合素键将流体阻力的大小转化为机械生物信号, 这些信号可以提高中性粒细胞募集, 从而调节微循环中炎症反应。研究证明 LSS 可以阻断核因子 NF- κ B 信号传导从而减轻 TNF- α 激活的炎症反应^[24], 而 OSS 和低 FSS 可快速促进 CD62e (E-选择素)⁺ 内皮微粒 (Endothelial microparticles, EMP)、CD31+ (PECAM-1) /CD42b- (阴性血小板表位) EMP 数倍增加, 其机制可能为激活包括 NF- κ B 和转录激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 在内的 EC 炎症通路间接促进 EMP 释放, 或者激活 Rho 激酶和 ERK1/2 通路, 导致细胞骨架重组和 EMP 释放增强, 从而诱导 AS 产生。AJs 的分解导致内皮屏障的破坏使得炎症细胞流入, 实验结果表明, 线粒体蛋白 Mitofusin-2 (Mfn2) 通过稳定细胞间 AJ 和与转录激活剂 β -catenin 结合, 以非经典方式发挥用来抑制炎症反应^[25]。LSS 的 ECs 表现 Mfn2 的增加及线粒体功能的改善。TCJ 的 JAM-A 可以通过嗜同性相互作用或与白细胞上整合素 CD11a/CD18 的嗜异性结合来介导白细胞在 EC 上的粘附。JAM-B 则通过参与调节 T 淋巴细胞在 FSS 下的滚动和牢固粘附, JAM-C 表达通过控制细胞迁移的极化来阻止白细胞在腔内向腔方向的反向迁移, 从而促进白细胞间充质转化。

2.4 血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 募集

VSMC 及其衍生细胞是参与 AS 各个阶段斑块细胞和 ECM 的主要来源。VSMC 从收缩状态到合成状态的表型转变与 AS 的发展有关。前纤维蛋白-1 激活磷酸膜联蛋白 A2 (Annexin A2) /信号转导和转录激活因子 3 信号通路是促进 VSMC 表型转换的关键。Annexin A2 是一种 Ca^{2+} 依赖性磷脂结合蛋白,可以抑制巨噬细胞炎症来延缓动脉粥样硬化进展, LSS 会诱导膜其表达持续增加, OSS 则对其有抑制作用。敲低会导致 TJ 中的 claudin 和 ZO-1 降解和蛋白质运输受阻,跨上皮电阻显著降低,屏障通透性提高。有研究证明 Annexin A2 敲除会导致 EC 间 AJ 蛋白血管内皮钙粘蛋白的屏障功能降低和酪氨酸 685/731 位点被过度磷酸化^[26]。IL-1 β 和 STAT3 表达在 AS 中存在显著的负相关, IL-1 β 在 AS 中明显上调,而信号转导和转录激活因子 3 显著下调。GJ 中的 Cx43 是 VSMC 中含量最丰富的连接蛋白,作为一种压力受体,其对血流动力学敏感, Cx43 的异常表达和磷酸化改变可能会影响抵抗血管 GJ 功能的调节,从而导致高血压及 AS。其机制可能与细胞外信号调节激酶 (ERK) 1/2 信号通路的激活有关。抑制 Cx43 导致 ERK1/2 磷酸化降低。当机械应力不均匀时, Cx43 的表达在暴露于非均匀 FSS 的 HUVEC 中显著升高,而在层状 FSS 下几乎保持不变,在颈 AS 中,脂质核心和被膜培养基中 Cx43 仅弱表达,但在斑块的肩部区域和纤维帽中发现了大量表达 Cx43 的细胞^[27]。心肌细胞间的 tGJ 通道的膜区域是刚性的,容易受到 SS 的影响而碎裂,机械耦合受阻会导致 Cx43 结构改变, GJ 显著重塑。

3 结论和观点

TCJ 和 FSS 在心脑血管疾病、肿瘤、胃肠道等多种疾病中均发挥了重要作用,先前多数研究集中在血液、组织的生物化学改变上,仅有少数研究者将视线关注在机械物理学改变, TCJ 作为一个基础的空间结构,机械力会导致其结构和功能的改变。本文章简略介绍了二者各自的结构功能及其串联诱导 AS 发生的机制,以期为后续研究起到抛砖引玉之效。

参考文献:

[1]Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J]. Signal Transduct Target Ther,2022,22;7(1):131.
[2]Chen Z, Lehertshuber C, Schunkert H. Genome Editing in Dyslipidemia and Atherosclerosis[J]. Adv Exp Med Biol,2023(1396):139–156.

[3]邹子健,杨如月,奉建芳,等.外泌体在抗动脉粥样硬化中的应用研究进展[J/OL].中国药科大学学报,1–17[2025–04–29].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/32.1157.R.20250425.1553.002.html>.
[4]Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis[J]. Circ Res,2019,124(2):315–327.
[5]Wang YK, Weng HK, Mo FE. The regulation and functions of the extracellular matrix proteins induced by shear stress[J]. J Cell Commun Signal,2023,17(2):361–370.
[6]Krug SM, Amasheh S, Richter JF, Milatz S, Günzel D, Westphal JK, Huber O, Schulzke JD, Fromm M. Tricellulin forms a barrier to macromolecules in tricellular tight junctions without affecting ion permeability[J]. Mol Biol Cell,2009 ,20(16):3713–24.
[7]Witteck A, Hollmann M, Schleutker R, Luschnig S. The Transmembrane Proteins M6 and Anankonda Cooperate to Initiate Tricellular Junction Assembly in Epithelia of Drosophila[J]. Curr Biol,2020,30(21):4254–4262.
[8]Sheppard L, Green DG, Lerchbaumer G, Rothenberg KE, Fernandez-Gonzalez R, Tepass U. The α -Catenin mechanosensing M region is required for cell adhesion during tissue morphogenesis[J]. J Cell Biol,2023,222(2):202108091.
[9]Jones MC, Zha J, Humphries MJ. Connections between the cell cycle, cell adhesion and the cytoskeleton[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci,2019,374(1779):20180227.
[10]Richter JF, Hildner M, Schmauder R, Turner JR, Schumann M, Reiche J. Occludin knockdown is not sufficient to induce transepithelial macromolecule passage[J]. Tissue Barriers,2019,7(2):1612661.
[11]Kuo WT, Odenwald MA, Turner JR, Zuo L. Tight junction proteins occludin and ZO-1 as regulators of epithelial proliferation and survival[J]. Ann N Y Acad Sci, 2022,1514(1):21–33.
[12]Kuo WT, Zuo L, Odenwald MA, Madha S, Singh G, Gurniak CB, Abraham C, Turner JR. The Tight Junction Protein ZO-1 Is Dispensable for Barrier Function but Critical for Effective Mucosal Repair[J]. Gastroenterology,2021,161(6):1924–1939.
[13]Richards M, Nwadozi E, Pal S, Martinsson P, Kaakinen M, Gloger M, Sjöberg E, Koltowska K, Betsholtz C, Eklund L,

- Nordling S, Claesson-Welsh L. Claudin5 protects the peripheral endothelial barrier in an organ and vessel-type-specific manner[J]. *Elife*,2022(21):78517.
- [14]Pinheiro D, Bella ĩhe Y. Mechanical Force-Driven Adherens Junction Remodeling and Epithelial Dynamics. *Dev Cell*. 2018 Oct 8;47(1):3-19.
- [15]Choi W, Harris NJ, Sumigray KD, Peifer M. Rap1 and Canoe/afadin are essential for establishment of apical-basal polarity in the *Drosophila* embryo. *Mol Biol Cell*. 2013 Apr;24(7):945-63.
- [16]Perez-Vale KZ, Yow KD, Gurley NJ, Greene M, Peifer M. Rap1 regulates apical contractility to allow embryonic morphogenesis without tissue disruption and acts in part via Canoe-independent mechanisms. *Mol Biol Cell*. 2023 Jan 1;34(1):ar7.
- [17]Zhang L, Ma L, Li J, Lei J, Chen J, Yu C. VE-cadherin N-glycosylation modified by N-acetylglucosaminyltransferase V regulates VE-cadherin- β -catenin interaction and monocyte adhesion. *Exp Physiol*. 2021 Sep;106(9):1869-1877. doi: 10.1113/EP089617. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34117813.
- [18]张心怡,张科,于杨.磷脂转运蛋白在动脉粥样硬化和代谢紊乱中作用的研究进展[J].*中国病理生理杂志*,2023,39(10):1868-1876.
- [19]Ilacqua N, Anastasia I, Raimondi A, Lemieux P, de Aguiar Vallim TQ, Toth K, Koonin EV, Pellegrini L. A three-organelle complex made by wrapper contacts with peroxisomes and mitochondria responds to liver lipid flux changes. *J Cell Sci*. 2022 Mar 1;135(5):jcs259091.
- [20]Cani PD, Depommier C, Derrien M, Everard A, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila*: paradigm for next-generation beneficial microorganisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Oct;19(10):625-637. doi: 10.1038/s41575-022-00631-9. Epub 2022 May 31. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Oct;19(10):682.
- [21]van der Ark KCH, Nugroho ADW, Berton-Carabin C, Wang C, Belzer C, de Vos WM, Schroen K. Encapsulation of the therapeutic microbe *Akkermansia muciniphila* in a double emulsion enhances survival in simulated gastric conditions. *Food Res Int*. 2017 Dec;102:372-379.
- [22]Rawat M, Nighot M, Al-Sadi R, Gupta Y, Viszwapriya D, Yochum G, Koltun W, Ma TY. IL1B Increases Intestinal Tight Junction Permeability by Up-regulation of MIR200C-3p, Which Degrades Occludin mRNA. *Gastroenterology*.2020 Oct;159(4):1375-1389.
- [23]Pan L, Hong Z, Yu L, Gao Y, Zhang R, Feng H, Su L, Wang G. Shear stress induces human aortic endothelial cell apoptosis via interleukin-1 receptor-associated kinase 2-induced endoplasmic reticulum stress. *Mol Med Rep*.2017 Nov;16(5):7205-7212.
- [24]Pu L, Meng Q, Li S, Wang Y, Sun B, Liu B, Li F. Laminar shear stress alleviates monocyte adhesion and atherosclerosis development via miR-29b-3p/CX3CL1 axis regulation. *J Cell Sci*. 2022 Jul 15;135(14):jcs259696.
- [25]Kim YM, Krantz S, Jambusaria A, Toth PT, Moon HG, Gunarathna I, Park GY, Rehman J. Mitofusin-2 stabilizes adherens junctions and suppresses endothelial inflammation via modulation of β -catenin signaling. *Nat Commun*. 2021 May 12;12(1):2736.
- [26]Luo M, Flood EC, Almeida D, Yan L, Berlin DA, Heerdt PM, Hajjar KA. Annexin A2 supports pulmonary microvascular integrity by linking vascular endothelial cadherin and protein tyrosine phosphatases. *J Exp Med*. 2017 Sep 4;214(9):2535-2545.
- [27]Tauchi M, Oshita K, Urschel K, Furtmair R, Kühn C, Stumpfe FM, Botos B, Achenbach S, Dietel B. The Involvement of Cx43 in JNK1/2-Mediated Endothelial Mechanotransduction and Human Plaque Progression. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 7;24(2):1174.
- 作者简介:** 高红果 (1991—), 女, 河北邯郸人, 汉族, 江西中医药大学 2022 级中医内科学专业博士, 主治医师, 研究方向: 从事中西医结合治疗常见心血管疾病。通讯作者: 顾耘 (1966—), 女, 上海人, 汉族, 博士研究生, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院老年科, 研究方向: 主要研究老年病诊治, 尤以中西医结合治疗心脑血管疾病及相关疾病、认知功能障碍、慢性虚损等疾病为擅长。
- 基金项目:** 2018 年上海中医药大学附属龙华医院国家自然科学基金项目 (项目编号: NO.82104573); 2022 年顾耘上海市名老中医学术经验研究工作室建设项目 (SHGZS-202241)。