

基于 VSMCs 在腹主动脉瘤发病机制中的研究进展

余玉勇 王 成 陈世玖

摘 要 腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)是局部主动脉血管异常膨大至直径大于3cm以上的一种严重疾病,目前尚无可以预防或逆转 AAA 进展的特定药物。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)是血管壁中膜的主要细胞成分,其结构和功能的改变与 AAA 主动脉壁结构完整性的丧失相关。本文就 VSMCs 的表型转换、氧化应激、炎症、基质金属蛋白酶、衰老、自噬和凋亡在 AAA 发病机制中的研究进展进行综述,旨在为 AAA 的防治寻找有效的潜在靶点提供理论支撑和研究依据。

关键词 腹主动脉瘤 血管平滑肌细胞 表型转换 氧化应激 炎症

中图分类号 R543.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.02.004

主动脉瘤(aortic aneurysm, AA)是血管壁永久性、局限性的扩张,是继动脉粥样硬化之后第二大最常见的主动脉疾病,占总体死亡原因的第9位^[1]。腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)是由多种病因引起并发生于肾动脉以下最常见的主动脉瘤疾病,起病隐匿而无明显临床症状,破裂后病死率极高,严重威胁患者的生命健康。目前,开放手术或主动脉腔内修复术(endovascular aortic repair, EVAR)是预防 AAA 破裂的主要治疗手段,尚未发现可以防治 AAA 药物应用于临床^[2]。

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)是血管壁中膜的主要细胞成分,其结构和功能的改变通过破坏血管壁的完整性,促进 AAA 的发病^[3]。尽管 AAA 的发病机制复杂,但这种血管疾病的发展突出表现为 VSMCs 的逐渐丧失、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)活性增加及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解、炎症显著、表型转换、活性氧水平升高、自噬缺陷和衰老增加^[4,5]。因此,全面深入地认识 VSMCs 的病理改变和调控机制在 AAA 发生及发展过程中的影响,有助于发现治疗这种血管疾病的更多有效的药物新靶点,对于在更早的时间点延缓或阻止 AAA 发展具有相当大的希望。

一、AAA 中 VSMCs 的表型转换

健康的 VSMCs 保持收缩/静止(分化)表型,在响

应外界环境刺激下诱导转变为合成/增殖(去分化)表型。收缩表型 VSMCs 功能是保持血管的弹性并确保它们的收缩以维持血管张力,VSMCs 表型转换导致血管收缩功能的丧失,进而改变血管张力并增加主动脉壁应力以促进 AAA 的形成。

1. 转录因子对 VSMCs 表型调控:VSMCs 自身一系列特异性收缩基因表达的标志蛋白,包括平滑肌 22 α 、SM-钙调蛋白、 α -肌动蛋白-2,转录过程主要受心肌素(myocardin, MYOCD)和血清反应因子(serum response factor, SRF)的调控^[6]。MYOCD 与含有顺式作用元件(CArG 盒)靶基因上的 SRF 结合,通过转录激活下游多种特异性收缩基因和表达高水平的收缩蛋白以维持 VSMCs 收缩表型。相反,Krüppel 样因子4(krüppel-like factor 4, KLF4)作为一种关键转录因子,其通过直接与 G/C 阻遏元件结合或抑制 SPF 和 CArG 盒结合等多种机制促进 VSMCs 收缩表型转变为合成表型^[7]。Wang 等^[8]研究表明,调控 KLF4 依赖性 VSMCs 表型转换可以减轻血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)诱导的小鼠 AAA。该研究指出,体外瞬时受体电位香草素 5(the transient receptor potential vanilloid-5, TRPV5)过表达下调了 VSMCs 中 KLF4 表达,同时使 Ang II 诱导的 VSMCs 收缩蛋白水平下降及收缩表型向合成表型转变。此外,与对照组比较,体内 Ang II 诱导 ApoE-/-小鼠 AAA 的发生率及腹主动脉最大直径在 TRPV5 治疗后显著降低。因此,针对这种转录因子对 VSMCs 表型转换的调控机制,可能有助于今后 AAA 治疗上的临床应用。

2. 非编码 RNA 对 VSMCs 表型调控:非编码 RNA

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81960824)

作者单位:519110 遵义医科大学第五附属(珠海)医院

通信作者:陈世玖,主任医师,硕士生导师,电子信箱:csj6916@

163.com

(non-coding RNA, ncRNA) 是指不编码蛋白质的 RNA, 它的功能主要是通过调控表观遗传、转录及转录后过程而影响基因的表达。随着研究的不断深入, 多种 ncRNA 在调控 VSMCs 表型转换的作用逐渐被发现。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是短的单链 ncRNA, 其功能是通过降解信使 RNA 或模仿小干扰 RNA 来抑制翻译和负调节基因表达。研究发现, miR-126-5p 可以直接靶向抑制 VEPH1 在 VSMCs 中的表达, 促进收缩型 VSMCs 的转换, 进而限制 Ang II 诱导的 ApoE^{-/-} 小鼠 AAA 直径的扩张^[9]。同样, 在 Ang II 诱导的 ApoE^{-/-} 小鼠 AAA 模型中, miR-23b 也被证实具有抗 AAA 作用。miR-23b 通过靶向抑制转录因子叉头盒 O4 (forkhead box protein, FoxO4) 在 VSMCs 中表达, 促进收缩型 VSMCs 的转换, 从而维持血管稳态, 限制 AAA 的扩张^[10]。刘雪琼等^[11] 研究还发现, miR-135b-5p 过表达促进了脂多糖诱导的 VSMCs 的增殖及迁移, 附子多糖和脂多糖共处理 VSMCs 后 miR-135b-5p 蛋白表达显著下降, 表明了附子多糖可能通过靶向抑制 miR-135b-5p 进而阻碍 VSMCs 向增殖表型转换。此外, 其他 miRNA 也参与 VSMCs 表型调控, 如 miR-143/145 缺乏促进 VSMCs 锁定在合成表型中, miR-24、miR-26a、miR-146a 和 miR-221/-222 的表达可诱导 VSMCs 向合成/增殖表型转变^[12]。

此外, 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 也被确定为 VSMCs 表型的调节因子, 其作用机制目前尚不完全清楚, 可能充当 miRNA 的“海绵”降低其对信使 RNA 的调节作用。研究发现, lncRNA SMILR 可以通过调节有丝分裂 CENPF mRNA 驱动细胞周期进程, 进而促进 VSMCs 增殖^[13]。同样, Cheng 等^[14] 研究指出, 膜联蛋白 A2 (annexin A2, ANXA2) 通过促进核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) p65 的磷酸化, 并与 p65 共易位进入细胞核导致 VSMCs 增殖、迁移和去分化, lncRNA LINC0028 作为 ANXA2 上游的负性调节因子通过抑制 ANXA2/NF- κ B p65 信号通路参与 VSMCs 表型转换的调节。此外, CARMN、PEBP1P2、ANRIL 及 PVT1 等其他 lncRNA 也被认为对 VSMCs 表型转换发挥重要调节作用。

以上这些表达异常的 ncRNA 通过促进或抑制 VSMCs 的表型转换影响 AAA 的发生及发展, 其具体调控机制目前并不明确, 尚需开展进一步实验研究。但可以确定的是, 阻碍 VSMCs 向去分化表型转换有助

于维持血管弹性及血管张力, 进而抑制 AAA 的进展。

二、AAA 中 VSMCs 的氧化应激

氧化应激定义为活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平异常升高, 并通过多种机制促进 AAA 的发育。研究发现, 人类 AAA 中 ROS 过量产生的主要来源是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX) 和解偶联内皮一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS), ROS 物质通过引起 VSMCs 炎症、MMPs 激活和细胞凋亡来促进 AAA 的发展^[15-17]。Siu 等^[15] 在一项将 hph-1 小鼠与 NOX1、NOX2、NOX4 及 p47phox 敲除小鼠杂交以产生双突变体研究中, 发现减少的超氧化物通过提高决定 eNOS 偶合/解偶联开关的关键辅助因子四氢生物蝶呤 (tetrahydrobiopterin, H4B) 和 NO 的生物利用度, 并保留内皮二氢叶酸还原酶 (dihydrofolate reductase, DHFR) 的表达和活性重新偶合了 eNOS, 证实了 NOX 通过调节 eNOS 偶联状态以介导 AAA 的形成。此外, 在动脉瘤患者中发现两种人类 NOX4 突变体 N129S 和 T555S 与增加 H₂O₂ 的产生有关, 分析表明了 NOX4 可能通过产生更多 H₂O₂ 作为中间体诱导内皮 DHFR 缺乏和 eNOS 解偶联。该研究虽未阐明不同 NOX 异构体在 AAA 发病机制中的潜在相互作用, 但抑制 NOX 信号来恢复 eNOS 偶联活性机制为防治 AAA 提供了新线索。此外, 在将 Ang II 输注到 DHFR 基因敲除小鼠体内的研究中, 发现 DHFR 缺乏/eNOS 解偶联/线粒体功能障碍级联参与了介导 AAA 的形成, 用 Mito-Tempo 体内清除线粒体 ROS 在消除 AAA 的发展上完全有效, 表明靶向线粒体 ROS 可能作为治疗与内皮 DHFR 缺乏和 eNOS 解偶联相关的 AAA 新治疗选择^[16]。

近年来, 有研究证实了 TGF- β /NOX4/DHFR/eNOS 解偶联/TGF- β 轴是在马方综合征胸腹主动脉瘤形成中的新前馈通路, 抗 TGF- β 和叶酸靶向此轴的前馈信号可减弱 Fbn1^{C1039G/+} 小鼠主动脉瘤的形成^[18]。以上研究均表明了氧化应激是介导 AAA 形成的一个重要病理过程, NOX、DHFR、eNOS 解偶联、线粒体功能障碍四者之间的调控机制为 AAA 的防治开辟了一个新的研究方向。

有研究发现, Ang II 诱导的小鼠主动脉 VSMCs NOX4 水平增加直接促进了基因工程转基因小鼠主动脉扩张, 并表明了这种过度的氧化应激可能部分通过上调骨桥蛋白促进了 AAA 的进展^[19]。此外, Hsu

等^[20]利用一氧化碳释放分子 2 抑制人 VSMCs NADPH 氧化酶和线粒体衍生的 ROS 产生,逆转了由 Ang II 诱导的 IL-6/Jak2/Stat3 途径相关的血管壁炎症及减少 MMPs 水平,进而防止了 AAA 的进展。尽管这些研究中 ROS 如何产生以及 ROS 如何影响 VSMCs 生物学的实际机制尚不完全清楚,但过量的 ROS 会导致 VSMCs 功能障碍以及随后 AAA 发展中的主动脉壁破坏。因此,VSMCs 氧化应激调控的分子机制也是 AAA 研究中又一值得关注的领域。

三、AAA 中 VSMCs 炎症和 MMPs

1. VSMCs 炎症:AAA 是以各种细胞因子及 MMPs 过表达为特征的慢性炎症性疾病。炎症总是存在 AAA 病变中,作为对血管损伤的免疫反应,肥大细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、树突细胞、B 细胞及 T 细胞等免疫细胞均被证明参与了 AAA 形成^[21]。然而,VSMCs 本身不是典型的炎性细胞,在应激状态下(如衰老、高血压、动脉粥样硬化)可被激活成具有和单核-吞噬细胞相似的功能,通过分泌多种促炎性细胞因子(如 IL-6、MCP-1、IL-1 β 和 TNF- α)和趋化因子将炎性细胞募集到主动脉壁进一步加重主动脉壁局部炎症,促进 AAA 的进展。据报道,哺乳动物的雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、JAK/STAT、NF- κ B、TGF- β /Smad、平滑肌特异性 NOX4 及 SMARCD1 编码基因 BAF60a 等信号通路的激活促进了 VSMCs 炎症和主动脉瘤进展,而过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR γ)、Rho GTPase 激活蛋白 18 和 Nrf2-Keap1 信号等在内的信号通路通过抑制促炎型 VSMCs 表型减轻血管炎症和防止 AAA 进展^[5,19,22,23]。虽然 VSMCs 炎症与 AAA 联系的具体机制难以捉摸,但以上研究充分说明这些信号通路在驱动或抑制 VSMCs 炎症的作用,了解这些信号通路对 VSMC 炎症调控机制将可能作为预防和治疗 AAA 的潜在治疗靶点。

2. VSMCs 中的 MMPs:在健康血管中,VSMCs 产生的弹性蛋白和胶原蛋白以抵抗血管舒张和破裂,并通过协调 MMPs/TIMPs 比率来控制 ECM 的完整性和降解。TIMPs 作为 MMPs 的特异性抑制剂,对 AAA 的进展起到重要保护作用。然而,处于合成型的 VSMCs 通过抑制 TIMPs 表达而增加 MMPs 活性,诱导 ECM 中弹性蛋白和胶原蛋白降解,导致主动脉壁退化,促进 AAA 的形成和最终破裂^[3]。目前,来自 VSMCs 的几种 MMPs(包括 MMP1、2、9、13 和 14)对

弹性蛋白和胶原蛋白发挥蛋白水解活性,在 AAA 发生、发展中促进 ECM 降解和削弱主动脉血管壁是必不可少的^[12]。

四、AAA 中 VSMCs 衰老和自噬

1. VSMCs 衰老:研究发现,衰老的 VSMCs 可以释放多种促炎性细胞因子和基质降解分子,如 MCP-1、IL-6 和 MMP2,促进 AAA 的形成^[24]。AAA 患者来源的 VSMCs 检测到老化细胞及衰老相关蛋白 p21、p16 表达均显著升高,烟酰胺磷酸核糖转移酶通过阻碍 VSMCs 老化发挥抑制 AAA 进展作用^[25]。这些研究表明了衰老的 VSMCs 更容易受到病理刺激,导致老年患 AAA 的风险增加,延缓 VSMCs 衰老可能作为防治 AAA 的一种有效手段。

在哺乳动物中广泛表达的 sirtuins 家族,由 Sirt1~7 个成员组成,被认为是目前抗衰老治疗最有希望的靶点。在人类 AAA 样本和老年小鼠腹主动脉中观察到 Sirt1 的表达和活性明显降低,对 VSMCs 特异性 Sirt1 敲除和转基因小鼠研究均表明,Sirt1 通过抑制 Ang II 和 CaCl₂ 诱导 AAA 小鼠模型中的 p21 和 NF- κ B 途径显著减弱血管细胞老化和炎症,从而阻碍 AAA 的形成^[26]。同样,Tao 等^[27]研究指出,miR-199a-5p 过表达通过靶向抑制 VSMCs Sirt1 加重了 Ang II 诱导的 VSMCs 衰老,并分析表明 Ang II 激活的 miR-199a-5p/Sirt1 通路可能是诱导 VSMCs 衰老和 AAA 的形成新分子机制。该研究并未排除 AAA 患者中其他上调的 miRNA 是否介导 VSMCs 衰老,对于介导 VSMCs 衰老的潜在机制还需多角度进行深入探讨。

2. VSMCs 自噬:自噬是细胞代谢和稳态的关键调节因子,在维持正常的血管细胞功能方面发挥着关键作用。研究发现,通过特异性敲除 VSMCs 中自噬蛋白 7 (autophagy protein 7, ATG7)加剧了 Ang II 治疗后小鼠腹主动脉重塑^[28]。此外,自噬在 Ang II 诱导的主动脉瘤 VSMCs 中被激活,敲除 VSMCs 中自噬蛋白 5 (autophagy protein 5, ATG5)减少了自噬体的产生,同时增加了 VSMCs 细胞凋亡及 Ang II 诱导动脉瘤小鼠模型中的血管炎症^[29]。这种特异性敲除 VSMCs 自噬蛋白机制,表明了自噬对于维持 VSMCs 的稳态至关重要。

五、AAA 中 VSMCs 凋亡

VSMCs 凋亡削弱了它们产生结缔组织和修复弹性蛋白断裂的能力,导致主动脉壁薄弱,促进了 AAA 的发生、发展。因此,阐明介导 VSMCs 的凋亡途径可

能为开发靶向 VSMCs 的药物以及维持患病主动脉中正常的 VSMCs 数量和功能提供帮助。

1. VSMCs 细胞凋亡:细胞凋亡是由线粒体凋亡途径(内在途径)和死亡受体(外在途径)介导的一种进化上保守的细胞死亡途径。VSMCs 是血管壁的主要细胞构成成分,AAA 形成过程中 VSMCs 细胞凋亡是主动脉壁 VSMCs 丢失的主要原因,抑制 VSMCs 细胞凋亡将是治疗 AAA 的重要关注事件。

研究发现,TIMP-3 通过靶向抑制 p38 信号通路的激活介导的人 VSMCs 细胞凋亡,促进人 VSMCs 细胞增殖能力,在 AAA 形成过程中发挥保护作用^[30]。同样,发现 2-羟丙基- β -环糊精(2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, HP β CD)通过激活自噬主要调节因子转录因子 EB(transcription factor EB, TFEB)依赖性方式上调 Bcl-2,抑制了 β -氨基丙腈和 Ang II 诱导的 VSMCs 细胞凋亡,阻碍了 AAA 的发生、发展^[31]。此外,在研究 ncRNA 在调节 VSMCs 凋亡和 AAA 发展中的作用时发现,lncRNA H19 通过将转录因子特异性蛋白 1 募集到启动子区域来诱导 HIF-1 α 的转录,后者表达增加促进了 Ang II 和猪胰弹性蛋白酶诱导的 AAA 动物模型中 VSMCs 凋亡,而敲低 H19 可以有效抑制这种影响^[32]。同时,H19 还可直接与 miR-148b 相互作用并抑制其表达,从而调节 ox-LDA 刺激的人主动脉 VSMCs 中的 Wnt/ β -catenin 信号通路并发挥抗细胞凋亡作用^[33]。近年来一项研究表明,circ-0092291 过表达通过靶向 miR-626/COL4A1 信号轴来抑制 Ang II 诱导的人主动脉 VSMCs 细胞凋亡、减轻血管炎症和 ECM 降解,进而改善 AAA 进展^[34]。尽管 ncRNA 亚类在动物模型和人体样本中调节 VSMCs 细胞凋亡的机制不同,并且这些亚类在很大程度上仍未得到研究,但这些研究发现强调了 VSMCs 细胞凋亡是 AAA 发展中的一个重要病理事件。

2. VSMCs 坏死性凋亡:坏死性凋亡是另一种程序性细胞死亡,是 AAA 发展过程中 VSMCs 数量减少的另一细胞死亡机制。这种机制被认为是通过死亡受体的配体(如细胞因子)激活受体相互作用蛋白激酶 1(receptor-interacting protein kinase 1, RIP1)的激酶活性,后者介导 RIP3 和 MLKL 两种关键的坏死性凋亡下游介质的激活,进而诱导细胞死亡。研究发现,在人类 AAA 样本和弹性蛋白酶诱导的 AAA 小鼠模型中,介导坏死性凋亡的关键蛋白 RIP1、RIP3 表达水平升高(尤其是 VSMCs 层明显),使用 necrostatin-

1 抑制 RIP1 或 RIP3 基因缺失可改善弹性蛋白酶诱导小鼠模型 AAA 的疾病进展,表明了 RIP1/3 是主动脉 VSMCs 坏死性凋亡的诱导剂^[35]。此外,Zhou 等^[36]研究指出,混合谱系激酶结构域样假激酶(mixed lineage kinase domain-like pseudokinase, MLKL)、钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II(calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II)两者的激活在体内外均参与了 RIP3 依赖性介导 VSMCs 坏死性凋亡。该研究发现,MLKL 和 CaMK II 在 CaCl₂ 诱导的小鼠 AAA 模型中均被磷酸化,通过沉默 MLKL 观察到 CaMK II 的磷酸化受抑制,表明 MLKL 可能作为 CaMK II 的上游信号参与 AAA 的发病机制。此外,通过 TNF- α 加 zVAD 处理诱导的 VSMCs 坏死性凋亡,进一步分析表明,这种细胞死亡结果是通过激活 RIPK₃-MLKL-CaMK II 信号轴介导的。尽管知识有限,但人们越来越关注靶向细胞死亡途径作为 AAA 治疗的新方法。

六、展 望

AAA 的发病过程是一个复杂、动态的过程,是主动脉疾病重要的死亡原因。遗憾的是,没有特定的药物可以预防或逆转 AAA 在临床试验中被证明是有效的。目前,手术治疗是预防主动脉瘤破裂唯一的手段,但又具有患者进行手术的可行性、术后相关并发症等不同的局限性,仅靠手术治疗远非理想。在人和动物模型的 AAA 病变研究中,主动脉血管突出表现为 VSMCs 的逐渐丧失、表型转换、ROS 水平升高、炎症显著、MMPs 活性增加、自噬缺陷及衰老增加,这些病理机制之间甚至相互串扰共同促进 AAA 的发生、发展,抑制这些病理改变恢复 VSMCs 结构和功能对于延缓或阻止 AAA 的进展具有重要作用。然而,虽然大量关于 VSMCs 病理改变及相关信号通路的研究为 AAA 的防治提供了多方向的策略与药物设计靶点,但许多详细机制仍然来自动物模型,考虑不同动物模型与人类状况和病理生理学的相关性差异,如何全面克服这些不足,在今后治疗 AAA 的临床应用中仍然是一个挑战。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- 1 Bossone E, Eagle KA. Epidemiology and management of aortic disease: aortic aneurysms and acute aortic syndromes [J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(5): 331-348
- 2 Gruel J, Grambow E, Weinrich M, et al. Assessment of quality of life after endovascular and open abdominal aortic aneurysm repair: a retrospective single-center study [J]. J Clin Med, 2022, 11(11): 3017
- 3 Qian G, Adeyanju O, Olajuyin A, et al. Abdominal aortic aneurysm

- formation with a focus on vascular smooth muscle cells [J]. *Life* (Basel), 2022, 12(2): 191
- 4 Golledge J. Abdominal aortic aneurysm: update on pathogenesis and medical treatments [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4): 225–242
- 5 Lu H, Du W, Ren L, *et al.* Vascular smooth muscle cells in aortic aneurysm: from genetics to mechanisms [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(24): e023601
- 6 Xia XD, Zhou Z, Yu XH, *et al.* Myocardin: a novel player in atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 257: 266–278
- 7 Alencar GF, Owsiany KM, Karnewar S, *et al.* Stem cell pluripotency genes KLF4 and OCT4 regulate complex smc phenotypic changes critical in late – stage atherosclerotic lesion pathogenesis [J]. *Circulation*, 2020, 142(21): 2045–2059
- 8 Wang S, Tian X, Liu D, *et al.* TRPV5 attenuates abdominal aortic aneurysm in mice by regulating KLF4 – dependent phenotype switch of aortic vascular smooth muscle cells [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 698: 108724
- 9 Shi X, Ma W, Pan Y, *et al.* MiR – 126 – 5p promotes contractile switching of aortic smooth muscle cells by targeting VEPHI and alleviates Ang II – induced abdominal aortic aneurysm in mice [J]. *Lab Invest*, 2020, 100(12): 1564–1574
- 10 Si X, Chen Q, Zhang J, *et al.* MicroRNA – 23b prevents aortic aneurysm formation by inhibiting smooth muscle cell phenotypic switching via FoxO4 suppression [J]. *Life Sci*, 2022, 288: 119092
- 11 刘雪琼, 黄会芳. 附子多糖调控 miR – 135b – 5p 对脂多糖诱导血管平滑肌细胞增殖和迁移的影响 [J]. *中成药*, 2021, 43(5): 1180–1185
- 12 Gurung R, Choong AM, Woo CC, *et al.* Genetic and epigenetic mechanisms underlying vascular smooth muscle cell phenotypic modulation in abdominal aortic aneurysm [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6334
- 13 Mahmoud AD, Ballantyne MD, Miscianinov V, *et al.* The human – specific and smooth muscle cell – enriched LncRNA SMILR promotes proliferation by regulating mitotic CENPF mRNA and drives cell – cycle progression which can be targeted to limit vascular remodeling [J]. *Circ Res*, 2019, 125(5): 535–551
- 14 Cheng L, Wang H, Maboh R, *et al.* LncRNA LINC00281/Annexin A2 regulates vascular smooth muscle cell phenotype switching via the nuclear factor – kappa b signaling pathway [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2022, 15(5): 971–984
- 15 Siu KL, Li Q, Zhang Y, *et al.* NOX isoforms in the development of abdominal aortic aneurysm [J]. *Redox Biol*, 2017, 11: 118–125
- 16 Li Q, Youn JY, Siu KL, *et al.* Knockout of dihydrofolate reductase in mice induces hypertension and abdominal aortic aneurysm via mitochondrial dysfunction [J]. *Redox Biol*, 2019, 24: 101185
- 17 Zhang Y, Murugesan P, Huang K, *et al.* NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: novel therapeutic targets [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(3): 170–194
- 18 Huang K, Wang Y, Siu KL, *et al.* Targeting feed – forward signaling of TGF β /NOX4/DHFR/eNOS uncoupling/TGF β axis with anti – TGF β and folic acid attenuates formation of aortic aneurysms: novel mechanisms and therapeutics [J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101757
- 19 Yu W, Xiao L, Que Y, *et al.* Smooth muscle NADPH oxidase 4 promotes angiotensin II – induced aortic aneurysm and atherosclerosis by regulating osteopontin [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(12): 165912
- 20 Hsu CY, Vo TTT, Lee CW, *et al.* Carbon monoxide releasing molecule – 2 attenuates angiotensin II – induced IL – 6/Jak2/Stat3 – associated inflammation by inhibiting NADPH oxidase – and mitochondria – derived ROS in human aortic smooth muscle cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 198: 114978
- 21 Yuan Z, Lu Y, Wei J, *et al.* Abdominal aortic aneurysm: roles of inflammatory cells [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 609161
- 22 Zeng T, Shi L, Ji Q, *et al.* Cytokines in aortic dissection [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 486: 177–182
- 23 Tashima Y, He H, Cui JZ, *et al.* Androgens accentuate TGF – β dependent Erk/Smad activation during thoracic aortic aneurysm formation in marfan syndrome male mice [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(20): e015773
- 24 Grabowska W, Sikora E, Bielak – Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process [J]. *Biogerontology*, 2017, 18(4): 447–476
- 25 杨航真, 洪一梅, 林艳雅, 等. NAMPT 在延缓血管平滑肌细胞衰老保护腹主动脉瘤中的作用研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34(6): 646–650
- 26 Chen HZ, Wang F, Gao P, *et al.* Age – associated sirtuin 1 reduction in vascular smooth muscle links vascular senescence and inflammation to abdominal aortic aneurysm [J]. *Circ Res*, 2016, 119(10): 1076–1088
- 27 Tao W, Hong Y, He H, *et al.* MicroRNA – 199a – 5p aggravates angiotensin II – induced vascular smooth muscle cell senescence by targeting Sirtuin – 1 in abdominal aortic aneurysm [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(13): 6056–6069
- 28 Ramadan A, Singh KK, Quan A, *et al.* Loss of vascular smooth muscle cell autophagy exacerbates angiotensin II – associated aortic remodeling [J]. *J Vasc Surg*, 2018, 68(3): 859–871
- 29 Clément M, Chappell J, Raffort J, *et al.* Vascular smooth muscle cell plasticity and autophagy in dissecting aortic aneurysms [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(6): 1149–1159
- 30 任明明, 王涛, 李敬来, 等. TIMP – 3 基因靶向抑制 p38 信号通路对人腹主动脉瘤平滑肌细胞生物学特性的影响 [J]. *东南大学学报: 医学版*, 2019, 38(4): 687–693
- 31 Lu H, Sun J, Liang W, *et al.* Cyclodextrin prevents abdominal aortic aneurysm via activation of vascular smooth muscle cell transcription factor EB [J]. *Circulation*, 2020, 142(5): 483–498
- 32 Li DY, Busch A, Jin H, *et al.* H19 induces abdominal aortic aneurysm development and progression [J]. *Circulation*, 2018, 138(15): 1551–1568
- 33 Zhang L, Cheng H, Yue Y, *et al.* H19 knockdown suppresses proliferation and induces apoptosis by regulating miR – 148b/WNT/ β – catenin in ox – LDL – stimulated vascular smooth muscle cells [J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1): 11
- 34 Ma M, Yang X, Han F, *et al.* Circ_0092291 attenuates angiotensin II – induced cell damages in human aortic vascular smooth muscle cells via mediating the miR – 626/COL4A1 signal axis [J]. *J Physiol Biochem*, 2022, 78(1): 245–256
- 35 Wang Q, Liu Z, Ren J, *et al.* Receptor – interacting protein kinase 3 contributes to abdominal aortic aneurysms via smooth muscle cell necrosis and inflammation [J]. *Circ Res*, 2015, 116(4): 600–611
- 36 Zhou T, Deroo E, Yang H, *et al.* MLKL and CaMKII are involved in RIPK3 – mediated smooth muscle cell necroptosis [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2397

(收稿日期: 2022 – 10 – 18)

(修回日期: 2022 – 11 – 15)