



胸主动脉夹层发病机制研究进展*

高文博¹, 余泓池¹, 张瑶佳¹, 钱宏², 刘肖珩^{1△}

1. 四川大学华西基础医学与法医学院生物医学工程研究室(成都 610041); 2. 四川大学华西医院心脏大血管外科(成都 610041)

【摘要】 胸主动脉夹层是一种高致死率(65%~85%)的心血管疾病。外科手术辅助植/介入支架是治疗胸主动脉夹层的主要方式,但手术治疗会引起严重的术后并发症,患者术后具有较高的死亡风险。由于其发病机制尚不清楚,故缺乏有效的药物治疗策略。近年来,随着单细胞测序等新技术的发展,初步证实血管平滑肌细胞的功能紊乱在胸主动脉夹层发生发展过程中起着特殊作用。目前,调控血管平滑肌细胞功能紊乱的分子机制已得到初步研究,相关成果可望为寻找潜在的药物治疗靶点提供新思路,有助于开发防治胸主动脉夹层的新策略。本文总结了血管平滑肌细胞功能失衡在胸主动脉夹层发生发展过程中的重要作用,详细介绍了调控血管平滑肌细胞功能紊乱的生物因素及相关分子机制,为明确血管平滑肌细胞功能紊乱在胸主动脉夹层发生发展过程中的核心地位以及寻找有效的药物分子靶标提供参考依据。

【关键词】 胸主动脉瘤 胸主动脉夹层 血管平滑肌细胞 生物力学

Latest Findings on the Pathogenic Mechanisms of Thoracic Aortic Dissection GAO Wen-bo¹, YU Hong-chi¹, ZHANG Yao-jia¹, QIAN Hong², LIU Xiao-heng^{1△}. 1. Faculty of Biomedical Engineering, West China School of Basic Medical Sciences & Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Cardiovascular Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: liuxiaohg@scu.edu.cn

【Abstract】 Thoracic aortic dissection (TAD) is a cardiovascular disease entailing a high lethality between 65% and 85%. Surgery-assisted implant/interventional stenting is the prevailing treatment of TAD. However, surgical treatment can cause severe postoperative complications and patients incur a relatively higher risk of postoperative mortality. Since the pathogenic mechanism underlying TAD is not clear, effective medication therapies are still not available. In recent years, along with advances in single-cell sequencing and other molecular biological technologies, there have been preliminary findings suggesting the special role of dysfunctional vascular smooth muscle cells (VSMCs) in the pathogenesis and development of TAD. Furthermore, the molecular mechanisms regulating the dysfunction of VSMCs have been initially explored. It is expected that these new findings will contribute to the development of new strategies to prevent TAD and lead to new ideas for the identification of potential drug therapeutic targets. Herein, we summarized the critical role of dysfunctional VSMCs in the pathogenesis and development of TAD and presented in detail the biological factors and the related molecular mechanisms that regulate the dysfunction of VSMCs. We hope this review will provide a reference for further investigation into the central role of dysfunctional VSMCs in the pathogenesis and development of TAD and exploration for effective molecular drug targets for TAD.

【Key words】 Thoracic aortic aneurysm Thoracic aortic dissection Vascular smooth muscle cell Biomechanics

随着我国人口结构老龄化,心血管疾病的发病率正在逐年升高。《中国心血管健康与疾病报告2021概要》指出,我国心血管疾病死亡率占城乡居民总死亡原因的首位^[1]。其中,胸主动脉夹层(thoracic aortic dissection, TAD)是心血管疾病中死亡率最高的疾病。TAD的病理表征为主动脉内膜层撕裂或主动脉壁内出血,导致主动脉壁层分离。临床证据显示,约1/3的TAD患者在24 h之内死亡,约1/2患者在48 h内死亡,80%患者会在一周内死亡^[1]。因此,TAD是诱发心血管疾病不良事件的重要危险因素,严重危害我国居民身体健康和生命安全,给我国社

会造成巨大的经济损失和沉重的医疗负担。

目前,临床上对TAD的治疗方法主要采用介入治疗和人工血管置换术等外科手术。然而,手术治疗远期疗效和预后较差,死亡风险较高^[2]。因此,迫切需要研发有效的药物对TAD进行预防与治疗。当前,治疗TAD药物研发所面临的根本问题是对其发病机制尚不完全了解。因此,探索TAD的发病机制对于其临床诊断和治疗具有重大意义。

1 胸主动脉夹层的病理特征

主动脉主要由血管内膜、中膜和外膜构成,所涉及的细胞分别为血管内皮细胞、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)和成纤维细胞等。TAD是一

* 国家自然科学基金(No. 11932014, No. 31971239)和四川省科技计划(No. 2022NSFSC0765, No. 2022ZYD0079)资助

△ 通信作者, E-mail: liuxiaohg@scu.edu.cn

种因胸主动脉内膜层撕裂,导致主动脉壁的内膜层和中膜层分离的凶险疾病。胸主动脉壁的完整性受损是TAD的基本病理特征。当胸主动脉壁的稳定性和完整性受到遗传因素、病理因素或物理因素的影响,导致其结构不完整或功能损害,均会触发或者加剧TAD的发生。TAD的特点为出现分离真腔和假腔的内膜瓣,并且其发展迅猛。当血液流入血管内膜并撕裂内膜连接后,增大的血流将快速涌入中膜层,冲刷中膜层而造成假腔的形成。流行病学研究发现TAD在65~75岁的人群中最常见,每年的发病率为35/10万^[2]。

2 诱发胸主动脉夹层的风险因素

TAD的诱发因素可大致分为先天性和后天性疾病,根据其诱发主动脉瘤的发病时间又可分为急性因素或慢性因素。血管内侧退化的疾病主要分为遗传性和非遗传性疾病。由遗传疾病引起的TAD往往发生在年轻患者中,这些疾病主要包括结缔组织疾病(如Marfan综合征、

Loeys-Dietz综合征和血管性Ehlers-Danlos综合征)和先天性心脏畸形疾病(如主动脉瓣二叶式畸形)。而非遗传性疾病则主要为主动脉的炎症性疾病和胸主动脉瘤(thoracic aortic aneurysm, TAA)等疾病。

2.1 结缔组织病变

大量研究发现遗传性疾病导致的TAD患者组织中某些基因发生了突变, *FBN1*编码的原纤维蛋白是微纤维的主要成分,在微纤维的稳定性和组装中起着至关重要的作用,同时也是细胞外基质和弹力纤维层的重要组成部分,微纤维的缺失、弹力纤维的破坏将会导致VSMCs无法进行力学信号的传导,主动脉壁力学性能降低,结构受损,从而导致Marfan综合征^[3]。Loeys-Dietz综合征则由转化生长因子(transforming growth factor-beta, TGF- β)信号 *TGF- β 2*、*TGF- β 1*和*TGF- β 2*基因突变引起^[4],而编码III型胶原蛋白的*COL3A1*基因缺陷则会导致血管性Ehlers-Danlos综合征^[5]。表1详细举例了TAD中常见的突变基因及其对应的综合征。

表 1 与TAD相关的致病基因^[6-8]

Table 1 Pathogenic genes associated with TAD

Category	Gene	Key functions	Consequences of mutations
Genes associated with contraction, differentiation, and proliferation of VSMCs	<i>MYH11</i>	Encoding smooth muscle myosin heavy chain and involvement in smooth muscle cell contraction	Familial thoracic aortic aneurysm and increased risk of dissection in the thoracic aorta
	<i>MYLK</i>	Encoding myosin light chain kinase and involvement in smooth muscle cell contraction	Familial thoracic aortic aneurysm and dissection
	<i>PRKG1</i>	Encoding type I cyclic GMP-dependent protein kinase, which controls smooth muscle cell relaxation	Association with thoracic aortic aneurysm and acute aortic dissection
	<i>FLNA</i>	Encoding filamin-A and involvement in smooth muscle cell contraction	Cardiac valvular dysplasia
	<i>MAT2A</i>	Encoding the enzyme MAT II a	Association with thoracic aortic aneurysm
	<i>FOXE3</i>	Encoding a transcription factor involved in cellular differentiation	Increased risk of aortic dissection
Extracellular matrix-associated genes	<i>LOX</i>	Encoding the majority of lysyl oxidase in the aorta	Marfan syndrome and increases in aortic aneurysm and dissections
	<i>FBN1</i>	Encoding fibrillin 1 and formation of microfibrils	Marfan syndrome
	<i>FBN2</i>	Encoding fibrillin 2 and formation of microfibrils	Marfan syndrome and aortic root dilatation
	<i>COL3A1</i>	Encoding type III collagen and synthesis of extracellular matrix collagen	Vascular Ehlers-Danlos syndrome and increased risk of dissection in the thoracic aorta
	<i>COL5A1</i>	Encoding type V collagen and synthesis of extracellular matrix collagen	Vascular Ehlers-Danlos syndrome
	<i>COL1A2</i>	Encoding type I collagen and synthesis of extracellular matrix collagen	Vascular Ehlers-Danlos syndrome and aortic regurgitation
	<i>MFAP5</i>	Encoding structural proteins of elastin fibres and microfibrils	Increased risk of aortic dissection
TGF- β signalling pathway and its associated receptor protein genes	<i>TGF-β1</i> & <i>TGF-β2</i>	Encoding receptors involved in TGF β signalling	Loeys-Dietz syndrome and increased risk of dissection in the thoracic aorta
	<i>SMAD2</i> & <i>SMAD3</i> & <i>SMAD4</i>	Modulating transcription factors involved with the extracellular matrix	Increased risk of dissection

MYH11: myosin heavy chain 11; *MYLK*: myosin light chain kinase; *PRKG1*: protein kinase c GMP-dependent 1; *FLNA*: filamin A; *MAT2A*: methionine adenosyltransferase 2A; *FOXE3*: forkhead box protein E3; *LOX*: lysyl oxidase; *FBN*: fibrillin; *COL3A1*: collagen type III, alpha-1 chain; *COL5A1*: collagen type V, alpha-1 chain; *COL1A2*: collagen type I, alpha-2 chain; *MFAP5*: microfibrillar-associated protein 5; *TGF- β* : transforming growth factor-beta receptor; *SMAD*: mothers against decapentaplegic homolog.

2.2 主动脉瓣二叶式畸形

主动脉瓣二叶式畸形是最常见的先天性心脏畸形疾病,其发病率约为0.5%~2%。主动脉瓣二叶式畸形是指主动脉瓣由三个瓣小叶病变为两个。在所有主动脉夹层患者中,9%的患者合并有先天性主动脉瓣畸形,这提示我们主动脉瓣二叶式畸形是诱发主动脉夹层的危险因素。目前,主动脉瓣二叶式畸形诱发主动脉夹层的机制尚不完全明确,但已有研究表明,生物力学和遗传因素在其中起到了关键作用。二叶式瓣膜的产生会形成往复的血液流动模式,或可导致TAA的发生。临床研究发现,主动脉瓣二叶式畸形的患病率存在性别和种族差异,男性和白人最容易受到影响^[9]。此外,主动脉瓣二叶式畸形的患者存在家庭聚集现象。这些研究都强有力地表明了主动脉瓣二叶式畸形具有一定的遗传性。然而,截至目前,引起主动脉瓣二叶式畸形的基因尚未明确。

2.3 免疫相关性病变

主动脉炎症性疾病包括Takayasu动脉炎、巨细胞动脉炎和Behçet病。Takayasu动脉炎和巨细胞动脉炎是T细胞介导的动脉炎,炎症的产生会破坏血管壁,导致发生TAA或纤维化,导致血管狭窄。Behçet病则会伴有血管周围的淋巴细胞、组织细胞、嗜酸细胞和巨细胞浸润,破坏中膜层导致TAA的形成或主动脉根部坏死^[5]。

2.4 高血压

高血压被认为是TAD最重要的危险因素,大约80%发生TAD的患者患有高血压。在普通人群中,高血压占急性主动脉夹层人群归因风险的54%,其发病率为每年21/10万^[10]。日本和英国的一项联合临床前瞻性随访研究发现,高血压与TAD的凶险程度高度相关^[11]。高血压会增加主动脉壁的应力,VSMCs和成纤维细胞通过整合素和细胞骨架感知力学的变化,调节细胞因子的分泌、基质成分的合成和通过血管紧张素Ⅱ(angiotensin, AngⅡ)的细胞信号转导促进血管壁适应力学负荷的改变。成纤维细胞还可以通过肌动蛋白收缩力产生的压力来激活基质中潜伏的TGF- β ,是维持主动脉壁稳态的重要贡献者,特别是在沉积、组织和降解胶原纤维方面,这对维持整体血管壁强度和防止断裂至关重要^[12]。

2.5 退行性血管病变

2.5.1 胸主动脉瘤 TAA是一种永久性的、局部的胸主动脉扩张,其临床表征为胸主动脉直径扩张超过正常主动脉直径的50%。TAA的病理特征是胸主动脉血管内膜层弹性纤维损失、血管平滑肌细胞损失和蛋白质多糖沉积。TAA可发生于胸主动脉各个部位。通常来讲,TAA可分为真性动脉瘤和假性动脉瘤。真性动脉瘤的特征是

所有主动脉血管层都发生异常扩张;而假性动脉瘤通常由血管中膜和外膜间的血肿形成,其还可以与血管腔内进行物质交换。绝大多数TAA(约95%)患者在动脉血管急性事件发生前是无症状的,因此很难确定诱发TAA的风险因素。TAA的发病率逐年上升,动脉瘤直径大于60 mm的患者形成夹层或发生血管破裂的概率 $\geq 6.9\%$,死亡率为11.8%^[2]。虽然动脉瘤的大小与夹层的关联及其转化机制仍不完全清楚,但已经证明TAA大小的增加与血管破裂风险密切相关,TAA的存在会显著增加夹层发生的风险,TAA发生的部位会更容易转变为TAD。临床队列研究表明,TAA患者具有较高概率发展为TAD^[2],TAD与TAA的发病风险呈正相关^[13]。此外,实验动物模型的研究结果也支持这一结论,使用 β -氨基丙腈喂养小鼠,可以得到TAA疾病模型小鼠,在加入AngⅡ后会有较大的概率(75%)演变为TAD,甚至一半的小鼠会发生夹层破裂^[14]。因此,TAA的形成是诱导TAD的主要危险因素。然而,调控TAA向TAD转化的核心因素及其作用机制尚不明确。

2.5.2 动脉粥样硬化 临床队列研究显示,发生TAD且同时有动脉粥样硬化的患者比例高达31%^[15]。动脉粥样硬化的病理特征是细胞外胆固醇、碳酸钙、胶原蛋白和蛋白聚糖等的聚集使得血管壁变硬变厚,血管失去弹性,导致主动脉正常生理功能慢性退化。同时,由于粥样斑块在血管中的沉积,动脉狭窄,使得壁面切应力显著增加,提高TAD的发生可能性^[16]。

3 平滑肌细胞与TAD

VSMCs是主动脉中膜的主要细胞类型,其在维持主动脉壁和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)结构和功能完整性等方面至关重要,其功能紊乱是血管发生器质性病变的主要原因^[13]。最新研究发现,VSMCs的功能变化在TAD的发生发展中起着重要的作用。VSMCs凋亡、表型转换以及调控ECM的合成与降解都会加剧血管疾病的发生发展^[13],另一方面,VSMCs还可频繁与内皮细胞、巨噬细胞和成纤维细胞相互作用,加速疾病的进程^[17]。

3.1 平滑肌细胞凋亡

TAD早期的标志是由于细胞凋亡引起的胸主动脉中膜层VSMCs的大量损失。大量的VSMCs凋亡会破坏细胞与ECM的完整性,引起血管本身的力学性能变化。在小鼠和患者的TAD样本中均发现了VSMCs的异常凋亡现象,这进一步证实了VSMCs的异常凋亡与TAD的发生发展密切相关^[18]。进一步的机制研究表明,过度的活性氧(reactive oxygen species, ROS)导致氧化应激损伤,诱导

VSMCs的凋亡和ECM的降解,而Sirtuin3的过表达改善了Ang II诱导的p65磷酸化、基质金属蛋白酶2和9(matrix metalloproteinases-2/9, MMP-2/9)的高表达和ROS的产生,减少了VSMCs细胞凋亡^[19]。VSMCs的细胞核和线粒体DNA损伤以及随后DNA的泄漏激活了干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)信号,从而通过细胞凋亡和坏死诱导细胞死亡,抑制STING的激活可以缓解TAD的发展^[20]。

3.2 平滑肌细胞表型转化

在正常生理状态下,VSMCs表现为“收缩表型”;而在多种病理条件下,VSMCs会转化为“合成表型”。收缩型的VSMCs分化程度较高,增殖、迁移能力较弱;而合成型VSMCs分化程度较低,增殖、迁移能力较强,而这种表型转化被认为是发生血管病变的根本原因。在TAA和TAD患者血管样本中,合成型VSMCs数量和比例显著高于正常血管组织。VSMCs的表型转化会促进蛋白水解酶的产生,这些蛋白酶会降解ECM^[13]。TAD患者的升主动脉中生长分化因子11(growth differentiation factor11, GDF11)的水平低于健康主动脉,使用GDF11治疗后,VSMCs收缩表型蛋白表达增加,合成表型标志物表达降低,表明GDF11可能抑制VSMCs表型转换并保持其收缩状态,有助于TAD的缓解^[21]。抑制醛脱氢酶2后下调miR-31-5p的水平,促进肌素的下游VSMCs的收缩基因表达,维持细胞收缩表型,降低了TAD的发生概率^[22]。VSMCs在TAD中除了从收缩表型转化为合成表型外,也可能转化为其他表型。Li等^[23]在TAD样本中发现VSMCs表达了动脉粥样硬化斑块内膜中常见的一些巨噬细胞抗原,如溶酶体相关膜蛋白2(lysosomal associated membrane protein-2, LAMP-2)和半乳凝素3,但却没有表达巨噬细胞其他的标志物,将其命名为降解型VSMCs。在Ang II诱导的小鼠TAD模型中发现VSMCs会先转化为增殖型VSMCs,随后在夹层破裂处检测到VSMCs表达巨噬标记物CD68和LAMP-2,VSMCs表型由收缩表型转化为吞噬表型^[24]。因此,调控VSMCs表型转化的因素及其相关机制是目前TAD研究领域的焦点和热点。

4 调控平滑肌细胞功能紊乱的可能因素及分子机制

在TAD的起始阶段,内膜撕裂,大量的血流涌入中膜层,VSMCs首当其冲会受到血流的冲击,这种突然的力学刺激会打破VSMCs的稳定;与此同时,由其他血管细胞分泌的细胞因子等生物活性分子也会持续作用于VSMCs。感受到细胞因子和力学刺激的VSMCs会通过不同的信号

通路作出响应,改变细胞功能和表型。

4.1 细胞因子

细胞因子是由细胞合成并分泌的小分子多肽或糖蛋白,在细胞增殖、凋亡、分化、炎症和免疫等功能中起重要调控作用。AN等^[25]发现TAD患者血清中的白细胞介素(interleukin, IL)-6浓度升高,TAD主动脉壁样本中IL-6的表达也明显增加,IL-6通过自噬相关4B半胱氨酸肽酶介导的自噬降低了VSMCs收缩蛋白的表达,以致VSMCs发生表型转化。急性TAD患者主动脉组织中撕裂部分和血浆中IL-11、IL-6、IL-17、干扰素 γ 和肿瘤坏死因子水平显著升高。主动脉局部受到损伤后,血液中游离的单核细胞会和血管组织中的VSMCs及成纤维细胞等相互作用,分泌大量的IL-6、IL-1 β ,促进MMP-9的产生和炎症的发生,打破ECM的稳定,最终导致TAD的发生^[26]。多种细胞因子参与TAD的发生发展,协同促进VSMCs炎症反应、凋亡、自噬的发生。

4.2 生物力学因素

近年来,流体剪切力(fluid shear stress, FSS)作为重要的调控细胞生物学行为的生物力学因素被广泛关注。大量研究证实,FSS可直接诱导VSMCs转分化为其他类型细胞,例如巨噬样细胞、成骨样细胞等^[27]。Marfan综合征患者的升主动脉近端和降主动脉近端上的壁面剪切力发生明显的改变^[28]。此外,震荡流和低强度的FSS调控TGF- β 通路激活VSMCs的增殖和迁移,使得VSMCs从收缩表型转化为合成表型^[29]。与静态组相比,FSS诱导波形蛋白磷酸化,与Jagged1相互作用并激活Notch信号通路,维持VSMCs的表型转化平衡^[30]。此外,FSS还会使得胸主动脉中Ang II及其下游分子TGF- β 的增多,从而激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路和SMAD信号通路,诱导MMP-2和IL-6的高表达^[12]。除了FSS外,拉伸应力刺激后的VSMCs炎症基因表达上升,促进VSMCs的凋亡、炎症和表型转化,诱导TAD的形成和发展^[18]。循环拉伸大鼠和人的VSMCs会使得YAP1表达降低,发生大量的细胞凋亡^[31],从而加剧TAD的发展。上述研究表明,生物力学因素可直接调控VSMCs生物学行为及表型转化,进而在TAD的发生发展中起着重要作用。

4.3 信号通路

大量研究证实,TGF- β 信号通路的阻断或抑制可能会激活其他信号通路的代偿激活,从而破坏主动脉的力学性能,扰乱VSMCs正常生理功能,导致TAD的发生^[32]。敲除TGF- β 信号通路下游分子SMAD3会破坏VSMCs中TGF- β 信号传导,降低了VSMC收缩型标志物 α -SMA、

SM22 α 的基因表达, VSMC的收缩性受损^[33]; 敲除SMAD4后会激活IL-1 β , 发生免疫炎症反应, 改变主动脉壁的力学特性加剧血管的扩张, 加快VSMCs的凋亡, 募集巨噬细胞并促巨噬细胞发生M1型转化, 最终加速血管重塑和TAD的病理进展^[34]。研究人员还发现其他信号通路也在TAD的发生发展中起着重要的作用。LI等^[35]研究发现p38-MAPK信号通路在TAD组织中表达较高, Ang II可以通过血管紧张素受体和p38-MAPK途径诱导VSMCs的MMP-2表达升高, 也可以调节miR143/145的表达和VSMCs的表型转化, 导致TAD发生。众多信号通路在VSMCs中的作用复杂多变, 无法完全解释TAD的发病机制。因此, 需要进一步深入研究TAD的分子发病机制, 寻找有效的治疗靶点。

5 TAD药物治疗探索

目前, 临床上对TAD的治疗方法主要集中在介入治疗和人工血管置换术等外科手术领域, 然而手术治疗远期疗效和预后差, 死亡风险高^[2]。因此, 迫切需要研发有效的药物对TAD进行预防及治疗。蛋白激酶C β 抑制剂恩扎司他林(enzastaurin)和治疗高血压药物肼屈嗪(hydralazine)可使Marfan模型小鼠的主动脉恢复正常^[36]。雷帕霉素(rapamune)可以增加平滑肌细胞的收缩力, 保护主动脉壁, 从而抑制TAD的进展^[37]。此外, 还有学者建议使用抗高血压药物氯沙坦(losartan)或与 β 受体阻滞剂联合使用治疗以减缓主动脉疾病的进展^[36]。然而, 上述药物的研究还处于动物实验阶段且存在一定的治疗副作用。例如, 雷帕霉素可能引起小鼠主动脉血管的力学功能障碍^[37]。

6 展望

TAD严重威胁着人类的生命健康, 由于其发病机制尚不明确, 目前还无有效的药物治疗手段。随着基因测序技术的不断发展, 下一代测序技术在临床和科研领域取得了巨大的成功, 基因测序技术推动了人们对疾病的认知, 从基因组学研究走向了精准临床医疗。此外, 近年来单细胞测序技术的兴起, 使得人们对TAD的发病机制和细胞功能变化有了更加详细具体的认识, 为发现其具体机制迈出了坚实的一步。大量单细胞测序结果发现VSMCs、巨噬细胞、内皮细胞在TAD发生发展的过程中起着重要的作用, 并且调控炎症反应和细胞功能变化有可能成为一种新的TAD治疗思路^[17,38]。

血流动力学在心血管研究领域越来越引起大家的重视, TAD的病理特征会明显改变血流动力学, 但因复杂多

变的生理环境、医学道德伦理和患者隐私等多方面制约, 较难取得具体的临床数据和患者样本, 无法获得有效的血流动力学参数, 但已有研究表明血流产生的FSS在TAD的发生发展过程中起到重要作用^[12]。虽然目前仍然有很多问题没有研究清楚, 但是随着科学技术的高速发展和血流动力学研究的不断完善, TAD的发病机制研究终会取得进展和突破, 为其进一步的精准治疗奠定基础。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2021概要. *中国循环杂志*, 2022, 37(6): 553-578. doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.06.001.
- [2] NIENABER C A, CLOUGH R E, SAKALIHASAN N, *et al.* Aortic dissection. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16053. doi: 10.1038/nrdp.2016.53.
- [3] MILEWICZ D M, TRYBUS K M, GUO D C, *et al.* Altered smooth muscle cell force generation as a driver of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(1): 26-34. doi: 10.1161/atvbaha.116.303229.
- [4] ARNAUD P, HANNA N, BENARROCH L, *et al.* Genetic diversity and pathogenic variants as possible predictors of severity in a French sample of nonsyndromic heritable thoracic aortic aneurysms and dissections (nshTAAD). *Genet Med*, 2019, 21(9): 2015-2024. doi: 10.1038/s41436-019-0444-y.
- [5] GOLDFINGER J Z, HALPERIN J L, MARIN M L, *et al.* Thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(16): 1725-1739. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.025.
- [6] MILEWICZ D M, BRAVERMAN A C, De BACKER J, *et al.* Marfan syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 64. doi: 10.1038/s41572-021-00298-7.
- [7] PINARD A, JONES G T, MILEWICZ D M. Genetics of thoracic and abdominal aortic diseases. *Circ Res*, 2019, 124(4): 588-606. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312436.
- [8] THAKKER P D, BRAVERMAN A C. Cardiogenetics: genetic testing in the diagnosis and management of patients with aortic disease. *HEART*, 2021, 107(8): 619-626. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317036.
- [9] ALKHOULI M, ALQAHTANI F, ZIADA K M, *et al.* Contemporary trends in the management of aortic stenosis in the USA. *Eur Heart J*, 2020, 41(8): 921-928. doi: 10.1093/eurheartj/ehz568.
- [10] GAWINECKA J, SCHONRATH F, Von ECKARDSTEIN A. Acute aortic dissection: pathogenesis, risk factors and diagnosis. *Swiss Med Wkly*, 2017, 147: w14489. doi: 10.4414/smw.2017.14489.
- [11] HIBINO M, OTAKI Y, KOBEISSI E, *et al.* Blood pressure, hypertension, and the risk of aortic dissection incidence and mortality: results from the J-SCH Study, the UK Biobank Study, and a Meta-Analysis of Cohort Studies. *Circulation*, 2022, 145(9): 633-644. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056546.
- [12] HUMPHREY J D, SCHWARTZ M A, TELLIDES G, *et al.* Role of mechanotransduction in vascular biology: focus on thoracic aortic

- aneurysms and dissections. *Circ Res*, 2015, 116(8): 1448–1461. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.304936.
- [13] ROMBOUTS K B, Van MERRIENBOER T A R, KET J C F, *et al.* The role of vascular smooth muscle cells in the development of aortic aneurysms and dissections. *Eur J Clin Invest*, 2022, 52(4): e13697. doi: 10.1111/eci.13697.
- [14] REN W, LIU Y, WANG X, *et al.* β -Aminopropionitrile monofumarate induces thoracic aortic dissection in C57BL/6 mice. *Sci Rep*, 2016, 6: 28149. doi: 10.1038/srep28149.
- [15] PAPE L A, AWAIS M, WOZNICKI E M, *et al.* Presentation, diagnosis, and outcomes of acute aortic dissection: 17-year trends from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(4): 350–8. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.029.
- [16] BOSSONE E, LABOUNTY T M, EAGLE K A. Acute aortic syndromes: diagnosis and management, an update. *Eur Heart J*, 2018, 39(9): 739–749d. doi: 10.1093/eurheartj/ehx319.
- [17] PEDROZA A J, TASHIMA Y, SHAD R, *et al.* Single-cell transcriptomic profiling of vascular smooth muscle cell phenotype modulation in marfan syndrome aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(9): 2195–2211. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314670.
- [18] JIA L X, ZHANG W M, ZHANG H J, *et al.* Mechanical stretch-induced endoplasmic reticulum stress, apoptosis and inflammation contribute to thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Pathol*, 2015, 236(3): 373–83. doi: 10.1002/path.4534.
- [19] QIU L, YI S, YU T, *et al.* Sirt3 protects against thoracic aortic dissection formation by reducing reactive oxygen species, vascular inflammation, and apoptosis of smooth muscle cells. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 675647. doi: 10.3389/fcvm.2021.675647.
- [20] LUO W, WANG Y, ZHANG L, *et al.* Critical role of cytosolic DNA and its sensing adaptor STING in aortic degeneration, dissection, and rupture. *Circulation*, 2020, 141(1): 42–66. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041460.
- [21] REN K, LI B, LIU Z, *et al.* GDF11 prevents the formation of thoracic aortic dissection in mice: Promotion of contractile transition of aortic SMCs. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(10): 4623–4636. doi: 10.1111/jcmm.16312.
- [22] YANG K, REN J, LI X, *et al.* Prevention of aortic dissection and aneurysm via an ALDH2-mediated switch in vascular smooth muscle cell phenotype. *Eur Heart J*, 2020, 41(26): 2442–2453. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa352.
- [23] LI G, WANG M, CAULK A W, *et al.* Chronic mTOR activation induces a degradative smooth muscle cell phenotype. *J Clin Invest*, 2020, 130(3): 1233–1251. doi: 10.1172/JCI131048.
- [24] CLEMENT M, CHAPPELL J, RAFFORT J, *et al.* Vascular smooth muscle cell plasticity and autophagy in dissecting aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(6): 1149–1159. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311727.
- [25] AN Z, QIAO F, LU Q, *et al.* Interleukin-6 downregulated vascular smooth muscle cell contractile proteins via ATG4B-mediated autophagy in thoracic aortic dissection. *Heart Vessels*, 2017, 32(12): 1523–1535. doi: 10.1007/s00380-017-1054-8.
- [26] IJAZ T, TILTON R G, BRASIER A R. Cytokine amplification and macrophage effector functions in aortic inflammation and abdominal aortic aneurysm formation. *J Thorac Dis*, 2016, 8(8): E746–54. doi: 10.21037/jtd.2016.06.37.
- [27] PAN H, XUE C, AUERBACH B J, *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. *Circulation*, 2020, 142(21): 2060–2075. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048378.
- [28] Van Der PALEN R L, BARKER A J, BOLLACHE E, *et al.* Altered aortic 3D hemodynamics and geometry in pediatric Marfan syndrome patients. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, 19(1): 30. doi: 10.1186/s12968-017-0345-7.
- [29] JIA L, WEI F, WANG L, *et al.* Wall shear stress regulates the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells depending on a TGF- β 1 manner. *J Cell Physiol*, 2019, 234(9): 16205–16214. doi: 10.21203/rs.2.16452/v1.
- [30] Van ENGELAND N C A, SUAREZ RODRIGUEZ F, RIVERO-MULLER A, *et al.* Vimentin regulates Notch signaling strength and arterial remodeling in response to hemodynamic stress. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 12415. doi: 10.1038/s41598-019-48218-w.
- [31] JIANG W J, REN W H, LIU X J, *et al.* Disruption of mechanical stress in extracellular matrix is related to Stanford type A aortic dissection through down-regulation of Yes-associated protein. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(9): 1923–1939. doi: 10.18632/aging.101033.
- [32] TANG T, FAN W, ZENG Q, *et al.* The TGF- β pathway plays a key role in aortic aneurysms. *Clin Chim Acta*, 2020, 501: 222–228. doi: 10.1016/j.cca.2019.10.042.
- [33] GONG J, ZHOU D, JIANG L, *et al.* *In Vitro* Lineage-specific differentiation of vascular smooth muscle cells in response to SMAD3 deficiency: implications for SMAD3-related thoracic aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(7): 1651–1663. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.313033.
- [34] WANG Y, YIN P, CHEN Y H, *et al.* A functional variant of SMAD4 enhances macrophage recruitment and inflammatory response via TGF- β signal activation in Thoracic aortic aneurysm and dissection. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(12): 3683–3701. doi: 10.18632/aging.101662.
- [35] LI B, WANG Z, HU Z, *et al.* P38 MAPK signaling pathway mediates angiotensin II -induced miR143/145 gene cluster downregulation during aortic dissection formation. *Ann Vasc Surg*, 2017, 40: 262–273. doi: 10.1016/j.avsg.2016.09.016.
- [36] MILEWICZ D M, PRAKASH S K, RAMIREZ F. Therapeutics targeting drivers of thoracic aortic aneurysms and acute aortic dissections: insights from predisposing genes and mouse models. *Annu Rev Med*, 2017, 68: 51–67. doi: 10.1146/annurev-med-100415-022956.
- [37] FERRUZZI J, MURTADA S I, LI G, *et al.* Pharmacologically improved contractility protects against aortic dissection in mice with disrupted transforming growth factor- β signaling despite compromised extracellular matrix properties. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(5): 919–927. doi: 10.1161/atvbaha.116.307436.
- [38] LI Y, REN P, DAWSON A, *et al.* Single-cell transcriptome analysis reveals dynamic cell populations and differential gene expression patterns in control and aneurysmal human aortic tissue. *Circulation*, 2020, 142(14): 1374–1388. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046528.

(2022 - 11 - 07收稿, 2023 - 02 - 11修回)

编辑 余琳

