

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220360

· 综 述 ·

腹主动脉瘤的发病机制及干预策略研究进展

柴 玥, 邵洪明, 吴文斌, 韩 婷, 王 培, 庄春林*

海军军医大学(第二军医大学)药理学系, 上海 200433

[摘要] 腹主动脉瘤是发生于主动脉膈下段的一种血管退行性疾病, 主要表现为动脉全层不可逆性扩张, 好发于老年人群。该病发病机制复杂, 涉及多种因素的共同作用, 其中遗传结构变异以及免疫失衡在疾病的发生和进展中起着重要的作用。该病的病理改变主要表现为炎症细胞浸润、基质弹性纤维降解以及平滑肌细胞死亡。瘤体破裂是其最危险的并发症, 有很高的死亡率。手术仍是该病目前唯一有效的干预手段, 存在一定风险及术后并发症。对小型腹主动脉瘤尽早进行干预、延缓瘤体扩张进程、实现长期带瘤生存是目前药物和技术研究的热点。本文从腹主动脉瘤发病机制及干预策略方面进行综述, 并对目前药物的临床研究及新靶点、新技术的运用进行总结, 为更好地认识和治疗腹主动脉瘤提供思路。

[关键词] 腹主动脉瘤; 发病机制; 干预策略; 炎症

[引用本文] 柴玥, 邵洪明, 吴文斌, 等. 腹主动脉瘤的发病机制及干预策略研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(6): 790-797. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220360.

Pathogenesis and intervention strategies of abdominal aortic aneurysm: an update

CHAI Yue, SHAO Hongming, WU Wenbin, HAN Ting, WANG Pei, ZHUANG Chunlin*

School of Pharmacy, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a degenerative vascular disease occurring in the lower segment of the aortic diaphragm, mainly manifested by irreversible dilatation of the entire artery, preferably in the elderly population. The pathogenesis of AAA is complex and involves multiple factors, with genetic variations and immune imbalances playing important roles. Its pathological changes mainly include inflammatory cell infiltration, degradation of stromal elastin, and smooth muscle cell death. Rupture of AAA is the most dangerous complication, with a high mortality. Surgery remains the only effective intervention, but carries certain risks and postoperative complications. Early intervention for small abdominal aortic aneurysms to slow down aneurysm expansion and achieve long-term survival is currently a focus of drug and technology research. This article reviews the pathogenesis of AAA and its intervention strategies, and summarizes the research on existing drugs and the use of new targets and technologies, so as to provide insights for better understanding and treatment of AAA.

[Key words] abdominal aortic aneurysm; pathogenesis; intervention strategies; inflammation

[Citation] CHAI Y, SHAO H, WU W, et al. Pathogenesis and intervention strategies of abdominal aortic aneurysm: an update[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(6): 790-797. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220360.

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)是指发生于腹主动脉(始于膈膜水平, 延伸至左右髂总动脉之间的部分)的永久性局部扩张, 扩张部分超过正常直径的 50% 或者 $>30\text{ mm}$ ^[1]。根据扩张涉及脏器动脉分支情况, AAA 可以分为(1)肾上动脉瘤: 涉及 1 个或者多个脏器动脉分支;(2)肾旁动脉瘤: 涉及肾动脉;(3)肾下动脉瘤: 起源于肾动脉以下, 是 AAA 最常见类型^[2]。有关

AAA 的筛查报告表明, 在 65~80 岁男性中 AAA 的患病率为 4%~8%, 女性患病率约为男性的 1/6^[3]。由于并未建立完善的筛查机制, 我国 AAA 发病率没有明确统计数据, 与心脑血管疾病相比, AAA 并非高发病, 但该病发病隐匿, 多数患者未监测病情进展, 而在缺乏监测的情况下, 瘤体破裂后患者死亡率高达 85%~90%^[4]。

[收稿日期] 2022-04-30

[接受日期] 2023-04-25

[基金项目] 上海市教育委员会曙光计划(21SG038)。Supported by Shuguang Program of Shanghai Municipal Education Commission (21SG038).

[作者简介] 柴 玥, 硕士生. E-mail: chaixiaoyue@163.com

*通信作者(Corresponding author). E-mail: zclnathan@163.com

1 AAA的病理学表现

主动脉属于弹性动脉,其血管壁的细胞外基质中含有丰富的弹性纤维及胶原纤维,这2种纤维保证了主动脉具有较高的顺应性和一定的抗拉伸强度。AAA的病理改变主要表现为血管壁中弹性纤维降解破坏导致血管顺应性下降、弹性丧失、胶原纤维合成与破坏失衡而增加破裂风险,同时血管壁中存在大量浸润的炎症细胞(淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞等),且平滑肌细胞表型发生改变并大量死亡。这些病理改变的过程是相互交织、相互促进的,区分始动因素并不容易。浸润的炎症细胞会释放大量的炎症因子及蛋白水解酶,参与诱导平滑肌细胞表型的改变或者凋亡、激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)降解弹性纤维、裂解破坏胶原纤维等过程。而基质中2种纤维的破坏则刺激更多的炎症细胞迁移和浸润,形成主动脉壁基质破坏的级联放大效应^[1]。

2 AAA的发病机制

一直以来,AAA的病因和发病机制是学术界的研究热点。以前的研究认为,主动脉瘤作为一种局灶性病变可能是动脉粥样硬化的一种进展形式:粥样硬化过程中,脂质斑块的形成引起了血流动力学的改变,加上斑块压迫导致的局部缺氧状态,刺激血管内皮细胞表型发生改变和中膜平滑肌产生应激,进而引起血管壁发生重构,导致并加剧了管腔狭窄。为了保证血流供应,狭窄处的血管壁发生代偿性扩张,动脉瘤的形成是这种代偿过度的表现。然而,研究表明动脉粥样硬化的严重程度与AAA的发生、发展没有明显的相关性,亦没有明确证据表明既有的动脉粥样硬化会加速AAA的增长^[5]。另外,人群中这2种疾病的总体发病率差别非常大,并不支持AAA作为粥样硬化并发症的说法。

AAA的发生可能是多因素共同作用引起的。到目前为止,没有任何一个单一病因能够完全解释其病理改变过程,比较主流的观点认为遗传结构变异和免疫调节在AAA的发病过程中起着重要作用。

2.1 遗传结构变异 临床观察中发现,AAA的发病表现出一定的家族聚集性,在一级亲属中的发病率为15%~19%,而在无血缘关系的患者中发病

率仅为1%~3%^[6]。临床研究表明有阳性家族史的患者瘤体直径扩展更快,瘤体破裂发生的年龄更小,发生率更高^[7]。一项针对AAA患者的兄弟姐妹(50岁以上)进行筛查的研究结果显示,29%的兄弟及6%的姐妹发生了AAA^[8]。遗传可能性(遗传因素在解释特征变化中所占的比重)在双胞胎患者中更是高达70%,且同卵双生的双胞胎患病风险比异卵双生者高71倍^[9]。

这些数据并不能够证明AAA是一种明确的遗传性疾病,因为这些研究是以家族为研究对象的,而人群中大量散发的AAA患者实际上并没有明确的家族史,但是这种家族聚集性却提示AAA发生过程中可能存在着一些共性的遗传结构变异。这些遗传结构变异不能直接导致AAA的发生,而是使个体暴露于AAA相关危险因素(如吸烟)时较无遗传结构变异者更易感(基因-环境互作)。或者说AAA患者个体所表现出的病理生理改变(如血浆载脂蛋白异常、血管平滑肌收缩异常、TGF- β 调控异常、炎症急性期IL-6分泌等)正是这些遗传结构变异所赋予的^[10]。因此,识别与危险因素暴露相关的风险基因可能比寻找直接致病基因更现实一些。

全基因组关联研究已经识别了至少24个AAA相关的风险基因座^[11]。这些位于非编码区的基因座的变异,并不能如同编码区基因变异那样明显地表现为功能蛋白的性质改变,它们以“上调”或者“下调”的方式来改变功能蛋白的水平,从而影响个体脂质代谢,如低密度脂蛋白受体、前蛋白转化酶枯草溶菌素9、分拣蛋白1、脂蛋白A、载脂蛋白E、载脂蛋白A-V、毛球族同族体1,尼古丁依赖(烟碱型乙酰胆碱受体亚单位 $\alpha 3$)以及平滑肌细胞生长及抗炎能力,如组蛋白甲基转移酶2、成红细胞转化特异性(E26 transformation-specific, ETS)相关基因(ETS-related gene, *ERG*基因)、IL-6受体等方面功能^[11]。以rs2836411为例,它是位于*ERG*基因非编码区的单个核苷酸变异(单核苷酸多态性指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的DNA序列多态性)。*ERG*是参与血管生成、发育以及血管炎症调控的关键转录因子,能够抑制动脉粥样硬化以及内皮下炎症反应,rs2836411主要存在于人主动脉内皮细胞以及主动脉组织*ERG*基因上游的内含子中,位于P3启动子

下游 50 kb 左右。Marsman 等^[12]的研究表明,携带 rs2836411 的风险等位基因的个体 ERG 表达水平明显下调,可能增加内皮细胞通透性、促进炎症细胞浸润,加速 AAA 的形成。这些发现一方面提示 AAA 发病机制的复杂性,另一方面从遗传结构角度为该病的病因学研究提供了新思路。

2.2 免疫失衡 近年来的研究表明,炎症在 AAA 病理进程中起着十分重要的作用。动物模型以及临床患者 AAA 手术样本分析均发现大量的炎症细胞浸润,这些炎症细胞包括先天免疫细胞(巨噬细胞、肥大细胞、中性粒细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞等)和获得性免疫细胞(各类 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞)。浸润的炎症细胞之间存在广泛的相互作用,树突状细胞和巨噬细胞向 T 细胞呈递抗原,刺激 T 细胞活化;T 细胞分泌的细胞因子也能激活巨噬细胞^[13]。中性粒细胞产生的细胞外诱捕网能够增加巨噬细胞中 IL-6 和 IL-1 β 前体的转录,诱导辅助性 T 细胞(helper T cell, Th17)分化,招募更多的炎症细胞等^[14],在主动脉壁内形成炎症微环境,进一步加剧管腔结构破坏和重构^[7]。巨噬细胞和肥大细胞是常驻于血管壁及周围组织的免疫细胞,两者活化后能够分泌多种炎症因子,其中 TNF- α 能够诱导血管平滑肌细胞表型改变、释放 MMP-2 甚至发生凋亡,一氧化氮有助于血管扩张及重构,IL 则能够趋化和招募循环中的各种炎症细胞并促进其分化。中性粒细胞内存在 3 种颗粒:嗜天青颗粒、特异颗粒以及白明胶颗粒,能够释放大量的髓过氧化物酶、弹性蛋白酶以及 MMP,并进一步扩大血管壁炎症,降解弹性纤维^[15]。自然杀伤细胞则通过细胞毒性作用使血管平滑肌细胞活性下降或者死亡^[16]。

CD4⁺T 细胞作为最主要的炎症性 T 淋巴细胞,能够分化为多种 Th 亚型(Th1、Th2、Th17、调节性 T 细胞、滤泡辅助性 T 细胞等),这些细胞主要通过分泌细胞因子的方式参与血管平滑肌细胞的破坏丢失、弹性蛋白分解断裂、胶原蛋白合成降解平衡失调,并进一步招募中性粒细胞,加剧和放大血管壁氧化应激反应,促进血管重构等过程^[17]。

值得注意的是,调节性 T 细胞能够通过分泌 IL-10 以及 TGF- β 下调炎症细胞活性、抑制炎症因子释放、维持血管壁完整性,从而在 AAA 发生过程中发挥负性调控作用^[18]。这一点在 Suh 等^[19]的

研究中得到验证,他们发现 AAA 患者体内调节性 T 细胞数量与对照组相比明显不足,而将从患者体内提取的调节性 T 细胞进行体外扩增后输入动物模型体内,则表现出明显的抑制瘤体扩张作用,治疗组动脉壁中炎症细胞增殖明显减少、弹性纤维破坏明显减轻。

另外,B 淋巴细胞在疾病进展过程中的作用提示 AAA 可能是一种自身免疫相关性疾病^[20]。B 细胞能够分泌细胞因子协同参与炎症反应过程,在过度激活的情况下还能够产生大量自身抗体。小鼠模型以及人体组织分析显示主动脉壁内有大量免疫球蛋白沉积(如抗 β 2 糖蛋白 I 型抗体、抗磷脂抗体等),不仅能够直接引起主动脉壁局部破坏,同时可与各类炎症细胞发生相互作用(诱导 T 细胞和巨噬细胞分泌 MMP-9 和 IL-6;激活巨噬细胞和 CD4⁺ T 细胞,诱导肥大细胞活化成弹性蛋白酶^[20]),从而加剧 AAA 的进展。

可以看到,免疫调节的失衡是推动疾病持续发展的关键动力,促炎和抗炎机制的不平衡造就了弹性纤维的持续降解,降低了血管顺应性,引起不可逆性扩张,同时诱导平滑肌细胞逐渐丢失,使胶原纤维的合成与降解无法保持平衡,最终发展至瘤体破裂。因此,对炎症进程进行干预是一个可行的切入点。事实上,学者们使用特定免疫细胞缺陷或者扩增的动物进行 AAA 模型研究,发现免疫细胞干预对疾病进展有比较明确的影响^[20-30](表 1)。这些研究结果从另一个角度验证了各种炎症细胞在 AAA 发病过程中的不同作用。

综上所述,遗传结构变异和炎症反应在 AAA 发病过程中的作用是紧密联系的。遗传结构的变异为个体易感性提供了生物学基础,使 AAA 患者较常人更容易启动血管壁局部的炎症反应,或者削弱患者局部抑制炎症的能力,炎症的过度激活又进一步加重遗传结构变异带来的不平衡状态,使得 AAA 病理进程呈现“正反馈”发展。

3 AAA 的干预策略

AAA 最危重的并发症是瘤体破裂,瘤体直径与破裂直接关联,是决定手术干预的主要因素。鉴于较小瘤体患者并不能从手术干预明显受益^[1],欧洲血管外科学会指南及英国国家卫生与临床优化研究所指南均建议无症状男性 AAA 患者手术干预阈

值为 5.5 cm, 女性 AAA 患者阈值为 5 cm。目前常见的手术方式有开放性修复术和血管内修复 2 种。作为 AAA 进展到一定阶段的最终治疗手段, 虽然这 2 种技术都已比较成熟, 但仍然面临一些问题, 如手术风险、多种并发症以及较长的恢复时间。对于直径较小、无症状 AAA 患者的治疗目的是控制瘤体扩大, 尽量延缓进程。因此, 对小动脉瘤患者

的健康管理显得尤为重要, 考虑到该病的发病年龄与目前人群平均寿命之间的时间窗, 延缓瘤体扩大以使多数 AAA 患者在定期监测的前提下长期带病生存成为被推荐的治疗策略。除了改善环境暴露 (如戒烟、调整饮食等) 外, 寻找和开发有效的药物是重中之重。

表 1 免疫细胞干预对 AAA 的影响

干预细胞	干预措施	AAA 模型	评估时限/周	实验结果	文献
B 细胞永久缺陷	B 细胞缺陷 μ MT 小鼠	氯化钙输注	6	动脉瘤明显减小	[20]
B 细胞短暂缺陷	CD20 抗体处理小鼠	弹性酶灌注	2	动脉瘤明显减小	[21]
		Ang II 输注	4		
调节性 T 细胞永久缺陷	CD4 ⁺ FOXP3 ⁺ T 细胞缺陷小鼠	Ang II 输注	4	动脉瘤减小, 但破裂发生率明显增加	[22]
调节性 T 细胞短暂缺陷	CD25 抗体处理小鼠	Ang II 输注	4	动脉瘤明显增大, 破裂倾向更明显	[23]
调节性 T 细胞扩增	紫外线 B 照射促进扩增	Ang II 输注	4	动脉瘤明显减小	[24]
调节性 T 细胞扩增	调节性 T 细胞输入	Ang II 输注	4	动脉瘤明显减小	[25]
调节性 T 细胞扩增	调节性 T 细胞输入	Ang II 输注	4	动脉瘤发生率及严重程度降低	[26]
自然杀伤 T 细胞永久缺陷	CD1d 依赖的自然杀伤细胞缺陷小鼠	Ang II 输注	4	动脉瘤明显减小	[27]
$\gamma\delta$ T 细胞永久缺陷	$\gamma\delta$ T 细胞缺陷小鼠	弹性酶灌注	2	动脉瘤明显减小	[28]
肥大细胞永久缺陷	肥大细胞缺陷 Ws/Ws 大鼠	氯化钙灌注	2	动脉瘤明显减小	[29]
中性粒细胞短暂缺陷	抗中性粒细胞抗体处理小鼠	弹性酶灌注	2	动脉瘤发生率降低	[30]

AAA: 腹主动脉瘤; Ang II: 血管紧张素 II; FOXP3: 叉头框蛋白 P3。

3.1 临床实验中的干预策略

3.1.1 β 受体阻滞剂 高血压是 AAA 进展的危险因素之一, β 受体阻滞剂是常用的抗高血压药物, 有良好的降压效果, 在动物实验中也表现出良好的抑制瘤体扩张效果^[31], 但在大型临床随机对照试验中 β 受体阻滞剂对患者瘤体扩张并无明显的抑制作用。一项临床研究结果显示, 给药组 (普萘洛尔) 瘤体扩张的抑制效果与安慰剂组相比差异无统计学意义, 并且部分受试者因长期用药引起严重的不良反应^[32]。考虑到在 AAA 的发病年龄段 (65 岁以上) 人群中也常见高血压这类基础性疾病, 而且 2 种疾病的发病率差别非常大, 这提示高血压作为一种危险因素在 AAA 发展过程中可能并不能主导病程的走向。

3.1.2 多西环素 多西环素是四环素类抗生素, 有抑制 MMP 活性的作用, 因此被认为能够限制 AAA 的发展, 实验室研究结果亦显示其能够抑制 AAA 的扩张进展^[33]。近年的一项大型临床对照试验却显示, 虽然多西环素能够降低 AAA 患者的炎症水平 (CRP 水平), 但是对于瘤体扩张并没有抑制

作用, 同时与安慰剂组对比, 患者全身 MMP 水平并没有明显降低^[34]。MMP 对弹性纤维的降解是 AAA 发生过程中的显著特征。临床结果提示单纯抑制酶活性对于阻断疾病进程效果并不理想, 这可能与药物在局部富集程度有关, 同时抑制酶活性并不能影响酶合成及释放过程。

3.1.3 血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 能够诱导 AAA 动物模型, 表明其在疾病发生过程起着重要作用。多种炎症细胞表达 Ang II 受体, 因此 Ang II 水平升高可显著促进炎症反应。ACEI 类药物能够抑制体内血管紧张素转化酶活性, 抑制 Ang II 合成。该类药物在动物模型中表现出良好的抑制瘤体进展效果^[35], 然而在临床试验中的抑制作用并不明显, 2022 年发布的一项为期 2 年的临床试验结果表明培哚普利 (ACEI 类) 对 AAA 的扩大无明显抑制作用 (NCT01118520)。

3.1.4 二甲双胍 临床观察中发现糖尿病患者 AAA 进展较其他患者缓慢, 除了高血糖引起的一

些病理变化之外,降糖药的作用也被纳入考虑范围。二甲双胍是一种常用的降糖药,动物实验表明在 Ang II 及弹性酶 2 种模型中,二甲双胍都能够抑制 AAA 的扩大,这种保护可能来自其抑制主动脉炎症和基质降解作用^[36]。但是,目前的临床数据并没有一致表明二甲双胍能够抑制病程进展。

3.1.5 他汀类药物 他汀类药物是 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂,临床上用于调整血脂。实验室研究显示辛伐他汀对存在抗炎因子缺陷而表现出早衰和 AAA 易感的小鼠有明显的保护作用,提示辛伐他汀通过调控免疫减轻炎症浸润而发挥作用^[37]。同时,辛伐他汀在 AAA 中的抗炎作用在临床研究中亦得到证实。Piechota-Polanczyk 等^[38]选择 42 例接受开放修补术的 AAA 患者进行研究,其中 28 例患者术前接受了 6 个月的辛伐他汀治疗,结果显示治疗组主动脉壁中的抗氧化酶——血红素氧合酶 1 以及总谷胱甘肽水平明显升高。meta 分析结果显示,他汀类药物能够减缓 AAA 瘤体扩张、降低总体死亡率^[39]。

3.1.6 免疫抑制剂 炎症在 AAA 发病过程中的作用毋庸置疑,一些针对免疫系统的干预手段对抑制 AAA 动物模型疾病进展有明显效果(表 1)。临床实验中大规模考察免疫抑制剂的抑制作用有很大难度,因为免疫抑制剂的一些无法避免的不良反应,导致难以招募有长期使用免疫抑制剂需求的 AAA 患者。1 例病例报道为使用免疫抑制剂干预 AAA 提供了线索,该病例为终末期膜性肾小球肾炎导致肾衰同时确诊为 AAA (直径 3.4 cm) 的患者,在肾移植术后接受常规免疫抑制治疗(泼尼松 7.5 mg/d;环孢素 75 mg,每天 2 次;麦考酚酯 500 mg,每天 2 次),术后 27 个月发生 AAA 瘤体破裂,破裂前 CT 检查显示其瘤体已增长至直径 7 cm;对其动脉瘤组织分析发现,瘤壁内几乎未见 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞以及中性粒细胞,而巨噬细胞、肥大细胞则大量存在^[40]。这一结果与预期不同,患者并没有因抑制获得性免疫而获益。大量临床前研究表明,获得性免疫系统和中性粒细胞在 AAA 进展中起着至关重要的作用(表 1)。该患者在使用免疫抑制治疗后却表现出更快的病程进展。这一发现与早期一项临床观察研究报道的实体器官(心脏、肝脏以及肾脏)移植患者 AAA 进展加速、破裂发生率增加相吻合^[41]。这些结果提示

先天性免疫和获得性免疫在 AAA 进展中的作用复杂,先天性免疫发挥的不只是启动炎症的作用,而获得性免疫中的保护性机制至关重要,盲目移除获得性免疫可能会适得其反。

3.2 新靶点、新技术的发现 临床实践的结果提示针对炎症进行干预是可行的策略。然而,炎症作用网络的复杂性表明仅针对炎症进程中的某一个点进行干预的效果并不理想,这超出了单个传统药物干预的能力范围。多药联合干预是现阶段一个不错的选择,而发现调节炎症的上游新靶点、新技术更可能为 AAA 的治疗找到突破口。

3.2.1 巨噬细胞和肥大细胞的靶点 巨噬细胞和肥大细胞属于先天性免疫细胞,是血管壁炎症启动和持续的关键细胞。因此,通过影响这 2 种细胞来调节炎症进程可能会达到意想不到的效果。Gao 等^[42]发现一种特异表达于人和小鼠的 Mep1A 蛋白在模型以及 AAA 患者中高表达,该蛋白主要表达于血管壁中的肥大细胞,在内皮细胞和平滑肌细胞中表达不明显。他们的研究表明,Mep1A 能够明显上调肥大细胞分泌的 TNF- α 水平,进而诱导平滑肌细胞死亡或者分泌 MMP,同时加剧其他炎症细胞的浸润。使用 Mep1A 抑制剂则能够明显抑制 TNF- α 的分泌,保护弹性纤维以及平滑肌细胞,有效抑制疾病的发生。Vandestienne 等^[43]发现,一种多表达于单核/巨噬细胞的髓样细胞触发受体 1 在 AAA 动物模型的主动脉中表达量明显增高,能够诱导循环中的单核细胞进入主动脉壁富集;髓样细胞触发受体 1 敲除后则表现出明显的保护作用,血管壁中的 TNF- α 、MMP、IL-1 β 表达量明显降低,实验动物瘤体扩大程度受到明显的抑制。这些靶点的发现为开发 AAA 的治疗药物提供了新的思路 and 方向。

3.2.2 平滑肌细胞的靶点 AAA 的病理改变表现之一为平滑肌细胞的大量丢失。提高平滑肌细胞在炎症环境中的抗性、减缓甚至避免丢失,对于维持胶原纤维数量、减缓弹性纤维分解有十分重要的意义。Lu 等^[44]发现,平滑肌细胞内的转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 能够保护细胞对抗凋亡。AAA 动物模型以及 AAA 患者平滑肌细胞内 TFEB 表达量明显下降,使用 2-羟丙基- β -环糊精能够有效激活 TFEB,避免细胞发生凋亡。

另一种细胞死亡方式程序性细胞坏死的提出

加深了学术界对多种疾病的认识,这是一种不依赖于caspase水解酶,区别于凋亡的细胞主动死亡方式,与多种炎症性疾病有着密切关联。最经典的信号通路是由TNF- α 结合细胞膜表面TNF- α 受体1,进而介导蛋白相互作用激酶1/3(receptor interacting serine-threonine kinase 1/3, RIPK1/3)和混合谱系激酶结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)顺序激活来实现的。研究表明AAA病理进展过程中平滑肌细胞内坏死信号通路被激活,并表现出明显的坏死特征^[45]。

阻断细胞程序性细胞坏死通路能够很好地保存细胞活性。保护平滑肌细胞来抑制疾病进展是一个可靠的干预策略,特别是维持基质中胶原纤维的含量,对抑制AAA瘤体扩张、避免破裂起着关键作用。尤其考虑到程序性细胞坏死在炎症扩张中的重要作用,开发程序性坏死抑制剂用于AAA的治疗更具备以下优势:(1)抑制炎症的过度激活,打破炎症浸润引起细胞坏死、凋亡、进一步加重炎症浸润的循环,保护平滑肌细胞,减少丢失;(2)不影响人体正常的抗病原体入侵的免疫过程,抑制剂仅针对信号通路中的关键蛋白(RIPK1/3和MLKL),比传统免疫抑制剂的全面打击更温和、更有针对性;(3)部分程序性细胞坏死抑制剂同时具备抗细胞凋亡作用,能够更好地保存平滑肌细胞。

3.2.3 干细胞疗法 干细胞是一种具有永久自我复制能力以及多向分化潜能的细胞,主要来源于胚胎细胞、胎儿细胞、成体组织、分化后的体细胞。干细胞在治疗退行性疾病、肿瘤、创伤以及先天性缺陷方面具有极大的潜力。多项针对帕金森病(NCT03119636)、黄斑变性(NCT03305029)、脊髓损伤(NCT01217008)等疾病的临床试验已经展开。学术界亦开始考察干细胞治疗AAA的可行性,因为从患者腹主动脉壁上分离的间充质干细胞显示出衰老的迹象^[46]。动物实验表明干细胞注射能够减少组织内TNF- α 、IL-1、IL-6水平,降低MMP活性,减少弹性蛋白分解和炎症细胞浸润,增加调节性T细胞数量^[47]。同时,诱导干细胞定向分化成平滑肌细胞在维持血管壁完整性方面也极具临床应用前景。目前,干细胞治疗的临床试验(NCT02846883)也正在开展,AAA患者(瘤体直径为3.5~4.5 cm)接受间充质干细胞静脉注射治疗,目前研究结果尚未报道。

4 小 结

AAA的发生是一个多种因素共同作用的动态变化过程,遗传结构变异作为生物学基础,使人群中一部分个体对疾病易感;免疫失衡作为动力,推动血管壁炎症不可逆进展,从而导致细胞丢失、基质破坏,最终导致疾病发生。遗传结构变异的研究虽然目前无法提供有效的干预策略,但是拓宽了我们对疾病整体发病机制的理解,同时对易感人群的预测并提高筛查的针对性、尽早实施干预具有战略性意义。针对炎症的干预策略大部分仍处在实验阶段,距用于临床还有很远的距离,但是随着探索的不断深入,更多新AAA的靶点和新技术将被发掘和开发。

[参考文献]

- [1] ANAGNOSTAKOS J, LAL B K. Abdominal aortic aneurysms[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2021, 65: 34-43. DOI: 10.1016/j.pcad.2021.03.009.
- [2] DRURY D, MICHAELS J A, JONES L, et al. Systematic review of recent evidence for the safety and efficacy of elective endovascular repair in the management of infrarenal abdominal aortic aneurysm[J]. Br J Surg, 2005, 92(8): 937-946. DOI: 10.1002/bjs.5123.
- [3] NORDON I M, HINCHLIFFE R J, LOFTUS I M, et al. Pathophysiology and epidemiology of abdominal aortic aneurysms[J]. Nat Rev Cardiol, 2010, 8(2): 92-102. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.180.
- [4] KENT K C. Clinical practice. Abdominal aortic aneurysms[J]. N Engl J Med, 2014, 371(22): 2101-2108. DOI: 10.1056/NEJMcpl401430.
- [5] MATTHEWS E O, ROWBOTHAM S E, MOXON J V, et al. Meta-analysis of the association between peripheral artery disease and growth of abdominal aortic aneurysms[J]. Br J Surg, 2017, 104(13): 1765-1774. DOI: 10.1002/bjs.10675.
- [6] KUIVANIEMI H, SHIBAMURA H, ARTHUR C, et al. Familial abdominal aortic aneurysms: collection of 233 multiplex families[J]. J Vasc Surg, 2003, 37(2): 340-345. DOI: 10.1067/mva.2003.71.
- [7] RODDY S P. Family history of aortic aneurysm is an independent risk factor for more rapid growth of small abdominal aortic aneurysms in Japan[J]. J Vasc Surg, 2015, 61(2): 566. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.12.010.
- [8] BENGTTSSON H, NORRGÅRD O, ANGQUIST K A, et al. Ultrasonographic screening of the abdominal aorta among siblings of patients with abdominal aortic aneurysms[J]. Br J Surg, 1989, 76(6): 589-591. DOI:

- 10.1002/bjs.1800760620.
- [9] WAHLGREN C M, LARSSON E, MAGNUSSON P K E, et al. Genetic and environmental contributions to abdominal aortic aneurysm development in a twin population[J]. *J Vasc Surg*, 2010, 51(1): 3-7. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.08.036.
 - [10] PINARD A, JONES G T, MILEWICZ D M. Genetics of thoracic and abdominal aortic diseases[J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): 588-606. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312436.
 - [11] KLARIN D, VERMA S S, JUDY R, et al. Genetic architecture of abdominal aortic aneurysm in the million veteran program[J]. *Circulation*, 2020, 142(17): 1633-1646. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047544.
 - [12] MARSMAN J, GIMENEZ G, DAY R C, et al. A non-coding genetic variant associated with abdominal aortic aneurysm alters ERG gene regulation[J]. *Hum Mol Genet*, 2020, 29(4): 554-565. DOI: 10.1093/hmg/ddz256.
 - [13] GUERRIERO J L. Macrophages: their untold story in T cell activation and function[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2019, 342: 73-93. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2018.07.001.
 - [14] PAPAYANNOPOULOS V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 134-147. DOI: 10.1038/nri.2017.105.
 - [15] YUAN L, NIKOLOVA-KRSTEVSKI V, ZHAN Y, et al. Antiinflammatory effects of the ETS factor ERG in endothelial cells are mediated through transcriptional repression of the interleukin-8 gene[J]. *Circ Res*, 2009, 104(9): 1049-1057. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.190751.
 - [16] HINTERSEHER I, SCHWORER C M, LILLVIS J H, et al. Immunohistochemical analysis of the natural killer cell cytotoxicity pathway in human abdominal aortic aneurysms[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(5): 11196-11212. DOI: 10.3390/ijms160511196.
 - [17] FORESTER N D, CRUICKSHANK S M, SCOTT D A, et al. Increased natural killer cell activity in patients with an abdominal aortic aneurysm[J]. *Br J Surg*, 2006, 93(1): 46-54. DOI: 10.1002/bjs.5215.
 - [18] WANG Y, AIT-OUFELLA H, HERBIN O, et al. TGF-beta activity protects against inflammatory aortic aneurysm progression and complications in angiotensin II-infused mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(2): 422-432. DOI: 10.1172/JCI38136.
 - [19] SUH M K, BATRA R, CARSON J S, et al. *Ex vivo* expansion of regulatory T cells from abdominal aortic aneurysm patients inhibits aneurysm in humanized murine model[J]. *J Vasc Surg*, 2020, 72(3): 1087-1096. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.08.285.
 - [20] FURUSHO A, AOKI H, OHNO-URABE S, et al. Involvement of B cells, immunoglobulins, and syk in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(6): e007750. DOI: 10.1161/JAHA.117.007750.
 - [21] SCHAHEN B, DOWNS E A, SERBULEA V, et al. B-cell depletion promotes aortic infiltration of immunosuppressive cells and is protective of experimental aortic aneurysm[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(11): 2191-2202. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307559.
 - [22] YODOI K, YAMASHITA T, SASAKI N, et al. Foxp3⁺ regulatory T cells play a protective role in angiotensin II-induced aortic aneurysm formation in mice[J]. *Hypertension*, 2015, 65(4): 889-895. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04934.
 - [23] AIT-OUFELLA H, WANG Y, HERBIN O, et al. Natural regulatory T cells limit angiotensin II-induced aneurysm formation and rupture in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(10): 2374-2379. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301280.
 - [24] HAYASHI T, SASAKI N, YAMASHITA T, et al. Ultraviolet B exposure inhibits angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation in mice by expanding CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(9): e007024. DOI: 10.1161/JAHA.117.007024.
 - [25] ZHOU Y, WU W, LINDHOLT J S, et al. Regulatory T cells in human and angiotensin II-induced mouse abdominal aortic aneurysms[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(1): 98-107. DOI: 10.1093/cvr/cvv119.
 - [26] MENG X, YANG J, ZHANG K, et al. Regulatory T cells prevent angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in apolipoprotein E knockout mice[J]. *Hypertension*, 2014, 64(4): 875-882. DOI: 10.1161/hypertensionaha.114.03950.
 - [27] VAN PUIJVELDE G H M, FOKS A C, VAN BOCHOVE R E, et al. CD1d deficiency inhibits the development of abdominal aortic aneurysms in LDL receptor deficient mice[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190962. DOI: 10.1371/journal.pone.0190962.
 - [28] ZHANG S, KAN X, LI Y, et al. Deficiency of $\gamma\delta$ T cells protects against abdominal aortic aneurysms by regulating phosphoinositide 3-kinase/AKT signaling[J]. *J Vasc Surg*, 2018, 67(3): 899-908.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.03.474.
 - [29] TSURUDA T, KATO J, HATAKEYAMA K, et al. Adventitial mast cells contribute to pathogenesis in the progression of abdominal aortic aneurysm[J]. *Circ Res*, 2008, 102(11): 1368-1377. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.173682.
 - [30] ELIASON J L, HANNAWA K K, AILAWADI G,

- et al. Neutrophil depletion inhibits experimental abdominal aortic aneurysm formation[J]. *Circulation*, 2005, 112(2): 232-240. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.517391.
- [31] SLAIBY J M, RICCI M A, GADOWSKI G R, et al. Expansion of aortic aneurysms is reduced by propranolol in a hypertensive rat model[J]. *J Vasc Surg*, 1994, 20(2): 178-183. DOI: 10.1016/0741-5214(94)90004-3.
- [32] Propranolol Aneurysm Trial Investigators. Propranolol for small abdominal aortic aneurysms: results of a randomized trial[J]. *J Vasc Surg*, 2002, 35(1): 72-79. DOI: 10.1067/mva.2002.121308.
- [33] PINI R, CIAVARELLA C, FAGGIOLI G, et al. Different drugs effect on mesenchymal stem cells isolated from abdominal aortic aneurysm[J]. *Ann Vasc Surg*, 2020, 67: 490-496. DOI: 10.1016/j.avsg.2020.03.001.
- [34] BAXTER B T, MATSUMURA J, CURCI J A, et al. Effect of doxycycline on aneurysm growth among patients with small infrarenal abdominal aortic aneurysms: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 323(20): 2029-2038. DOI: 10.1001/jama.2020.5230.
- [35] LIAO S, MIRALLES M, KELLEY B J, et al. Suppression of experimental abdominal aortic aneurysms in the rat by treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors[J]. *J Vasc Surg*, 2001, 33(5): 1057-1064. DOI: 10.1067/mva.2001.112810.
- [36] FUJIMURA N, XIONG J, KETTLER E B, et al. Metformin treatment status and abdominal aortic aneurysm disease progression[J]. *J Vasc Surg*, 2016, 64(1): 46-54.e8. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.02.020.
- [37] KOPACZ A, WERNER E, GROCHOT-PRZECZEK A, et al. Simvastatin attenuates abdominal aortic aneurysm formation favoured by lack of Nrf2 transcriptional activity[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 6340190. DOI: 10.1155/2020/6340190.
- [38] PIECHOTA-POLANCZYK A, KOPACZ A, KLOSKA D, et al. Simvastatin treatment upregulates HO-1 in patients with abdominal aortic aneurysm but independently of Nrf2[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 2028936. DOI: 10.1155/2018/2028936.
- [39] PAN Z, CUI H, WU N, et al. Effect of statin therapy on abdominal aortic aneurysm growth rate and mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Vasc Surg*, 2020, 67: 503-510. DOI: 10.1016/j.avsg.2020.03.036.
- [40] LINDEMAN J H N, RABELINK T J, VAN BOCKEL J H. Immunosuppression and the abdominal aortic aneurysm: doctor Jekyll or mister Hyde?[J]. *Circulation*, 2011, 124(18): e463-5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.008573.
- [41] ENGLESBE M J, WU A H, CLOWES A W, et al. The prevalence and natural history of aortic aneurysms in heart and abdominal organ transplant patients[J]. *J Vasc Surg*, 2003, 37(1): 27-31. DOI: 10.1067/mva.2003.57.
- [42] GAO R, LIU D, GUO W, et al. Meprin- α (Mep1A) enhances TNF- α secretion by mast cells and aggravates abdominal aortic aneurysms[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(12): 2872-2885. DOI: 10.1111/bph.15019.
- [43] VANDESTIENNE M, ZHANG Y, SANTOS-ZAS I, et al. TREM-1 orchestrates angiotensin II-induced monocyte trafficking and promotes experimental abdominal aortic aneurysm[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(2): e142468. DOI: 10.1172/JCI142468.
- [44] 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044803.
- [45] 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. DOI: 10.3390/cells10092397.
- [46] HUANG X, ZHANG H, LIANG X, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells isolated from patients with abdominal aortic aneurysm exhibit senescence phenomena[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1305049. DOI: 10.1155/2019/1305049.
- [47] LI X, WEN H, LV J, et al. Therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells for abdominal aortic aneurysm: a meta-analysis of preclinical studies[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 81. DOI: 10.1186/s13287-022-02755-w.

[本文编辑] 尹 茶