

主动脉夹层相关蛋白及信号通路研究进展

邹帅^{1,2} 综述, 杨建安², 刘银河² 审校

(1. 湖南省衡阳市南华大学医学院, 湖南省衡阳市 421001; 2. 深圳市孙逸仙心血管医院, 广东省深圳市 518000)

[关键词] 主动脉夹层; 信号通路; 蛋白质

[摘要] 主动脉夹层(aortic dissection, AD)是一种极为凶险、死亡率高的主动脉疾病。主动脉夹层的发病机制目前仍不清楚,但已发现一些与主动脉夹层相关的基因及蛋白质,以及可能与主动脉夹层发病相关信号通道及调控机制。本文就主动脉夹层相关蛋白及信号通路研究进展作一综述。

[中图分类号] R654.3

[文献标识码] A

Research Progress of Aortic Dissection Associated Proteins and Signaling Pathway

ZOU Shuai^{1,2}, YANG Jian-An², and LIU Ying-He³

(1. University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Sun Yat-Sen Cardiovascular Hospital, Shenzhen, Guangdong 518000, China)

[KEY WORDS] Aortic Dissection; Signaling Pathway; Protein

[ABSTRACT] Aortic dissection (AD) is extremely dangerous, with high mortality. However, aortic dissection pathogenesis remains unclear, some genes and protein correlation with aortic dissection, as well as the signaling pathway and regulation mechanism that may be involved in the pathogenesis of aortic dissection, have been found already. This review is about the research progress of aortic dissection associated proteins and signaling pathway.

正常主动脉壁分为内膜、中层、外膜3层,主动脉夹层是指在一种或多种致病因素作用下,主动脉内膜撕裂,血液进入动脉壁中层,使内膜剥离形成血肿,又称假腔,一旦破裂患者可因大出血而死亡。其发病率约为30例/45万人,近年来有上升趋势。如未及时治疗,其一周内死亡率为37%,两周内死亡率约为75%^[1]。主动脉夹层的危险因素包括高血压、马凡综合征、吸烟、饮酒、主动脉壁二叶畸形、动脉粥样硬化等。根据主动脉夹层发病时间可分为急性和慢性,≤14天为急性,>14天为慢性。目前根据采用破口位置对主动脉夹层进行分型,常用Stanford分型,Stanford分型分为A型和B型。

主动脉壁中膜由弹性纤维、平滑肌细胞、胶原纤维、蛋白聚糖、糖胺聚糖和粘蛋白组成,对于主动脉的弹性和张力、细胞间信号的转导有重要作用。虽然主动脉夹层形成的具体病因仍不清楚,但研究发现,主动脉夹层患者的主动脉壁中膜常出现以平

滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)凋亡、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)退行性改变、弹性纤维断裂、蛋白聚糖和糖胺聚糖在细胞内蓄积为特征的改变,导致主动脉壁弹性减退,变得脆弱^[2]。目前已发现一些与主动脉夹层相关的基因及蛋白质,如TGF-β、FBN1、SMAD3、基质金属蛋白酶类等,另外,研究还发现TGF-β信号通路异常、血管紧张素II信号通路上调、粘附斑和肌动蛋白骨架调节相关通路可能与主动脉夹层发病相关^[3]。本文就主动脉夹层相关的基因及其编码的蛋白质可能参与的信号通路及调控机制作一综述。

1 TGF-β 信号通路

转化生长因子β(transforming growth factor beta, TGF-β)是一组调控细胞增殖、分化和凋亡的蛋白质。通常TGF-β与TGF-β2受体结合后,激活

[收稿日期] 2015-01-01

[修回日期] 2015-02-25

[作者简介] 邹帅,硕士研究生,研究方向为心脏大血管外科,E-mail为11528269822@qq.com。通讯作者杨建安,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向为心脏大血管外科,E-mail为yangjianan@hotmail.com。刘银河,硕士研究生,主管技师,研究方向为心脏大血管疾病检测,E-mail为lanslehe@163.com。

TGF- β 2 受体,进而激活 TGF- β 1 受体,并伴有 Smad2 和 Smad3 蛋白的磷酸化,形成 Smad2/3-Smad4 的复合物,Smad2/3-Smad4 复合物被转运至细胞核,激活转录 TGF- β 的靶基因,调控细胞的增殖、发育和凋亡^[4](图 1)。因此,SMAD3 基因突变可致主动脉夹层发生或许与此相关^[5-6]。当 Smad2/3-Smad4 复合物激活 TGF- β 靶基因转录时,也会促进 Smad6 和 Smad7 蛋白生成,Smad6 和 Smad7 都能抑制 TGF- β 信号通路。Smad7 可与 TGF- β 1 受体特异性结合,并抑制 Smad2 和 Smad3 的磷酸化。此外,原癌基因蛋白 Ski 和 SnoN 可通过干扰 Smad2/3-Smad4 复合物抑制 TGF- β 靶基因转录^[7]。Ski 还直接作用于 TGF- β 1 受体,导致无功能的 R-Smad/Smad4 复合物堆积^[8]。而 SnoN 则可分离细胞核中的 Smad 蛋白^[9]。Ski 和 SnoN 还可竞争性抑制转录共激活因子 p300/CREB 结合蛋白与 SMAD 结合,激活辅抑制物 N-COR 和 HDAC 的转录^[7]。因此 Ski 和 SnoN 这些原癌基因的改变可能与主动脉夹层的形成相关^[10]。

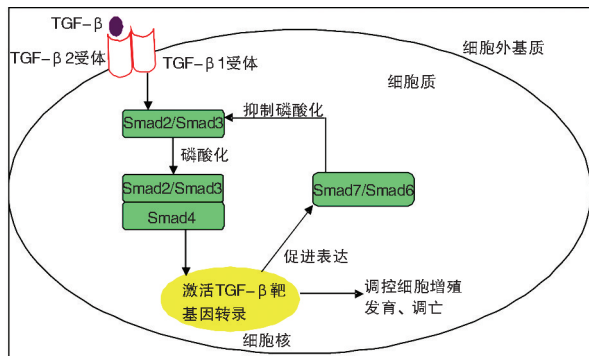


图 1. TGF- β 信号通路

Figure 1. TGF- β signaling pathway

非经典信号通路也可引起 TGF- β 信号肽增加,如 Rho 相关蛋白激酶级联和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 级联^[11]。这些通路已经在马凡综合征的小鼠模型中被证实促进主动脉瘤的形成,也可能与主动脉夹层形成有关^[12]。如果把 TGF- β 信号通路激活分为经典和非经典途径,Ski 和 SnoN 仅反馈调节经典激活途径^[13]。接受 TGF- β 治疗前 Ski 和 SnoN 的表达水平较低,接受 TGF- β 治疗后 SnoN 的表达被诱导增强了,而在非经典途径则没有发现类似情况^[9]。这或许可以解释主动脉夹层患者的 TGF- β 活性是增加的。

TGF- β 通路可以通过上调 MMP-2 和 MMP-9 的表达,从而降解细胞外基质,促进主动脉夹层的形

成^[14]。在细胞外基质中,TGF- β 因与 TGF- β 结合蛋白和 FBN1 的复合物结合而处于抑制状态,该复合物被分解或直接与细胞结合,可以激活 TGF- β 。FBN1 断裂可释放 TGF- β ,并增加其利用率^[4]。不过,有研究发现缺乏 Emilin1 的小鼠体内,TGF- β 活性是增强,但是其动脉瘤和动脉夹层的发生率较低^[15]。尽管如此,研究发现马凡综合征、Loeys-Dietz 综合征均伴有病态的 TGF- β 的激活,而马凡综合征和 Loeys-Dietz 综合征均有较高的夹层发病率^[10]。

2 血管紧张素 II 信号通路

血管紧张素 II 信号通路 (angiotensin II signal pathway) 是另一个与主动脉夹层相关的信号通道 (图 2)。血管紧张素 II 本身可引起血管收缩,导致高血压、钠储留、醛固酮合成,还可调节多种粘附分子、细胞因子、炎症趋化因子,以及细胞增生、肥大、纤维化、炎症相关的生长因子。接受血管紧张素 II 注射的缺乏载脂蛋白 E 的 C57BL/6J 小鼠,会引起动脉瘤及动脉夹层的形成^[16]。并且研究发现这些小鼠的主动脉夹层中膜有弹性蛋白降解、MCP-1 和 IL-6 表达上调、巨噬细胞浸润^[17]。而编码 MCP-1 受体的基因 Ccr2 缺陷的小鼠经血管紧张素 II 处理后并不会发生主动脉夹层,并且 FBN1 基因变异的 Fbn1C1039G/+ 小鼠予以氯沙坦治疗后可抑制其细胞外基质的病变^[18]。这表明阻断血管紧张素 II 信号通路或许可以降低主动脉夹层的发生和延缓其进展。研究发现血管紧张素 II 可以通过血管紧张素 II 受体 1 (AT1) 增强 TGF- β 信号转导,并且以不依赖 TGF- β 方式激活 Smad 和 MAPK 信号肽,激活转录 TGF- β 的靶基因,调控细胞的增殖、发育和凋亡^[19]。此外,血管紧张素还可通过 AT1 激活肾素-血管紧张素系统引起血压的升高,其还可以刺激单核巨噬细胞的募集和激活,促进动脉粥样硬化的发生和发展^[20]。

不过,血管紧张素 II 受体 2 (AT2) 与主动脉夹层形成之间的关系尚不明确。AT2 可以抑制 AT1 诱导的 TGF- β 信号转导,抑制 TGF- β 信号通路的经典和非经典途径^[19]。但 AT2 也能诱导血管平滑肌细胞凋亡^[21]。 β -氨基丙腈治疗的主动脉夹层大鼠模型,其 AT2 表达增加,平滑肌细胞凋亡也增强,予以血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 治疗后,而不是选择性 AT1 抑制剂,主动脉瘤和夹层的发生减少^[22]。组织结构上,板层间弹性纤维明显减少,这表明弹力层与弹性蛋白及平滑肌间的联接断开。 β -

氨基丙脒治疗后,因抑制赖氨酰氧化酶,也有弹性蛋白交联减少。主动脉夹层的形成是否与 AT2 相关,或是由其他缺陷导致,如赖氨酰氧化酶缺陷,目前仍不清楚。

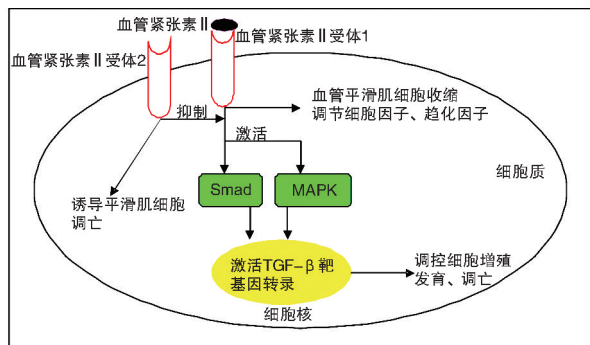


图 2. 血管紧张素 II 信号通路

Figure 2. Angiotensin II signal pathway

3 粘着斑和肌动蛋白骨架调节

细胞基质粘着对细胞运动、细胞增殖、细胞分化、调控基因表达、细胞存活有重要意义,其粘着点被称之为粘着斑(focal adhesion),是一种非受体酪氨酸激酶,多种跨膜受体通过细丝蛋白绑定于粘着斑,调节细胞的迁移与粘附。而肌动蛋白骨架调节(regulation of actin cytoskeleton)则具有维持细胞正常形态的重要功能。这两种信号通道有密切联系,并且这两种信号通道有重叠部分,如 ITGA9、PAK7 (图 3)。ITGA9 编码一种整联蛋白,整联蛋白对于细胞间、细胞与细胞基质间的粘附非常关键,肌动蛋白丝通过多分子复合物锚定于整联蛋白跨膜受体之上。并且,整联蛋白信号通过非受体酪氨酸激酶激活 FAK 等,激活下游的信号转导,调节肌动蛋白骨架,而这是细胞形态、细胞运动、基因表达的首要条件^[23]。研究发现主动脉夹层组织中 ITGA9、PAK7 表达均下调,这可能是由于 ITGA9 下调导致细胞粘附能力下降^[3]。激活 Cdc42/Rac 效应物会导致粘着斑的解体以及肌动蛋白丝的减少,而 PAK 就是 Cdc42/Rac 效应物中之一,而且 PAK 可通过 MLCK 磷酸化抑制 MLC 磷酸化,使肌动蛋白丝的稳定下降^[23]。王晓建等研究中 PAK7 表达下调,可能是由于 ITGA9 下调所致。

此外,FLNA 基因编码的细丝蛋白 A(filamin A),是一种肌动蛋白结合蛋白,参与粘着斑的形成,研究发现细丝蛋白 A 缺陷或下调会增加主动脉病变易感性^[24]。这可能也是由于细丝蛋白 A 缺陷或下调致细

胞粘附能力下降,从而增加主动脉病变易感性。

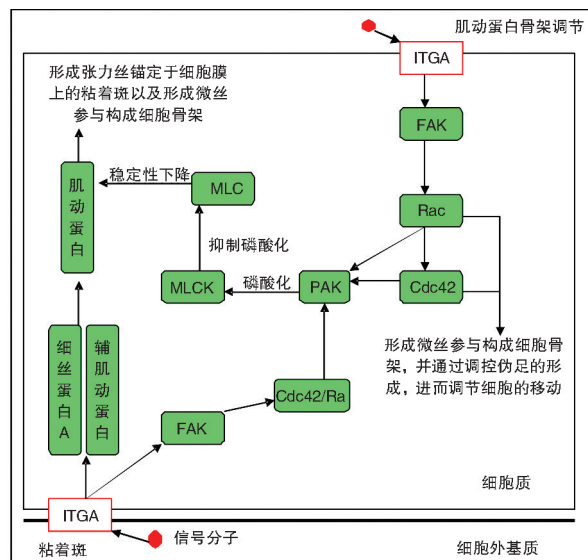


图 3. 粘着斑和肌动蛋白骨架调节

Figure 3. Focal adhesion and regulation of actin cytoskeleton

4 主动脉夹层发生的其它机制

4.1 血管平滑肌收缩功能的调控

血管平滑肌收缩的主要机制是调节细胞内钙离子浓度。在可引起血管收缩的物质刺激下,使平滑肌细胞内钙离子浓度升高,升高的钙离子浓度激活 Ca^{2+} -CaM-MLCK 通路,使 MLC20 磷酸化,引起肌球蛋白与肌动蛋白交联,最后产生收缩活动。肌丝收缩或 MLC20 磷酸化对钙离子的敏感性,也可以被其他通路调控。感受器激活后,肌球蛋白磷酸酶抑制因素,如 PKC、花生四烯酸,可以增强平滑肌收缩力。血管平滑肌的舒张有被动舒张和主动舒张,去除受体激动剂属于被动舒张,而主动舒张是通过抑制平滑肌细胞的钙离子动员和对钙离子的敏感性。由 MYLK 基因编码的肌球蛋白轻链激酶是 Ca^{2+} -CaM-MLCK 通路的重要组成部分,肌球蛋白轻链激酶异常,会导致 Ca^{2+} -CaM-MLCK 通路功能异常,平滑肌的收缩功能减弱,进而影响主动脉的弹性^[8]。还有研究发现 PRKG1 与家族性主动脉有关^[25]。这可能是由于 PRKG1 可通过 cGMP-PKG 信号通路降低细胞质中的钙离子浓度,以及降低肌丝对钙离子的敏感性,使得平滑肌细胞收缩能力下降。此外,ACTA2 基因编码的 α 肌动蛋白、MYH11 基因编码的 β 肌球蛋白重链分别是肌动蛋白和肌球蛋白的重要组成部分,而平滑肌的收缩是在肌动蛋白与肌球蛋白交联前提下产生,因此 ACTA2、MYH11 基因

突变都会影响平滑肌的收缩功能。并且有研究发现 ACTA2、MYH11 基因突变会增强家族性胸主动脉夹层患者的 TGF- β 信号肽^[26]。因此, ACTA2、MYH11 基因突变都会导致平滑肌细胞功能异常,甚至凋亡,还可引起主动脉中膜退化,使血管变得脆弱。

4.2 炎症

主动脉夹层中膜不仅有平滑肌细胞凋亡和 ECM 降解,还伴有炎症细胞浸润,如 T 淋巴细胞、巨噬细胞、肥大细胞、嗜中性粒细胞。这说明炎症参与了主动脉夹层的发病以及主动脉壁稳态的调控。研究发现 T 淋巴细胞、巨噬细胞广泛分布在主动脉夹层的中膜,或者聚集在平滑肌板层和血管内膜之间,这说明它们是由外膜移行至主动脉壁的中膜^[27]。一些细胞因子和趋化因子促进这些炎症细胞在主动脉中膜募集,如 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1、IL-2、IL-6 以及 IL-8 在主动脉夹层中的表达均是上调的^[28]。TNF、IL-1 可通过激活 NF- κ B 信号通路,通过 IKK β /IKK γ 介导的 IKK β 磷酸化,导致其降解,从而分解 p50/p65,使 NF- κ B 二聚体进入细胞核,激活靶基因转录,促进炎症反应和 IL-1、IL-8、TNF- α 的产生^[29]。此外,IL-1 还可激活细胞凋亡途径。这些细胞因子表达上调的同时,伴有其他趋化因子表达的上调,如单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1),趋化因子与免疫细胞上的趋化因子受体(G 蛋白偶联受体),使 G 蛋白各亚型分离,激活下游信号的转导,导致细胞极化、肌动蛋白重组,以及产生细胞因子、趋化因子、活性氧,与炎症的进展相关。而且,似乎信号通路会保护炎症性的蛋白酶对主动脉夹层血管壁的作用。Schachner 等^[30]发现急性主动脉夹层患者血管壁中的 α 1-抗胰蛋白酶水平是下降的。 α 1-抗胰蛋白酶可以抑制蛋白酶而保护组织,也能下调促炎症反应的细胞因子。这种蛋白酶类与其抑制物的不平衡,更有利于蛋白酶类的产生,导致组织的破坏,促进主动脉夹层的形成和发展。

4.3 基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一类需要 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 等金属离子作为辅助因子的蛋白酶类,能作用于 ECM 中的许多蛋白质成分,激活或降解他们。MMP 的表达可通过 MAPK 通路上调 c-jun、c-fos 表达,提高 MMP 转录因子 AP-1 活性,还可通过 NF- κ B 信号通路,增强 MMP 基因的转录^[31]。一些研究已经证实 MMP 在主动脉夹层病变中表达是上调的,特别是 MMP-1、MMP-2、MMP-8 和

MMP-9^[32]。主动脉夹层病变时产生的 IL-1、TNF- α 等炎症因子,IL-1、TNF- α 都可激活 MAPK 通路与 NF- κ B 信号通路,导致了 MMP 表达上调。MMPs 通过对 ECM 蛋白质的降解,导致主动脉壁变得脆弱。如 MMP-1、MMP-8 可以降解 I、II、III 型胶原蛋白, MMP-1 还可以对胶原蛋白进行初步降解,以便于 MMP-2、MMP-9 等的进一步降解。MMP-2 则可以降解 IV 型胶原蛋白、弹性纤维、平滑肌细胞的基底膜蛋白。MMP-9 也能降解 IV 型胶原蛋白、弹性纤维、平滑肌细胞的基底膜蛋白。MMP-9 可能与主动脉壁的重塑有关。MMP-9 是由主动脉中膜的平滑肌细胞和巨噬细胞产生,这表明巨噬细胞可能参与主动脉壁的自愈过程。此外,一份遗传关联研究发现,单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP) MMP9-4902A/G 与主动脉夹层相关^[33]。但是,此变异所具有的功能不明确,与主动脉夹层的联系缺乏重复实验证实。人体内金属蛋白酶的抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)可以抑制 MMP。在主动脉夹层的中膜中, TIMP 表达应该是下调的,但是有研究显示,在主动脉夹层的中膜内 TIMP 的表达是上调的^[34]。理论上 TIMP 的上调会导致 MMPs 表达下降,而一些 MMPs 的表达却是升高的,这说明 TIMP 和 MMP 的表达并不是平衡的。此外,有研究发现低氧可以通过 HIF-1 α /Ets-1 通路促进 MMP-2 和 MMP-9 表达上调^[35]。另外,对超氧化物生成缺陷的老鼠研究发现,其烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 NOX1 合成减少,而 TIMP-1 表达升高,在输注血管紧张素 II 后,其主动脉夹层的易感性是下降的^[36]。

主动脉夹层是一个多种机制参与的病变过程,各种调控机制相互作用,最终导致主动脉中膜基质退化、平滑肌凋亡。但是,何种调控机制在主动脉夹层病变中其关键作用,仍有待进一步的研究。随着对主动脉夹层的细胞、分子、基因的研究进一步加深,更多与主动脉夹层相关的基因、蛋白及其调控机制等将被发现,从而为主动脉夹层的诊断、筛查及临床治疗提供指导。

[参考文献]

- [1] Criado FJ. Aortic dissection: a 250-year perspective [J]. Tex Heart Inst J, 2011, 38(6): 694-700.
- [2] Choi JC, LeMaire SA. Thoracic Aortic Dissection: Genes, Molecules, and the Knife [J]. Tex Heart Inst J, 2012, 39(6): 838-839.
- [3] 王晓建, 黄毕, 张良, 等. 急性主动脉夹层与正常对照主动脉组织基因的差异表达 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2014, 14(1): 812-815.

- [4] 李金, 项海燕, 唐燕华. 转化生长因子- β /Smad 信号通路在胸主动脉瘤中的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(11): 957-960.
- [5] Kuang SQ, Guo DC, Prakash SK, et al. Recurrent chromosome 16p13. 1 duplications are a risk factor for aortic dissections [J]. *PLoS Genet*, 2011, 7(6): e1002118.
- [6] Regalado ES, Guo DC, Villamizar C, et al. Exome sequencing identifies SMAD3 mutations as a cause of familial thoracic aortic aneurysm and dissection with intracranial and other arterial aneurysms [J]. *Circ Res*, 2011, 109(6): 680-686.
- [7] Deheuninck J, Luo K. Ski and SnoN: negative regulators of TGF- β signaling [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2009, 19(1): 47-57.
- [8] Ferrand N, Atfi A, Prunier C. The oncoprotein c-ski functions as a direct antagonist of the transforming growth factor- β type I receptor [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(21): 8457-466.
- [9] Krakowski AR, Laboureaux J, Mauviel A, et al. Cytoplasmic SnoN in normal tissues and nonmalignant cells antagonizes TGF- β signaling by sequestration of the Smad proteins [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(35): 12437-442.
- [10] Doyle AJ, Doyle JJ, Bessling SL, et al. Mutations in the TGF- β repressor SKI cause Shprintzen-Goldberg syndrome with aortic aneurysm [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(11): 1249-254.
- [11] Mu Y, Gudey SK, Landstrom M. Non-Smad signaling pathways [J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 347(1): 11-20.
- [12] Holm TM, Habashi JP, Doyle JJ, et al. Noncanonical TGF- β signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice [J]. *Science*, 2011, 332(6027): 358-361.
- [13] Lindsay ME, Dietz HC. Lessons on the pathogenesis of aneurysm from heritable conditions [J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 308-316.
- [14] 赵洁, 李栋, 时庆, 等. TGF- β 1 对 hUC-MSC 增殖、细胞外基质表达和基因表达的影响 [J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(6): 1466-471.
- [15] Zacchigna L, Vecchione C, Notte A, et al. Emilin1 links TGF- β maturation to blood pressure homeostasis [J]. *Cell*, 2006, 124(5): 929-942.
- [16] 刘海渊, 葛圣林, 冯俊波. 血管紧张素II对小鼠主动脉壁结构的影响及其机制探讨 [J]. 山东医药杂志, 2011, 51(38): 3-5.
- [17] Saraff K, Babamusta F, Cassis LA, et al. Aortic dissection precedes formation of aneurysms and atherosclerosis in angiotensin II-infused, apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(9): 1621-626.
- [18] Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al. Losartan, an ATI antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome [J]. *Science*, 2006, 312(5770): 117-121.
- [19] Habashi JP, Doyle JJ, Holm TM, et al. Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism [J]. *Science*, 2011, 332(6027): 361-365.
- [20] 李明, 刘俊田, 韩纯洁, 等. 血管紧张素 II 对单核/巨噬细胞的致炎作用及其药物干预 [J]. 生理科学进展杂志, 2011, 42(2): 129-132.
- [21] Tan NY, Li JM, Stocker R, et al. Angiotensin II-inducibile smooth muscle cell apoptosis involves the angiotensin II type 2 receptor, GATA-6 activation, and FasL-Fas engagement [J]. *Circ Res*, 2009, 105(5): 422-430.
- [22] Nagashima H, Uto K, Sakomura Y, et al. An angiotensin-converting enzyme inhibitor, not an angiotensin II type-1 receptor blocker, prevents β -aminopropionitrile monofumarate-induced aortic dissection in rats [J]. *J Vasc Surg*, 2002, 36(4): 818-823.
- [23] van Geemen D, Smeets MW, van Stalborch AM, et al. F-actin-anchored focal adhesions distinguish endothelial phenotypes of human arteries and veins [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(9): 2059-067.
- [24] Weis-Muller BT, Modlich O, Drobinskaya I, et al. Gene expression in acute Stanford type A dissection: a comparative microarray study [J]. *J Transl Med*, 2006, 4: 29.
- [25] Pyeritz RE. Heritable thoracic aortic disorders [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2014, 29(1): 97-102.
- [26] Renard M, Callewaert B, Baetens M, et al. Novel MYH11 and ACTA2 mutations reveal a role for enhanced TGF- β signaling in FTAAD [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 165(2): 314-321.
- [27] Zacchigna L, Vecchione C, Notte A, et al. Emilin1 links TGF- β maturation to blood pressure homeostasis [J]. *Cell*, 2006, 124(5): 929-942.
- [28] del Porto F, Proietta M, Tritapepe L, et al. Inflammation and immune response in acute aortic dissection [J]. *Ann Med*, 2010, 42(8): 622-629.
- [29] Schulze-Luehrmann J, Ghosh S. Antigen-receptor signaling to nuclear factor kappa B [J]. *Immunity*, 2006, 25(5): 701-715.
- [30] Schachner T, Golderer G, Sarg B, et al. The amounts of alpha 1 antitrypsin protein are reduced in the vascular wall of the acutely dissected human ascending aorta [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(3): 684-690.
- [31] 李清泉, 许祖德. 基质金属蛋白酶(MMPs)表达与活性的调节机制 [J]. 中华综合临床医学杂志, 2005, 06(7): 118-122.
- [32] 裴华伟, 常谦. 基质金属蛋白酶与主动脉夹层发病关系的研究进展 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2012, 12(1): 57-60.
- [33] Wang X, LeMaire SA, Chen L, et al. Increased collagen deposition and elevated expression of connective tissue growth factor in human thoracic aortic dissection [J]. *Circulation*, 2006, 114(1 Suppl): I200-205.
- [34] Lesauskaite V, Tanganelli P, Sassi C, et al. Smooth muscle cells of the media in the dilatative pathology of ascending thoracic aorta: morphology, immunoreactivity for osteopontin, matrix metalloproteinases, and their inhibitors [J]. *Hum Pathol*, 2001, 32(9): 1003-011.
- [35] Erdozain OJ, Pegrum S, Winrow VR, et al. Hypoxia in abdominal aortic aneurysm supports a role for HIF-1 α and Ets-1 as drivers of matrix metalloproteinase upregulation in human aortic smooth muscle cells [J]. *J Vasc Res*, 2011, 48(2): 163-170.
- [36] Gavazzi G, Deffert C, Trocme C, et al. NOX1 deficiency protects from aortic dissection in response to angiotensin II [J]. *Hypertension*, 2007, 50(1): 189-196.