

本文引用: 高秋月, 赵一铭, 于宝琪. 马凡综合征胸主动脉病变的分子机制研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(8): 645-653. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.08.001.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-08-0645-09

· 专家论坛 ·

马凡综合征胸主动脉病变的分子机制研究进展

高秋月^{1,2}, 赵一铭^{1,2}, 于宝琪^{1,2}

1. 首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系, 2. 心血管重塑相关疾病教育部重点实验室
代谢紊乱相关心血管疾病北京市重点实验室, 北京市 100069

[专家介绍] 于宝琪, 博士, 副教授, 硕士研究生导师。主要从事血管干细胞及血管重塑性相关疾病的机制研究, 发表 SCI 论文 30 余篇, 其中以第一作者及通信作者(含共同)在 *Circulation* 等心血管领域杂志上发表 SCI 论文 6 篇。已获 2 项国家自然科学基金, 并作为课题骨干参与国家重点研发计划青年科学家项目; 已获北京市委组织部优秀人才(青年拔尖个人项目)、北京市教委市属高校高水平教师队伍建设项目(青年拔尖人才培养计划)、北京市海外高层次人才(青年项目)等多项人才项目, 授权 1 项发明专利。现任北京医学会血栓与止血分会青年委员会委员、《中国动脉硬化杂志》编委会青年编委、北京生理学会理事会理事、中国生物物理学会代谢生物学分会青年委员、*Global Translational Medicine* 编委。



[摘要] 胸主动脉瘤/夹层是马凡综合征(MFS)患者主要的死亡原因。尽管转化生长因子 β (TGF- β)通路的异常激活被认为是 MFS 胸主动脉瘤的核心发病机制, 但近些年来的研究逐渐揭示了其他信号通路在 MFS 中的作用。本文将从经典 TGF- β 以及 Notch、一氧化氮(NO)等相关信号通路、表观遗传学及药物基因治疗等多方面最新研究的成果综述 MFS 的分子机制, 为 MFS 的预防和治疗提供新的思路。

[关键词] 马凡综合征; 胸主动脉瘤; 胸主动脉夹层; 转化生长因子 β ; 基质金属蛋白酶

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

Advances in molecular mechanisms of thoracic aorta disease in Marfan syndrome

GAO Qiuyue^{1,2}, ZHAO Yiming^{1,2}, YU Baoqi^{1,2}

1. Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. The Key Laboratory of Cardiovascular Remodeling-related Diseases, Ministry of Education & Beijing Key Laboratory of Metabolic Disorder Related Cardiovascular Disease, Beijing 100069, China

[ABSTRACT] Aortic aneurysm/dissection is the primary cause of mortality in patients with Marfan syndrome (MFS). Though aberrant activation of the transforming growth factor- β (TGF- β) pathway has been considered the central pathogenic mechanism for MFS aortic aneurysms, recent research has gradually revealed the involvement of other signaling pathways in MFS. This review summarizes the latest researches on the molecular mechanisms of MFS, including classical TGF- β and related signaling pathways such as Notch and nitric oxide(NO), as well as epigenetics and gene therapy, which provide new insights for the prevention and treatment of MFS.

[KEY WORDS] Marfan syndrome; thoracic aortic aneurysm; thoracic aortic dissection; transforming growth factor- β ; matrix metalloproteinase

马凡综合征(Marfan syndrome, MFS)是一种常染色体显性遗传性结缔组织病, 主要由 FBN1 基因

突变所致, 其发病率为 1/5 000^[1-2]。其中心血管病变以胸主动脉瘤的形成为主要特征。胸主动脉瘤

[收稿日期] 2024-04-04

[修回日期] 2024-05-21

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(32271231 和 81870186)

[作者简介] 高秋月, 硕士研究生, 研究方向为干细胞与主动脉瘤, E-mail: gaoqiuyue@mail.ccmu.edu.cn。通信作者于宝琪, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为干细胞与血管重塑性疾病, E-mail: baoqiyu@ccmu.edu.cn。

的形成和随后的瘤体破裂是患者死亡的主要原因。当前国际上主流观点认为形成胸主动脉瘤的主要原因是 FBN1 基因突变导致纤维蛋白原 1 (fibrillin-1) 合成质量下降,使微纤维与大潜伏复合物 (large latent complex, LLC) 无法结合,导致其中的转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 与其螯合失败,引起血浆 TGF- β 水平升高,进而促进 TGF- β 信号通路过度激活,增加胶原蛋白的产生,主动脉顺应性降低,上调弹性蛋白酶和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 的水平,导致弹性纤维降解^[3]。作为一种常染色体显性遗传病,基因检测有助于 MFS 诊断,基因治疗将是未来 MFS 治疗的研究热点,因此,对于 MFS 相关分子机制不断深入地挖掘,将具有深远意义。本文将对 MFS 胸主动脉病变的分子机制研究进展进行详细综述。

1 TGF- β 信号通路

1.1 FBN1 与 TGF- β 的活化

FBN1 基因位于染色体 15q21.1 上,由 65 个外显子组成。它被转录成 10 kb 的 mRNA,然后被翻译成 Fibrillin-1 蛋白^[2,4]。Fibrillin-1 是在 1986 年由 Sakai 等使用针对组织微纤维的抗体从培养的成纤维细胞中分离出来的,是一个由 2 871 个氨基酸组成的细胞外基质大分子 (350 kDa) 糖蛋白,是细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 中微原纤维 (microfibrils) 的主要组成成分,存在于各种结缔组织中,与弹性纤维中的弹性蛋白结合,或者作为无弹性蛋白的组件,为承重结构提供支撑,并为蛋白质沉淀提供支架^[5]。Fibrillin-1 的合成与 TGF- β 的活化状态密切相关。

TGF- β 是一种二硫键连接的 25 kDa 的二聚体,在人体所有细胞均有表达,在正常发育和体内平衡中起重要作用^[6],被普遍认为是一种抑制或刺激细胞增殖的双功能调节剂^[7]。TGF- β 与潜伏相关蛋白 (latency associated protein, LAP) 形成复合物称为小潜伏复合物 (small latent complex, SLC) 之后再与潜伏 TGF- β 结合蛋白 (latent TGF- β binding protein, LTBP) 共价连接,形成 LLC,进而以 LLC 形式分泌,此时无法与受体相互作用,而 Fibrillin-1 通过与由 LAP、LTBP 和 TGF- β 组成的 LLC 结合来调节 ECM 中活化 TGF- β 的浓度^[8] (图 1)。

生理情况下 Fibrillin-1 可以锚定 TGF- β ,使其不能发挥生理作用^[9]。但在某些刺激因素下如炎症蛋白水解酶会导致 Fibrillin-1 降解,从而释放有活性

的 TGF- β ,在此基础上调节 TGF- β 、结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 和 ECM 的含量。与之不同的是在 MFS 中 FBN1 基因突变会导致 Fibrillin-1 合成质量下降并会异常断裂,不能隔离 TGF- β 导致其成为游离激活态,引起 TGF- β 信号的级联反应过度活跃,上调弹性蛋白酶和 MMP,弹性纤维降解,使患者出现胸主动脉瘤及夹层^[9]。已有研究表明血清中 TGF- β 1 水平增高与胸主动脉瘤的发病率以及 CT 影像显示的病变长度和病变程度呈正相关,可作为胸主动脉瘤病情评估的潜在指标^[10]。

1.2 FBN1 与 TGF- β 信号转导

主流观点认为 TGF- β 信号过度激活是 MFS 主动脉瘤的核心发病机制 (图 1)。TGF- β 主要通过经典 Smad 信号通路发挥作用,即诱导 Smad 的磷酸化,但也可以介导非 Smad 信号通路,即诱导激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K/protein kinase B, PKB)、Rho 相关激酶 (Rho-associated kinase, ROCK) 以及丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) [包括细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)、p38MAPK、Jun N-末端激酶 (Jun N-terminal kinase, JNK)] 等信号通路^[6]。

Smad 通路主要是通过 TGF- β 与 TGF- β 受体 2 (transforming growth factor- β receptor 2, TGF β R2) 结合,然后招募并激活 TGF- β 受体 1 (transforming growth factor- β receptor 1, TGF β R1), 激活后的 TGF β R1 使 Smad2 和 Smad3 磷酸化,磷酸化后的 Smad2 和 Smad3 与 Smad4 形成复合物转移到细胞核,复合物中的 Smad3 部分直接与基因启动子结合,诱导促纤维化分子的转录,包括 α -平滑肌肌动蛋白 (alpha-smooth muscle actin, α -SMA)、胶原蛋白 I 和组织型金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, TIMP), 除此之外 Smad3 可以诱导促纤维化微小 RNA (microRNA, miRNA) 和长链非编码 RNA (long-chain non-coding RNA, lncRNA) 的转录,同时间接抑制抗纤维化 miRNA 的转录^[11]。非 Smad 通路主要包括 RhoA 和 MAPK 级联,后者包括 ERK、JNK 和 p38 MAPK。TGF- β 主要通过磷酸化来激活它们。

在 MFS 中 FBN1 基因突变会导致 TGF- β 的异常激活^[2]。值得一提的是, TGF- β 信号通路似乎在主动脉发育不同阶段具有不同的作用。早期激活能促进主动脉壁的正常发育,一项研究表明从 16 天

开始给予 $Fbn1^{mgR/mgR}$ 小鼠(是一种在 $FBN1$ 基因的 18~19 外显子间插入 Neo 使 $FBN1$ 的表达量降低的常用 MFS 小鼠模型)TGF- β 的中和抗体显著加剧了它们的主动脉病变,说明信号转导对早期主动脉壁发育具有保护作用,但是在晚期激活 TGF- β 信号通路会起到促进胸主动脉病变的作用,此项研究进一步证明从 45 天开始给予 $Fbn1^{mgR/mgR}$ 小鼠中和 TGF- β 会减缓从该时间点开始的疾病进展,对小鼠的存活具有显著积极影响^[12-13]。这一结果表明,升高的 TGF- β 信号转导在胸主动脉瘤形成的后期阶段起不利的作用。

在最新的研究中,Sachan 等^[14]进一步研究了单个 TGF- β 亚型对 MFS 中胸主动脉瘤的影响,与 $Fbn1^{mgR/mgR}$ 小鼠相比, $Tgfb1^{+/-}$; $Fbn1^{mgR/mgR}$ 小鼠或 $Tgfb3^{+/-}$; $Fbn1^{mgR/mgR}$ 小鼠出生后 70 天的存活情况没有统计学差异,而 $Tgfb2^{+/-}$; $Fbn1^{mgR/mgR}$ 小鼠在出生后 70 天有更高的死亡率。

1.3 TGF- β 复合体激活物对 TGF- β 通路的作用

随着研究的不断深入,已发现 TGF- β 复合体的激活剂也在 TGF- β 信号通路中发挥重要作用,这其中包括活性氧(reactive oxygen species, ROS)、整合素和 MMP 等^[2]。ROS 是一类氧衍生分子,现已确定它们也可以作为第二信使,影响多个系统中的信号转导途径,包括心血管系统。最近的报告表明,在 MFS 患者和鼠标本中,主动脉根部动脉瘤壁内的 ROS 水平增加^[15]。在一项研究中发现,与对照组相比,MFS 小鼠血浆和主动脉匀浆中前列腺素 8-epi-PGF2 α 水平的增加证实了 MFS 中氧化应激增强^[16]。ROS 可能参与平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)表型转换、凋亡和 MMP 激活,从而导致 ECM 重塑^[17]。

细胞表面受体整合素 $\alpha v\beta 3/\beta 6$ 和 $\alpha 5\beta$ 可与 Fibrillin-1 相结合,它们的相互作用可调节细胞行为和/或引导微纤维生物合成^[18]。目前关于整合素促进 TGF- β 激活的方式主要有两种观点。第一种是依赖 MMP:整合素 $\alpha 8$ 和 $\alpha \beta 3$ 同时结合 TGF- $\beta 1$ 复合物和 MMP,细胞表面形成的这种紧密接触促进了 LLC 的酶促裂解,以释放激活状态的 TGF- β ;第二种是非依赖 MMP: $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 、 $\alpha v\beta 6$ 和 $\alpha v\beta 8$ 通过传递细胞牵引力来改变 LLC 的构象,从而释放激活状态的 TGF- β ^[19]。

MMP 是一个结构相关的含锌内肽酶家族,参与 ECM 和结缔组织蛋白的降解。在胸主动脉中,MMP-9 主要来源于中膜和外膜-中膜结合处的巨噬细胞和 B 淋巴细胞,而 MMP-2 主要由主动脉中膜的

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)产生^[20]。血管释放的 MMP-2 和 MMP-9 可以对 ECM 中结合的 LLC 进行蛋白水解性切割,使 TGF- β 游离激活进而发挥作用^[21]。

2 其他信号通路

2.1 MMP 信号通路

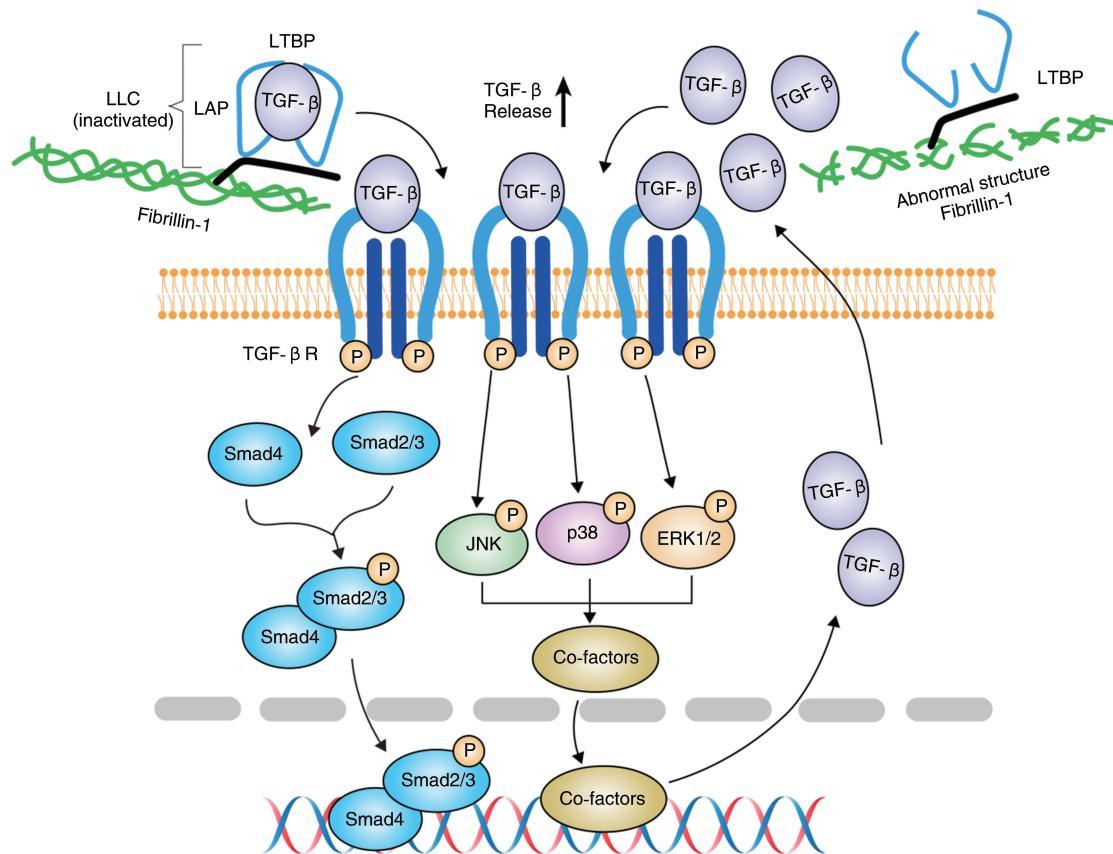
MMP-2 和 MMP-9 可分解 Fibrillin-1,激活 TGF- β ,并促进 MFS 胸主动脉瘤的形成。此外释放的 TGF- β 能够刺激 MMP 的表达,从而产生双向调节环(图 2)。许多研究表明,人或小鼠 MFS 模型升主动脉中的巨噬细胞和 T 细胞计数增加,且已有的研究表明促炎因子白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)通过影响 MMP 信号通路发挥作用^[22](图 2)。在一项研究中已发现 IL-6 参与到 MFS 胸主动脉瘤的发生发展中来,在 $Fbn1^{mgR/mgR}$ 小鼠的胸主动脉瘤晚期,IL-6 产生的增加显著导致主动脉 MMP-9 活性增加和 ECM 结构改变,即表明 IL-6/MMP-9 通路是导致升主动脉动脉瘤样扩张的通路之一。所以通过干扰 IL-6 作用通路来治疗 MFS 具有一定的前景^[22]。

2.2 NO 信号通路

一氧化氮(nitric oxide, NO)在心血管系统中起着重要作用,可以松弛平滑肌,促进血管舒张活性物质释放的同时,在促进内皮功能、心肌功能、神经元信号传导等方面也有一定的作用^[23]。一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)是 NO 合成的关键酶,一氧化氮合酶 2(nitric oxide synthase 2, NOS2)与黏膜 NO 的产生密切相关^[24]。依赖 NOS2 产生的 NO 诱导弹性蛋白断裂和 SMC 凋亡,促使 MFS 中的主动脉病变。过去已有研究表明与同窝对照小鼠相比,MFS 小鼠 NOS2 和 NO 生成水平显著升高,通过药理学抑制 NOS2,可以显著减少 MMP 介导的弹性纤维断裂并快速逆转年轻或年老 MFS 小鼠的主动脉扩张和中膜变形^[25](图 2)。最近的一项研究在 $Fbn1^{C1041G/+}$ 突变小鼠上进行实验表明,强抗氧化剂可以通过减弱 NO 的信号通路显著减少弹性蛋白断裂,防止胶原蛋白过度沉积和 SMC 凋亡^[26]。

2.3 Notch 信号通路

Notch 信号转导是一种细胞间信息交流方式,通过跨膜受体与临近细胞上表达的配体之间的相互作用来启动信号转导^[27]。在哺乳动物中有 Notch1、Notch2、Notch3 和 Notch4 这四种受体^[28]。Notch 信号是主动脉瓣发育和 VSMC 发育及分化的

图 1. MFS 中的 TGF- β 信号通路Figure 1. TGF- β signaling pathway in MFS

关键组成部分^[29]。在四种 Notch 受体亚型中, Notch1 ~3 位于 SMC 上,对发育、体内平衡和损伤反应至关重要。Pedroza 等^[30]的一项研究表明 Notch3 可能降低主动脉根部 SMC 收缩蛋白的表达,同时增强 MFS 主动脉根部 SMC 的细胞增殖、抵抗凋亡刺激和降低 MMP 活性(图 2)。这些变化表明 Notch3 在防止动脉瘤形成方面有保护作用。

2.4 ERK 信号通路

自 Cook 团队^[31]2017 年发现白细胞介素 11 (interleukin-11, IL-11) 是引发器官组织纤维化的关键诱导因素之后,科研人员相应展开了一系列关于 IL-11 与 MFS 的研究。在一项新的研究中已经证实,在 MFS 中,IL-11 在主动脉 VSMC 中上调,导致与 ERK 相关的胸主动脉扩张、炎症和纤维化^[32-33]。血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 和 TGF- β 最近都被证明依赖于 IL-11 刺激的 ERK 通路促进人 VSMC 的转分化、MMP-2 的分泌和胶原的产生^[34](图 2)。硝基油酸 (nitro-oleic acid, NO₂-OA) 是一种内源性信号调节剂,可作为口服化合物使用,并在不同的疾病模型中也显示出抑制 ERK1/2 激活。8 周大的 Fbn1^{C1041G/+} 小鼠通过皮下植入渗透微泵用 NO₂-OA

治疗 4 周,治疗后升主动脉进行性扩张和室壁硬化较对照组显著减轻,而这种情况是通过抑制 ERK 过度激活等作用机制实现的^[35]。也有研究表明雷帕霉素减弱 Fbn1^{C1039G/+} 胸主动脉瘤进展也是通过 miR-126-3p 抑制 ERK1/2 失活来实现的^[36]。

2.5 表观遗传学

表观遗传学研究范畴主要包含 DNA 甲基化、DNA 相关组蛋白和非编码 RNA 的修饰^[2]。近些年 MFS 的表观遗传学研究尚在起始阶段,但在许多心血管疾病中,很多表观遗传修饰已被证明会影响疾病的发展或进程^[37]。Arai 等^[38]发现 FBN1 CpG 岛甲基化与人诱导多能干细胞中 FBN1 mRNA 水平呈负相关,表明表观遗传调控可能影响 MFS 中 FBN1 的表达。Gomez 等^[39]使用染色质免疫沉淀分析,发现 H3K9/14 乙酰化和 H3K4 甲基化的增加以细胞特异性和转录起始位点特异性方式参与 MFS 胸主动脉瘤中 Smad2 的过表达。此外,miR-29b 是一个调节细胞凋亡及 ECM 合成与沉积的 miRNA。已有研究表明在早期动脉瘤发展期间,miR-29b 在 MFS 小鼠升主动脉中的表达增加,并且 Fbn1^{C1039G/+} 小鼠主动脉壁中增强的 TGF- β 信号可能有助于降低核

因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB), 从而升高 miR-29b 的表达水平。除此之外用 miR-29b 的反义寡聚核苷酸链抑制其功能防止 MFS 小鼠早期动脉瘤形

成^[40]。但 miR-29b 作为调控因子, 其下游靶点仍不清楚^[41]。

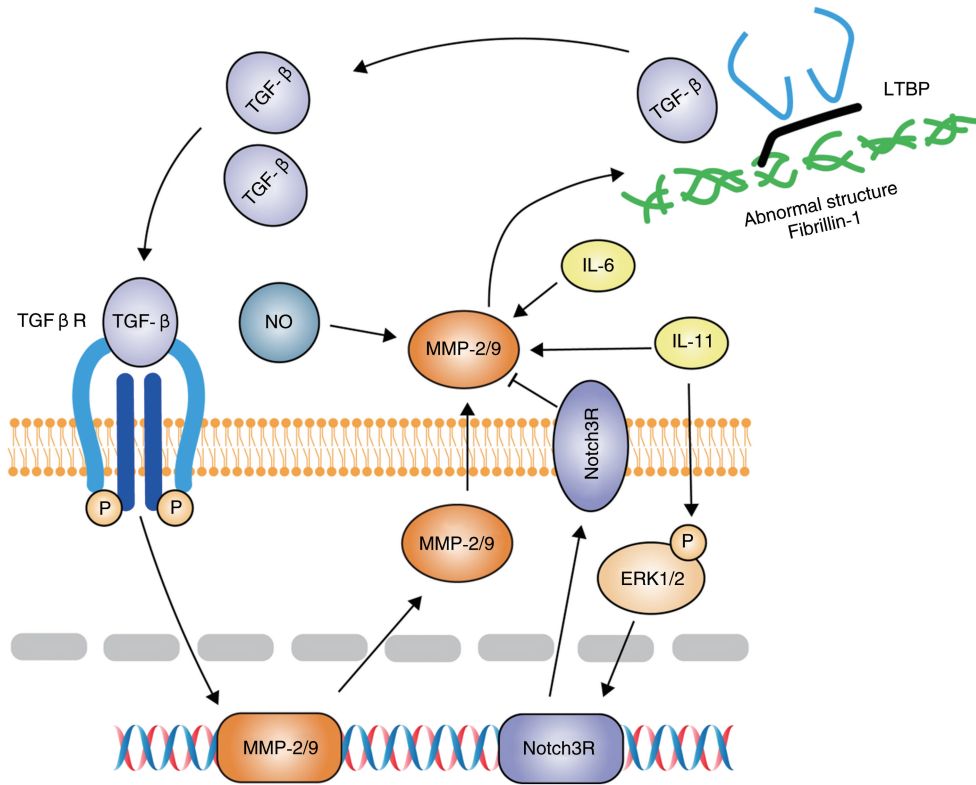


图 2. MFS 中的非 TGF-β 通路
Figure 2. Non-TGF-β signaling pathway in MFS

3 基因水平

MFS 中 90% 的病例是由 FBN1 基因突变引起的, FBN1 的突变几乎发生在整个基因上, 并且没有明显的聚集区域和周期性^[42]。迄今为止, 已在 FBN1 中鉴定出近 2 000 种罕见变异, 其中许多容易导致 MFS^[2,5]。并且也有研究表明 TGFβR1 和 TGFβR2 基因的突变也与 MFS 有关。TGFβR1 与 TGFβR2 基因编码 TGFβR1 和 TGFβR2 蛋白, TGFβR1 蛋白与 TGFβR2 蛋白形成复合物并与 TGF-β 结合, 介导蛋白质磷酸化, 调节细胞增殖、细胞周期进程和 ECM 形成^[2]。但值得注意的是 TGFβR1 和 TGFβR2 的突变不是 MFS 所特有的。一项研究表明, 在线虫模型中, 引起 MFS 或马凡样综合征的 TGFβR2 突变可能会破坏具有暴露表面结构域的 TGFβR2 结构, 改变亚细胞定位模式, 并间接改变 TGFβR1 的传导^[43]。除此以外, 有研究表明在 MFS 患者中 TGFβR2 突变与 FBN1 突变导致的患者, 他们的发病年龄及主动脉扩张发生率相似, 治疗效果

相似。因此, MFS 的严重程度不能仅归因于 TGFβR2 突变的存在^[44]。然而尽管可以在 MFS 患者中发现 TGFβR1 的突变, 但有研究表明 TGFβR1 * 6A 等位基因的存在与表型差异无关, 尽管不能排除是样本量较小的原因^[45]。

4 药物治疗

目前尚且没有治愈 MFS 的特效方法, 但是对症治疗可能延缓心血管疾病的进展, 药物治疗仍是 MFS 的研究热点^[46]。一些药物如血管紧张素 II 受体阻滞剂、β 受体阻滞剂、吡哆美辛、他汀类、多西环素、血管紧张素转换酶抑制剂、钙通道阻滞剂和四环素等已被用于 MFS 血管病变的治疗^[47] (图 3)。

目前关于 MFS 用血管紧张素 II 受体阻滞剂治疗的研究主要集中于氯沙坦。氯沙坦会靶向作用于血管紧张素 II 1 型受体 (angiotensin II type 1 receptor, AT1R) 减少 TGF-β 的生成, 并且在一项研究中通过 Fbn1^{C1039G/+} 小鼠模型表明, 氯沙坦可以通过

血管紧张素 II 2 型受体 (angiotensin II type 2 receptor, AT2R) 介导的 Ang II 信号通路抑制 ERK 途径的 TGF- β 信号通路, 使 ERK 激活显著降低, 而 ERK 途径的 TGF- β 信号通路是胸主动脉瘤形成的主要驱动因素^[48-49]。除此之外在 Fbn1^{C1039G/+} 小鼠模型中使用氯沙坦也可降低 MMP-2 和 MMP-9 的过度表达和激活^[50]。在临床治疗中应用氯沙坦治疗 MFS 可将动脉瘤生长速率降低至与抗高血压药物相同的程度, 且不会改变疾病的临床终点 (即主动脉夹层、择期主动脉手术、心血管死亡), 但氯沙坦与常规治疗相结合将产生协同效应的希望仍存在^[51]。研究表明, 与单独使用氯沙坦相比, 氯沙坦与 TGF- β 抗体联合使用的治疗效果更明显^[52]。

除了氯沙坦被研究较多外, 关于 MFS 用 β 受体阻滞剂治疗的研究也不少。 β 受体阻滞剂作为 MFS 患者的一线治疗药物, 用于主动脉根部扩张患者的标准治疗^[53]。根据多篇研究报道, β 受体阻滞剂主要由于其负性变时性和变力性作用, 可以降低主动脉壁的血流动力学应力, 从而降低主动脉根部扩张速度, 减少心血管并发症^[47]。除了上述研究较多的两种药, 目前很多团队也研究其他药物对 MFS 的作用。Guo 等^[54] 证明吲哚美辛可以抑制环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的活性, 使主动脉弹性蛋白变性和巨噬细胞浸润显著减少, 以及降低 MMP-2、MMP-9 和 MMP-12 的上调水平, 进而抑制 MFS 小鼠主动脉瘤的发生发展。在 Fbn1^{C1039G/+} 小鼠模型, 研究发现他汀类药物可以明显减弱主动脉根部扩张, 这可能是通过减少 VSMC 产生的过量 MMP 来起作用^[55]。其次, 在 Fbn1^{C1039G/+} 小鼠模型中, 全身性 miR-29b 抑制显著降低动脉瘤的长期发展。miR-29b 抑制可能是减少 MFS 患者动脉瘤形成的潜在治疗靶点^[56]。非特异性 MMP 抑制剂多西环素也被认为可以缓解 MFS 小鼠的胸主动脉瘤进展^[57]。也有研究通过 Fbn1^{C1039G/+} 小鼠模型证明了轻度运动对 MFS 相关动脉瘤患者主动脉壁结构完整性具有潜在有益作用, 这一发现对年轻 MFS 患者的医疗保健具有重要意义^[58]。

除了以上临床证据较多的药物以外, 血管紧张素转换酶抑制剂、钙通道拮抗剂、四环素类用于 MFS 胸主动脉病变患者的临床证据较为有限, 建议在进行大型前瞻性实验前进行进一步的评估。Deleeuw 等^[59] 指出, 基质催产素受体拮抗剂、丝裂原活化蛋白激酶级联抑制剂、 γ -氨基丁酸等也可能成为未来 MFS 的治疗药物, 为进一步的 MFS 药理机制打开了思路。

随着基因治疗的发展, 已有研究证明在已经建立的 MFS 小鼠模型中, 用特异诱骗寡脱氧核糖核酸 (decoy oligodeoxynucleotide, decoy ODN) 中和和激活蛋白 1 (activator protein-1, AP-1), 抑制 MMP 的表达, 可减少主动脉弹力纤维降解^[60]。Guido 等^[61] 也从材料入手, 发现脂质纳米颗粒相关的甲氨蝶呤制剂可通过抑制 TGF- β 信号通路等方式, 防止 MFS 小鼠主动脉瘤和夹层的发展, 因此甲氨蝶呤制剂可能是潜在治疗 MFS 患者的临床候选药物 (图 3)。

5 结语与展望

本文总结归纳了近年来在 MFS 胸主动脉病变的分子机制研究进展, 从 TGF- β 、MMP、NO、Notch、ERK 等相关信号通路、表观遗传学及基因水平等多方面深入论述了 MFS 的发病机制, 并对氯沙坦和多西环素等药物的治疗机制进行概述。然而, 综合不同的研究表明, TGF- β 信号通路在不同时期对主动脉有不同的作用。早期激活能促进主动脉壁的正常发育, 在晚期激活促进胸主动脉病变。因此。在这种现状之下进一步深入对 MFS 致病机制和用药机制的研究显得尤为重要。本文就现有研究做了归纳阐述, 期望为 MFS 的研究挖掘新的靶点, 进而达到早发现、优治疗的目的, 使 MFS 患者在提高生存年限同时, 提高生活质量。

[参考文献]

- [1] MARELLI S, MICAGLIO E, TAURINO J, et al. Marfan syndrome: enhanced diagnostic tools and follow-up management strategies [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(13): 2284.
- [2] DU Q, ZHANG D, ZHUANG Y, et al. The molecular genetics of Marfan syndrome [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(13): 2752-2766.
- [3] STENGL R, ÁGG B, PÓLOS M, et al. Potential predictors of severe cardiovascular involvement in Marfan syndrome: the emphasized role of genotype-phenotype correlations in improving risk stratification—a literature review [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 245.
- [4] PISCOPO A, WARNER T, NAGY J, et al. A novel de novo intragenic duplication in FBN1 associated with early-onset Marfan syndrome in a 16-month-old: a case report and review of the literature [J]. *Am J Med Genet A*, 2024, 194(2): 368-373.
- [5] MILEWICZ D M, BRAVERMAN A C, DE BACKER J, et al. Marfan syndrome [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 64.

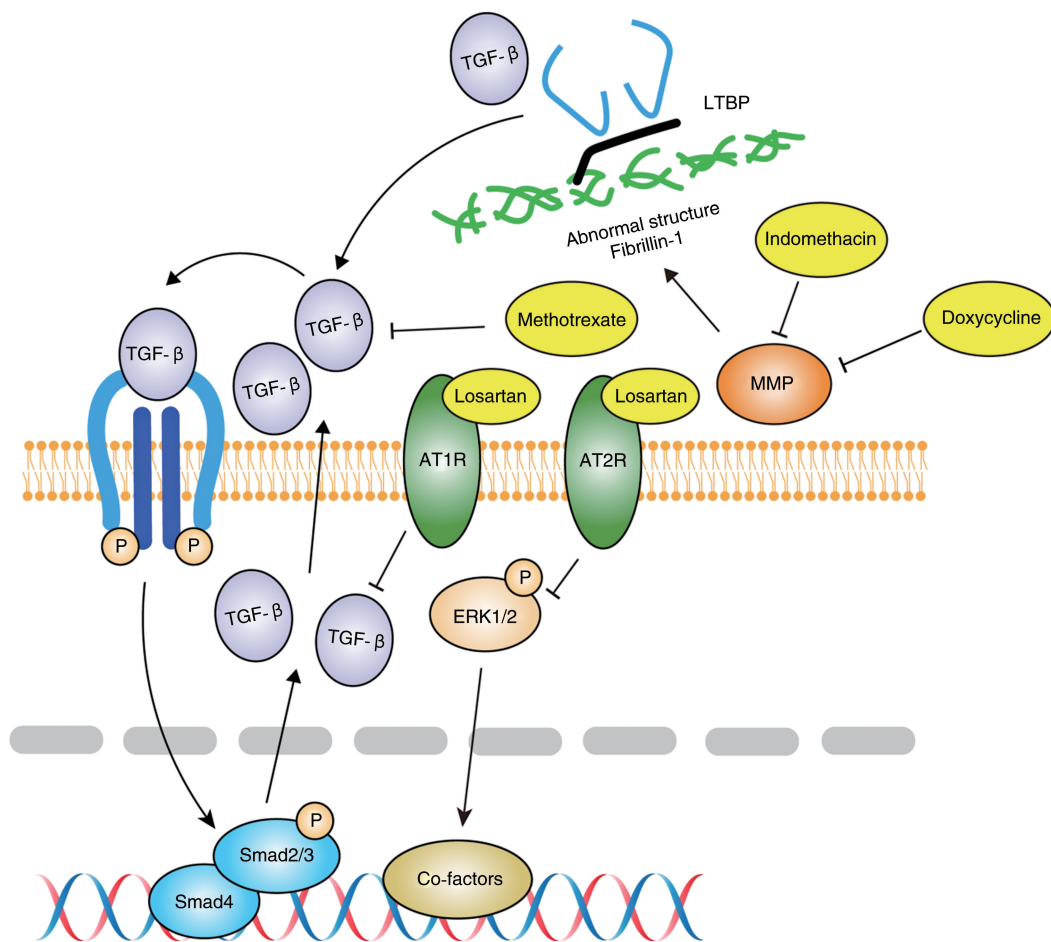


图 3. 治疗 MFS 的药物作用机制

Figure 3. Mechanism of action of drugs in the treatment of MFS

- [6] VANDER ARK A, CAO J, LI X. TGF- β receptors: in and beyond TGF- β signaling [J]. Cell Signal, 2018, 52: 112-120.
- [7] MORIKAWA M, DERYNCK R, MIYAZONO K. TGF- β and the TGF- β family: context-dependent roles in cell and tissue physiology [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(5): a021873.
- [8] MACFARLANE E G, HAUPT J, DIETZ H C, et al. TGF- β family signaling in connective tissue and skeletal diseases [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017, 9(11): a022269.
- [9] TAKEDA N, HARA H, FUJIWARA T, et al. TGF- β signaling-related genes and thoracic aortic aneurysms and dissections [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7): 2125.
- [10] 昌伟, 冯永健, 王友兰. 血清 TGF- β 1、sST2 水平与胸主动脉瘤病变长度和病变程度的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(1): 54-58.
CHANG W, FENG Y J, WANG Y L. Relationship between serum TGF- β 1, sST2 levels and lesion length and lesion degree of thoracic aortic aneurysm [J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(1): 54-58.
- [11] MENG X M, NIKOLIC-PATERSON D J, LAN H Y. TGF- β : the master regulator of fibrosis [J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(6): 325-338.
- [12] WEI H, HU J H, ANGELOV S N, et al. Aortopathy in a mouse model of Marfan syndrome is not mediated by altered transforming growth factor β signaling [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(1): e004968.
- [13] TELLIDES G. Further evidence supporting a protective role of transforming growth factor- β (TGF β) in aortic aneurysm and dissection [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(11): 1983-1986.
- [14] SACHAN N, PHOON C K L, ZILBERBERG L, et al. TGF β -2 haploinsufficiency causes early death in mice with Marfan syndrome [J]. Matrix Biol, 2023, 121: 41-55.
- [15] LUCAS M L, CARRARO C C, BELLÓ-KLEIN A, et al. Oxidative stress in aortas of patients with advanced occlusive and aneurysmal diseases [J]. Ann Vasc Surg, 2018, 52: 216-224.
- [16] DELANTY N, REILLY M, PRATICO D, et al. 8-Epi PGF2 alpha: specific analysis of an isoeicosanoid as an

- index of oxidant stress *in vivo*[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1996, 42(1): 15-19.
- [17] MARTINEZ-LEMUS L A, ZHAO G, GALIÑANES E L, et al. Inward remodeling of resistance arteries requires reactive oxygen species-dependent activation of matrix metalloproteinases [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(6): H2005-H2015.
- [18] CARTA L, SMALDONE S, ZILBERBERG L, et al. p38 MAPK is an early determinant of promiscuous Smad2/3 signaling in the aortas of fibrillin-1 (Fbn1)-null mice [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(9): 5630-5636.
- [19] WIPFF P J, HINZ B. Integrins and the activation of latent transforming growth factor beta1: an intimate relationship[J]. *Eur J Cell Biol*, 2008, 87(8/9): 601-615.
- [20] CROWTHER M, GOODALL S, JONES J L, et al. Increased matrix metalloproteinase 2 expression in vascular smooth muscle cells cultured from abdominal aortic aneurysms[J]. *J Vasc Surg*, 2000, 32(3): 575-583.
- [21] DINESH N E H, REINHARDT D P. Inflammation in thoracic aortic aneurysms[J]. *Herz*, 2019, 44(2): 138-146.
- [22] JU X, IJAZ T, SUN H, et al. IL-6 regulates extracellular matrix remodeling associated with aortic dilation in a fibrillin-1 hypomorphic mgR/mgR mouse model of severe Marfan syndrome[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(1): e000476.
- [23] ROY R, WILCOX J, WEBB A J, et al. Dysfunctional and dysregulated nitric oxide synthases in cardiovascular disease; mechanisms and therapeutic potential[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15200.
- [24] KANEGUCHI A, OZAWA J, MINAMIMOTO K, et al. Nitric oxide synthase inhibitor L-NG-nitroarginine methyl ester (L-NAME) attenuates remobilization-induced joint inflammation[J]. *Nitric Oxide*, 2020, 96: 13-19.
- [25] OLLER J, MÉNDEZ-BARBERO N, RUIZ E J, et al. Nitric oxide mediates aortic disease in mice deficient in the metalloprotease Adamts1 and in a mouse model of Marfan syndrome[J]. *Nat Med*, 2017, 23(2): 200-212.
- [26] KALYANARAMAN H, CASTEEL D E, CABRIALES J A, et al. The antioxidant/nitric oxide-Quenching agent cobinamide prevents aortic disease in a mouse model of Marfan syndrome[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2024, 9(1): 46-62.
- [27] D'ASSORO A B, LEON-FERRE R, BRAUNE E B, et al. Roles of Notch signaling in the tumor microenvironment [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6241.
- [28] ZHOU B, LIN W, LONG Y, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 95.
- [29] HARRISON O J, VISAN A C, MOORJANI N, et al. Defective Notch signaling drives increased vascular smooth muscle cell apoptosis and contractile differentiation in bicuspid aortic valve aortopathy: a review of the evidence and future directions[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2019, 29(2): 61-68.
- [30] PEDROZA A J, KOYANO T, TROJAN J, et al. Divergent effects of canonical and non-canonical TGF- β signalling on mixed contractile-synthetic smooth muscle cell phenotype in human Marfan syndrome aortic root aneurysms [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(3): 2369-2383.
- [31] SCHAFER S, VISWANATHAN S, WIDJAJA A A, et al. IL-11 is a crucial determinant of cardiovascular fibrosis [J]. *Nature*, 2017, 552(7683): 110-115.
- [32] SCHAFER S, VISWANATHAN S, WIDJAJA A A, et al. IL-11 is a crucial determinant of cardiovascular fibrosis [J]. *Nature*, 2017, 552(7683): 110-115.
- [33] LIM W W, DONG J, NG B, et al. Inhibition of IL11 signaling reduces aortic pathology in murine Marfan syndrome [J]. *Circ Res*, 2022, 130(5): 728-740.
- [34] LIM W W, CORDEN B, NG B, et al. Interleukin-11 is important for vascular smooth muscle phenotypic switching and aortic inflammation, fibrosis and remodeling in mouse models[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17853.
- [35] NETTERSHEIM F S, LEMTIES J, BRAUMANN S, et al. Nitro-oleic acid reduces thoracic aortic aneurysm progression in a mouse model of Marfan syndrome[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(9): 2211-2225.
- [36] LIU M, LI L, ZHU J, et al. Rapamycin attenuates a murine model of thoracic aortic aneurysm by downregulating the miR-126-3p mediated activation of MAPK/ERK signalling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(3): 498-504.
- [37] BOILEAU A, LINDSAY M E, MICHEL J B, et al. Epigenetics in ascending thoracic aortic aneurysm and dissection[J]. *Aorta (Stamford)*, 2018, 6(1): 1-12.
- [38] ARAI Y, UMEYAMA K, OKAZAKI N, et al. DNA methylation ambiguity in the fibrillin-1 (FBN1) CpG island shore possibly involved in Marfan syndrome[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5287.
- [39] GOMEZ D, COYET A, OLLIVIER V, et al. Epigenetic control of vascular smooth muscle cells in Marfan and non-Marfan thoracic aortic aneurysms [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(2): 446-456.
- [40] MERK D R, CHIN J T, DAKE B A, et al. miR-29b participates in early aneurysm development in Marfan syndrome [J]. *Circ Res*, 2012, 110(2): 312-324.
- [41] 张峻, 丁巍, 王建勋. 非编码 RNA 在主动脉夹层中的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(2): 171-179.
- ZHANG J, DING W, WANG J X. Research progress of

- non-coding RNA in aortic dissection[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(2): 171-179.
- [42] COELHO S G, ALMEIDA A G. Marfan syndrome revisited: from genetics to the clinic[J]. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*, 2020, 39(4): 215-226.
- [43] LIN J, VORA M, KANE N S, et al. Human Marfan and Marfan-like syndrome associated mutations lead to altered trafficking of the type II TGF β receptor in *Caenorhabditis elegans*[J]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0216628.
- [44] ATTIAS D, STHENEUR C, ROY C, et al. Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with TGFBR2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders [J]. *Circulation*, 2009, 120 (25): 2541-2549.
- [45] SOMERS A E, HINTON R B, PILIPENKO V, et al. Analysis of TGFBR1 * 6A variant in individuals evaluated for Marfan syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170 (7): 1786-1790.
- [46] SALIK I, RAWLA P. Marfan syndrome[M/OL]. *Treasure Island: Stat Pearls Publishing*, 2024: NBK537339. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30726024/>.
- [47] CHIU H H. An update of medical care in Marfan syndrome [J]. *Tzu Chi Med J*, 2021, 34(1): 44-48.
- [48] HOLM T M, HABASHI J P, DOYLE J J, et al. Non-canonical TGF β signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice[J]. *Science*, 2011, 332(6027): 358-361.
- [49] RAMIREZ F, CAESCU C, WONDIMU E, et al. Marfan syndrome: a connective tissue disease at the crossroads of mechanotransduction, TGF β signaling and cell stemness [J]. *Matrix Biol*, 2018, 71/72: 82-89.
- [50] YANG H H, KIM J M, CHUM E, et al. Long-term effects of losartan on structure and function of the thoracic aorta in a mouse model of Marfan syndrome[J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 158(6): 1503-1512.
- [51] GROENINK M, DEN HARTOG A W, FRANKEN R, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(45): 3491-3500.
- [52] COOK J R, CLAYTON N P, CARTA L, et al. Dimorphic effects of transforming growth factor-beta signaling during aortic aneurysm progression in mice suggest a combinatorial therapy for Marfan syndrome[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(4): 911-917.
- [53] ZEIGLER S M, SLOAN B, JONES J A. Pathophysiology and pathogenesis of Marfan syndrome[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1348: 185-206.
- [54] GUO G, OTT C E, GRÜNHAGEN J, et al. Indomethacin prevents the progression of thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome mice[J]. *Aorta (Stamford)*, 2013, 1 (1): 5-12.
- [55] MCLOUGHLIN D, MCGUINNESS J, BYRNE J, et al. Pravastatin reduces Marfan aortic dilation[J]. *Circulation*, 2011, 124(11 Suppl): S168-S173.
- [56] OKAMURA H, EMRICH F, TROJAN J, et al. Long-term miR-29b suppression reduces aneurysm formation in a Marfan mouse model[J]. *Physiol Rep*, 2017, 5(8): e13257.
- [57] CHUNG A W, YANG H H, RADOMSKI M W, et al. Long-term doxycycline is more effective than atenolol to prevent thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome through the inhibition of matrix metalloproteinase-2 and-9 [J]. *Circ Res*, 2008, 102(8): e73-e85.
- [58] GIBSON C, NIELSEN C, ALEX R, et al. Mild aerobic exercise blocks elastin fiber fragmentation and aortic dilatation in a mouse model of Marfan syndrome associated aortic aneurysm[J]. *J Appl Physiol*, 2017, 123 (1): 147-160.
- [59] DELEEUW V, DE CLERCQ A, DE BACKER J, et al. An overview of investigational and experimental drug treatment strategies for Marfan syndrome[J]. *J Exp Pharmacol*, 2021, 13: 755-779.
- [60] KALLENBACH K, REMES A, MÜLLER O J, et al. Translational medicine: towards gene therapy of Marfan syndrome[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(14): 3934.
- [61] GUIDO M C, LOPES N M, ALBUQUERQUE C I, et al. Treatment with methotrexate associated with lipid core nanoparticles prevents aortic dilation in a murine model of Marfan syndrome [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 893774.

(此文编辑 许雪梅)