

本文引用: 樊杨开, 张凯璇, 王媛. 代谢重编程在主动脉夹层中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(7): 553-562.  
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.07.001.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-07-0553-10

· 主动脉瘤与主动脉夹层防治专栏 ·

## 代谢重编程在主动脉夹层中的研究进展

樊杨开<sup>1,2</sup>, 张凯璇<sup>1,2</sup>, 王媛<sup>1,2</sup>

1. 首都医科大学附属北京安贞医院心血管基础与转化医学研究中心 心血管重塑相关疾病教育部重点实验室 心血管重大疾病防治协同创新中心, 2. 北京心肺血管疾病研究所, 北京市 100029

[专家简介] 王媛, 研究员, 首都医科大学教授, 心血管重塑相关疾病教育部重点实验室副主任, 兼任中国微循环学会心血管代谢与微循环专业委员会副主任委员、中国病理生理学会血管专业委员会委员、中国医药教育协会健康管理专业委员会常务委员、心血管代谢联盟专家委员会委员、创新技术与评估专业委员会委员、*Cardiovascular Innovation and Application* 编委等。主要从事心血管代谢稳态调控机制及转化研究。以第一/通信作者(含共同)在 *Circulation*、*Cell Metab* 和 *Sci Transl Med* 等杂志发表 SCI 论文 43 篇。已授权国际专利 5 项、国家专利 20 项, 2 项已完成转化并进入临床应用。目前承担多项国家自然科学基金和国家重点研发计划等项目。研究成果被国际同行专评 14 次, 成功入选国际高被引作者名单, 科技创新成果收录于世界知名医学百科全书《Ferri 临床诊疗指南》、哈佛医学院主编的急诊医学权威教科书《Rosen 急救医学》等 9 部英文专著及 4 部专家共识。



[摘要] 主动脉夹层(AD)是一种危及生命的急性血管疾病, 其发病机制复杂且尚未完全明了。近年来, 代谢重编程在 AD 的发生和发展中逐渐显现出重要作用。本文综述了氨基酸代谢、糖代谢和脂代谢等主要代谢途径在 AD 中的异常变化及其对血管细胞功能的影响。代谢重编程通过调控内皮细胞(EC)和血管平滑肌细胞(VSMC)的功能, 促进血管壁结构的破坏和炎症反应的加剧, 进而推动 AD 的发展。此外, 本文还总结了代谢相关分子在 AD 早期诊断和治疗中的潜在应用, 强调了代谢调控作为 AD 防治新策略的重要性。最后, 提出了代谢重编程在 AD 研究中的未来方向, 包括深入机制研究、开发新型生物标志物以及优化临床干预策略, 以期为 AD 的预防和治疗提供新的思路和方法。

[关键词] 主动脉夹层; 代谢重编程; 代谢分子; 生物标志物

[中图分类号] R363; R5

[文献标识码] A

### Research progress on metabolic reprogramming in aortic dissection

FAN Yangkai<sup>1,2</sup>, ZHANG Kaixuan<sup>1,2</sup>, WANG Yuan<sup>1,2</sup>

1. Cardiovascular Basic and Translational Medicine Research Center, Beijing Anzen Hospital, Capital Medical University & Key Laboratory of Remodeling-related Cardiovascular Diseases, Ministry of Education & Beijing Collaborative Innovation Centre for Cardiovascular Disorders; 2. Beijing Institute of Heart, Lung and Blood Vessel Disease, Beijing 100029, China

[ABSTRACT] Aortic dissection (AD) is a life-threatening acute vascular disease with a complex and not yet fully understood pathogenesis. In recent years, metabolic reprogramming has gradually emerged as a significant factor in the occurrence and development of AD. This review summarizes the abnormal alterations in major metabolic pathways, including amino acid metabolism, glucose metabolism, and lipid metabolism, and their impact on vascular cell functions in AD. Metabolic reprogramming contributes to the progression of AD by regulating the functions of endothelial cells (EC) and vascular smooth muscle cells (VSMC), thereby promoting the destruction of the vascular wall structure and exacerbating inflammatory responses. Additionally, this paper summarizes the potential applications of metabolism-related molecules in the early diagnosis and treatment of AD, emphasizing the importance of metabolic regulation as a novel strategy for

[收稿日期] 2024-10-25

[修回日期] 2024-12-23

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82270499)

[作者简介] 樊杨开, 博士, 研究方向为主动脉夹层的血管损伤与代谢稳态, E-mail: fan@mail.ccmu.edu.cn。通信作者王媛, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病的发病机制及防治策略, E-mail: wangyuan980510@163.com。

AD prevention and management. Finally, future research directions in the study of metabolic reprogramming in AD are proposed, including in-depth mechanistic studies, the development of novel biomarkers, and the optimization of clinical intervention strategies, aiming to provide new insights and methods for the prevention and treatment of AD.

[KEY WORDS] aortic dissection; metabolic reprogramming; metabolic molecule; biomarker

主动脉夹层(aortic dissection, AD)主要表现为胸部或背部的撕裂样或刀割样疼痛以及主动脉瓣关闭不全、急性心力衰竭、心肌梗死为主的心脏并发症等,其主要病理生理改变为动脉内膜遭受血流冲击后表面破口,导致内膜与中膜分开,形成除真主动脉管腔之外的假腔<sup>[1]</sup>。AD的发病机制目前尚不完全清楚,可能是由于血管内皮间充质转化、中膜平滑肌细胞表型转换、中膜弹性纤维断裂、血管外膜细胞外基质(extracellular matrix, ECM)退化及血管炎症等因素。随着分子生物学和代谢组学技术的飞速发展,代谢重编程在AD中的作用逐渐受到关注。代谢重编程是指细胞在应对不同环境压力时,通过改变其代谢模式以满足能量和物质需求的过程<sup>[2]</sup>。AD引发的血管和脏器损伤促使代谢稳态失衡,代谢相关活性物质可进一步激活炎症和氧化应激反应,促进病理性心血管重构,加速AD恶化。本文将针对关键代谢特征分子在AD疾病发生发展中的作用及调控机制作一综述,以期为预测AD风险提供潜在的生物标志物,并发掘新的治疗干预方式。

## 1 主动脉夹层的病理生理机制

AD是指主动脉腔内的血液从主动脉内膜撕裂处进入主动脉中膜,导致中膜分离并沿主动脉长轴方向扩展,形成真假两腔分离的状态。其病理基础主要包括遗传因素、主动脉壁结构异常、血管炎症<sup>[3]</sup>、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)表型转换以及ECM降解等。

### 1.1 血管炎症

VSMC凋亡和ECM破坏伴随着T淋巴细胞、巨噬细胞、肥大细胞和中性粒细胞的浸润,主动脉壁的细胞因子和趋化因子,如肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、γ干扰素、白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)、IL-2、IL-6和IL-8,在AD中表达上调<sup>[4]</sup>。炎症细胞和常驻细胞有助于病理反馈回路,进一步增强炎症。促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)通过促进内皮细胞(endothelial cell, EC)增殖和迁移以及基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)生成来刺激新生血管形成。

EPO作为直接的血管生成因子,直接与EC相互作用,在体外和体内触发血管生成和血管重塑。琥珀酸盐在炎症巨噬细胞中蓄积,并可释放到细胞外环境,进一步加速血管损伤的进展<sup>[5]</sup>。为了确定琥珀酸对AD的贡献及其临床相关性,Cui等<sup>[5]</sup>研究表明,血浆琥珀酸受巨噬细胞中p38 α-环磷腺苷反应元件结合蛋白(cAMP-response element-binding protein, CREB)/α-酮戊二酸脱氢酶(oxoglutarate dehydrogenase, OGDH)轴的调节。血浆琥珀酸浓度可区分AD患者与急性心肌梗死、肺栓塞患者及健康对照。血管炎症作为AD发病机制中的一个关键环节,不仅直接影响血管壁结构,还通过多种途径导致EC功能障碍,进而加剧疾病的进展。

### 1.2 内皮细胞功能障碍

EC在维持血管稳态中发挥着关键作用,其功能障碍是AD发病的重要环节。EC通过调节血管张力、血液流变学、炎症反应及血管修复等多种机制,维持主动脉壁的结构完整性和功能。一旦EC受损或功能异常,将导致血管壁的结构和功能紊乱,从而促进AD的发生。EC功能障碍是AD形成的前驱事件之一,其损伤可由高血压、动脉粥样硬化、氧化应激及炎症因子等多种因素引发。受损的EC丧失了完整的屏障功能,使得血管壁的通透性增加,炎症细胞更易浸润主动脉壁。此外,EC功能障碍还会导致一氧化氮(nitric oxide, NO)合成减少,失去对VSMC舒张的调控,进一步加剧血管壁的压力和应力,增加主动脉撕裂的风险。受损的EC会表达更多的黏附分子[如血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)],促进炎症细胞的黏附和迁移。此外,EC还会分泌多种炎症因子和趋化因子,进一步吸引和激活炎症细胞,形成恶性循环,持续损伤主动脉壁结构,推动AD的发展。EC通过分泌MMP和其他基质降解酶,参与ECM的重塑。在AD中,EC的异常激活和MMP的过度表达导致ECM过度降解,削弱了主动脉壁的结构强度,增加主动脉撕裂的风险。EC功能障碍的持续存在,不仅直接削弱血管壁的结构,还通过影响VSMC的表型转换,进一步促进AD的发生和发展。

### 1.3 VSMC 表型转换

VSMC 具有显著的可塑性，并且可以响应内源性或外源性刺激，从静止、收缩型向增殖、合成型转换。在收缩表型中，VSMC 高表达钙调蛋白 1 (calponin 1, CNN1)、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 (alpha-smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) 和平滑肌肌球蛋白重链 11 (smooth muscle myosin heavy chain 11, MYH11)，这些蛋白是 VSMC 维持收缩功能的关键标志物<sup>[6]</sup>。然而，在 AD 的病理环境下，VSMC 会失去这些收缩标志物，转而表达合成表型相关的蛋白，如胶原蛋白和 MMP，促进 ECM 的重塑和炎症反应的增强。这种表型转换不仅削弱了主动脉壁的机械强度，还通过分泌 MMP 导致 ECM 的降解，加剧主动脉壁的脆弱性，增加主动脉撕裂的风险。通过调控 VSMC 表型转换，在 AD 形成过程中，鉴定出几个新型关键调节因子，如 X 盒结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP1) 和叉头盒蛋白 O3 (forkhead box protein O3, FoxO3)。未剪接 XBP1 (unspliced XBP1, XBP1u) 是细胞对内质网应激反应的重要组成部分。Zhao 等<sup>[7]</sup> 揭示了 XBP1u/叉头盒蛋白 O4 (forkhead box protein O4, FoxO4)/心肌素信号轴在维持 VSMC 收缩表型方面的关键作用。FoxO3a 是 VSMC 稳态的主要抑制因子。FoxO3a 诱导的 MMP 激活揭示了血管疾病中 VSMC 凋亡与基质分解之间的直接机制性关联。除收缩、合成表型之间的广泛转换外，VSMC 转化为其他细胞类型对于维持血管稳态也至关重要。炎症型 VSMC 在 AD 中扮演着重要角色。受到炎症因子 (如 TNF- $\alpha$ 、IL-6) 的刺激，VSMC 会转变为炎症型表型，表达促炎细胞因子和黏附分子，进一步招募炎症细胞至主动脉壁，形成恶性循环，加剧血管壁的炎症反应和结构破坏。此外，炎症型 VSMC 还会促进纤维化过程，通过分泌转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 等因子，进一步影响 ECM 的合成和降解<sup>[8]</sup>。VSMC 还可以转变为骨样表型，表达骨相关标志物如骨钙素 (osteocalcin) 和骨桥蛋白 (osteopontin, OPN)。这种表型转换与主动脉壁的钙化密切相关，钙化不仅增加了血管壁的僵硬度，还促进了血管壁的结构脆弱性，进而增加 AD 发生的风险<sup>[9]</sup>；近年来研究发现，VSMC 在特定刺激下可转化为巨噬细胞样表型，表达巨噬细胞标志物如 CD68 和 CD11b。这些巨噬细胞样 VSMC 具有吞噬功能，能够清除 ECM 碎片和凋亡细胞，但同时也会分泌大量的 MMP 和促炎细胞因子，进一步加剧主动脉壁的炎症和降解过程。VSMC 表型转换不仅改变了平滑肌细胞的功能特性，还通过影响

ECM 的降解，进一步削弱了主动脉壁的结构完整性。

### 1.4 细胞外基质降解

ECM 的完整性对于维持主动脉稳态至关重要，其成分的异常生成和降解会直接导致主动脉结构受损和功能障碍。多种因素参与了 ECM 的降解过程，主要包括 MMP 与其抑制剂组织金属蛋白酶抑制物 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP) 之间的失衡。MMP 是一类能够降解多种蛋白质的酶类，通常以无活性的前体形式分泌，后被激活参与 ECM 的降解。在 AD 患者中，MMP 的表达显著增加，特别是 MMP-2 和 MMP-9，它们能够降解 ECM 中的弹性纤维和胶原纤维，导致主动脉壁的强度和稳定性下降<sup>[10]</sup>。TIMP 是 MMP 的特异性抑制剂，正常情况下二者保持平衡，共同调节 ECM 的降解和重塑。然而，在 AD 患者中，这种平衡被打破，MMP 的活性显著增强，而 TIMP 的抑制作用减弱，导致 ECM 过度降解。除了 MMP/TIMP 系统的失衡外，其他多种机制也参与了 AD 的发病过程。例如，巨噬细胞在 AD 的发生发展中起着重要作用。巨噬细胞通过介导血管炎症反应和 ECM 重塑，促进主动脉瘤和夹层的形成。此外，近年来的研究还发现，乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase A, LDHA) 在 AD 中也发挥着重要作用。LDHA 的过表达能够引起平滑肌细胞糖酵解的增强，并通过 LDHA/乳酸/N-Myc 下游调节基因 3 (N-Myc downstream regulated gene 3, NDRG3)/细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)/MMP-2/9 途径促进 MMP 的表达，加剧 ECM 的降解，从而参与 AD 的发生发展<sup>[11]</sup>。ECM 的降解进一步削弱了主动脉壁的结构强度，同时也为炎症细胞和其他病理因素的侵入创造了条件，加速了 AD 的进展。

### 1.5 其他机制

除了上述主要机制外，AD 的发病机制还涉及遗传因素、血流动力学异常、血管壁结构异常、内皮-间充质转化以及脂代谢与炎症反应的相互作用等多个方面。低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 在氧化应激条件下被氧化生成氧化型 LDL (oxidized-LDL, ox-LDL)。ox-LDL 能够通过与细胞表面的 ox-LDL 受体如血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 结合，激活核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路，诱导炎症因子的表达和释放。这些炎症因子如 IL-6、TNF- $\alpha$  进一步促进炎症细胞的浸润和激活，加剧血管壁的炎症反应和

ECM 的降解<sup>[12]</sup>。相较于 LDL, 高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 具有抗炎和抗氧化的功能。它通过促进胆固醇的逆向转运, 有效减少血管内的胆固醇积累。同时, HDL 中的抗氧化成分能够抗氧化应激, 从而抑制 ox-LDL 的生成。此外, HDL 还能通过抑制 NF-κB 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路, 减少炎症因子的表达, 减轻血管炎症反应。同时, 饱和脂肪酸和某些不饱和脂肪酸, 能够通过激活 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 如 TLR4, 激活下游的 NF-κB 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路, 促进炎症反应<sup>[13]</sup>。

## 2 代谢重编程与主动脉夹层

AD 引发的血管损伤促使代谢稳态失衡, 代谢模式发生系统性的调整和转变, 代谢相关活性物质可进一步激活炎症和氧化应激反应, 促进病理性心血管重构, 加速 AD 恶化。越来越多的研究通过将 AD 与氨基酸代谢、糖代谢及脂代谢等多个代谢途径的紊乱联系起来, 进一步佐证了代谢重编程在 AD 发生与发展中的重要作用(图 1)。这些代谢紊乱通过影响多种主动脉细胞功能参与 AD 的病理生理过程。



图 1. 主动脉夹层代谢重编程的主要机制和相关代谢物

Figure 1. Main mechanisms and related metabolites of metabolic reprogramming in aortic dissection

### 2.1 氨基酸代谢重编程

氨基酸不仅是蛋白质合成的基本单位, 还在细胞信号传导、能量代谢和抗氧化防御等多种生物学过程中发挥重要作用。在 AD 的病理生理过程中, 氨基酸代谢的异常重编程显著影响了血管细胞的功能, 促进了疾病的发生和发展。以下将详细探讨几种关键氨基酸在 AD 中的作用机制。

**2.1.1 同型半胱氨酸代谢** 同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 通过诱导硝基酪氨酸和降低 NO 浓度来促进血管内皮细胞的氧化应激和炎症。已有研究表明, 马方综合征和 AD 患者的 Hcy 浓度升高, 并促进弹性蛋白酶降解<sup>[14]</sup>。Hcy 通过增强 EC 中 NADPH 氧化酶的表达, 增加活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生成, 从而诱导 EC 氧化应激和炎症反应<sup>[15]</sup>。过量的 ROS 不仅破坏细胞膜结构, 还激活炎症信号通路, 加剧血管壁的炎症状态<sup>[16]</sup>。同

时, Hcy 通过减少 NO 的合成, 抑制内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的活性, 导致 VSMC 舒张功能失衡, 增加血管壁的压力与应力, 从而提升主动脉壁撕裂的风险<sup>[17]</sup>。除了影响 EC 的氧化应激, Hcy 还参与血小板活化过程, Hcy 水平升高可促进 EC 血栓素的合成和释放, 诱导血小板活化<sup>[18]</sup>。反过来, 激活的血小板驱动内皮功能障碍和更多的黏附分子表达, 诱导血栓形成<sup>[19]</sup>。过量的 Hcy 通过多种途径加速血管内皮的损伤, 调节 Hcy 代谢或许是一条抑制 AD 发生与发展的有效途径。与此同时, 围手术期患者的血小板与单核巨噬细胞的交互作用也在 AD 的发生发展中起到了关键作用。血小板的聚集体所分泌的 MMP-9 能够恢复并激活 AD 患者单核细胞的功能, 进而发挥保护作用<sup>[20]</sup>。

**2.1.2 色氨酸代谢** 色氨酸 (tryptophan, Trp) 是

人体必需氨基酸之一,犬尿氨酸途径是其重要的分解途径,该途径可被多种炎症细胞因子通过上调吲哚胺-2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase,IDO)活性而激活。Wang 等<sup>[21]</sup>的研究显示,3-羟基犬尿氨酸(3-hydroxykynurenine,3-HK)的蓄积会激活NADPH氧化酶介导的ROS生成,进而加速EC凋亡和内皮功能障碍。此外,3-HK代谢产生的黄原酸会减弱NO合成所必需的酶促辅因子四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin,BH4)的生物合成。BH4的生物利用度降低会导致eNOS解偶联,从而增加超氧化物的生成并进一步加剧内皮功能损伤,加速AD进展。在犬尿氨酸酶(kynureninase,Kynu)的催化作用下,3-羟基邻氨基苯甲酸(3-hydroxyanthranilic acid,3-HAA)通过抑制单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)的分泌及VCAM-1的表达,对EC发挥抗炎和保护效应<sup>[22]</sup>。外源性3-HAA可以显著抑制动脉粥样硬化和血管炎症的进展,并减轻ox-LDL所致的EC损伤。由于Kynu直接调控3-HAA的生成<sup>[23]</sup>,进而影响内皮炎症及细胞凋亡过程,因此检测与调节Kynu活性对AD的治疗显得尤为重要。3-HAA通过犬尿氨酸通路激活,促使VSMC中的MMP-2激活,参与腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm,AAA)的形成,因此,3-HAA在AAA的诊断中具有重要作用<sup>[24]</sup>。除了通过犬尿氨酸途径促进内皮损伤外,色氨酸还可介导5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine,5-HT)/褪黑激素途径来维持内皮稳态。具体而言,色氨酸经5-HT/褪黑激素途径可生成5-甲氧基色氨酸(5-methoxytryptophan,5-MTP)和5-HT(又称为血清素)。其中,5-MTP能通过抑制p38 MAPK途径的活化来维持EC黏附连接的稳定性<sup>[25]</sup>。5-HT也具有类似的生物学活性,它可通过稳定EC的细胞间黏附连接来抑制细胞的高通透性<sup>[26]</sup>。此外,由5-HT代谢产生的褪黑激素已被证实,能够通过提升沉默信息调节因子1(silent information regulator 1,SIRT1)的表达,减少氧化应激诱导的内皮损伤。因此,色氨酸通过这两条不同的代谢途径对EC功能进行调控,参与AD的发生与发展过程。

### 2.1.3 谷氨酰胺和谷氨酸代谢

谷氨酰胺(glutamine,Gln)及其脱酰胺衍生物谷氨酸(glutamic acid,Glu)均为非必需氨基酸。谷氨酸是细胞内最丰富的游离氨基酸之一,为EC的生长和增殖提供能量,通过合成谷胱甘肽保护EC免受氧化应激损

伤<sup>[27]</sup>。此外,外源性谷氨酸的补充也通过提供给eNOS的底物(L-精氨酸),维持氧化还原和氮平衡,并恢复内皮屏障功能,从而减缓AD的发展<sup>[28]</sup>。

在EC中检测到谷氨酰胺酶的存在,该酶能将Gln水解为谷氨酸和氨气(ammonia,NH<sub>3</sub>)。NH<sub>3</sub>可以降解血红素,减少NO消耗和血小板活化,并抑制EC凋亡。由谷氨酸合成的甘氨酸(glycine,Gly)也能防止AD。适量补充甘氨酸可防止AD的进展,这可能与其对EC功能的潜在保护机制有关:(1)通过抑制内质网应激减少EC凋亡并诱导抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤/白血病2(B cell lymphoma/leukemia-2,Bcl-2)的表达<sup>[29]</sup>;(2)通过抑制NF-κB信号减少炎症因子表达<sup>[30]</sup>;(3)通过谷胱甘肽依赖性机制增加NO的生物利用度<sup>[31]</sup>。这些研究表明,谷氨酸、Gln及其衍生物通过维持EC的正常功能来延缓AD进展。

## 2.2 糖代谢重编程

糖代谢对AD炎症的影响错综复杂。高血糖在AD形成中的作用仍有争议。一些研究表明高血糖对AD有抑制作用,而另一些研究则提示高血糖引起的代谢改变会导致血管炎症的发生<sup>[32-33]</sup>。不仅如此,糖代谢的改变也会显著影响炎症细胞的数量。在AD模型中,高血糖状态减少了巨噬细胞在主动脉壁的浸润。而胰岛素降血糖治疗后,主动脉壁的巨噬细胞浸润和MMP的生成增加。葡萄糖代谢改变引起的血糖波动,进一步促进了单核细胞黏附和血管炎症,这表明糖代谢通过一个复杂的信号网络调节炎症反应,稳定的葡萄糖代谢对维持血管微环境的稳态至关重要。

糖代谢通过影响主动脉不同细胞的功能参与AD进展。当EC受到异常剪切应力的激活时,糖酵解代谢被激活,导致内皮功能的完整性受损。血流紊乱进一步激活能量传感器蛋白激酶AMP激活的催化亚基α1(protein kinase AMP-activated catalytic subunit alpha 1,PRKAA1)和腺苷酸活化蛋白激酶α1(AMP-activated protein kinase alpha 1,AMPKα1)的表达,促进糖酵解。PRKAA1基因敲低能够消除适应性糖酵解,增加内皮通透性<sup>[34]</sup>。过度糖酵解诱导EC过度增殖,增加血管内皮通透性,损害内皮屏障功能。因此,维持糖酵解的平衡对保持EC的正常生理功能及抑制AD的形成具有重要意义。

糖酵解上调诱导平滑肌细胞从收缩表型转变为分泌表型。进一步的机制研究发现,糖酵解的中

间产物乳酸促进平滑肌细胞的表型转换。在富含乳酸的微环境中,平滑肌细胞呈现出更多的合成表型并产生更多的 ECM<sup>[35]</sup>。LDHA 在糖酵解过程中催化乳酸的生成,抑制 LDHA 可以抑制平滑肌细胞的表型转换和 ECM 的产生,从而防止 AD 进展。此外,大多数研究支持高血糖促进平滑肌细胞增殖,影响其功能,进而诱发 AD 的发生。然而,流行病学研究显示,高血糖与 AD 发病率呈负相关,这可能与 Kruppel 样因子 4(Kruppel-like factor 4, KLF4)有关。KLF4 调节平滑肌细胞的表型转换,选择性缺失 KLF4 可显著改善 AD 的发生率和严重程度<sup>[36]</sup>。在高血糖患者中,KLF4 的表达受到表达上调的 miR-143/145 的抑制。此外,KLF4 表达降低能够减少平滑肌细胞来源的巨噬细胞数量及促炎症反应相关基因的表达<sup>[37]</sup>。这些研究均表明,平滑肌细胞的糖代谢表型转换机制错综复杂,需进一步研究以阐明其与平滑肌细胞功能以及参与 AD 的潜在机制。

糖酵解还通过影响巨噬细胞的极化功能参与 AD 的发展。研究表明,抑制葡萄糖转运蛋白 1(glucose transporter 1, GLUT1),进而抑制葡萄糖摄取和糖酵解代谢,可以有效抑制巨噬细胞 M1 极化。此外,晚期糖基化终产物(advanced glycation end product, AGE)亦能促进巨噬细胞 M1 极化,并且随着 AGE 浓度的增加,炎症细胞因子如 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的分泌也随之增加<sup>[38]</sup>,提示糖酵解异常可能通过介导巨噬细胞极化和炎症反应参与 AD 的病理过程。

### 2.3 脂代谢重编程

脂代谢因其在血管疾病中的炎症调节作用而备受关注。临床研究表明,AD 患者血清中存在脂代谢紊乱,如总胆固醇和 LDL 异常升高。LDL 可被氧化成 ox-LDL,从而诱导 EC 凋亡和坏死<sup>[39]</sup>。此外,ox-LDL 还可诱导 EC 中黏附分子表达和趋化因子释放。这些因素与血小板趋化因子的沉积共同作用,驱动主动脉内膜中炎症细胞浸润。与 LDL 在 AD 中的作用相反,HDL 与 AD 发生风险呈负相关<sup>[40]</sup>。既往研究认为,HDL 水平的降低削弱了其逆向转运胆固醇的能力,而胆固醇沉积破坏了主动脉壁的功能完整性<sup>[41]</sup>。

近年来,脂肪酸代谢与 AD 发生发展之间的密切联系备受关注。在动物实验中,通过饮食补充长链 n-3 多不饱和脂肪酸(long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid, LCN-3 PUFA),抑制单核细胞介导的主动

脉炎症,并诱导巨噬细胞 M2 极化,从而预防 AD 的发生<sup>[42]</sup>。进一步的研究表明,LCN-3 PUFA 激活了 SIRT1 和 AMPK 通路,使 NF- $\kappa$ B 亚基 p65 脱乙酰化,并下调其信号转导<sup>[43]</sup>。短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)也被发现具有抗炎作用,能够抑制脂多糖或 TNF- $\alpha$  诱导的血管炎症。SCFA 通过激活 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR) GPR41 和 GPR43,并抑制组蛋白脱乙酰酶,从而减少炎症介质的生成和白细胞迁移,诱导炎症细胞的凋亡<sup>[44]</sup>。此外,SCFA 还通过抑制黏附分子和趋化因子的表达,抑制单核细胞和巨噬细胞的募集,表现出明显的抗炎作用<sup>[45]</sup>。这些研究表明,脂肪酸代谢通过免疫细胞介导血管炎症参与 AD 的病理过程。

### 2.4 其他潜在的代谢分子

除了上述提到的氨基酸、脂质及糖代谢相关的代谢重编程以外,肠道微生物代谢产物(如氧化三甲胺)以及三羧酸循环代谢物,尤其是富马酸盐/或琥珀酸盐等,也在 AD 的发展过程中扮演着重要角色,这进一步凸显了基于代谢重编程的关键特征及其代谢途径来干预 AD 进程的重要意义。

## 3 代谢重编程与主动脉夹层临床转化

在理解了代谢重编程在 AD 中的多方面作用后,我们将探讨其在临床转化领域中的潜力。在 AD 的发生发展过程中,代谢重编程所涉及的分子变化可能具有临床转化的巨大潜力。近年来不少研究探索了新型代谢分子在 AD 诊断、干预和风险分层中的应用。

### 3.1 危险分层

目前,关于 AD 危险分层与代谢特征的研究还比较少。尿酸(uric acid, UA)作为一种嘌呤衍生物,已被公认为心血管疾病风险标志物。研究表明,血清 UA 与男性 AD 存在关联,可作为升主动脉扩张时氧化应激的标志<sup>[46]</sup>。据推测,AD 患者血清 UA 与住院死亡率之间存在非线性相关性<sup>[47]</sup>。当血清 UA>260  $\mu$ mol/L 时,与住院死亡率呈正相关。为进一步明确 UA 是否为 AD 的独立危险因素,亟须开展更多临床研究。此外,手术前后血液中检测到的芳香族微生物代谢物(aromatic microbiome metabolite, AMM)代谢受损,被发现与 AD 患者术后并发症有关<sup>[48]</sup>。

### 3.2 鉴别诊断

3.2.1 溶血磷脂酰胆碱 溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)是主要的血浆脂质,通过释放不饱和脂肪酸介导氧化应激和血管代谢紊乱。Huang 等<sup>[49]</sup>研究发现,单独使用LPC(20 : 0/0 : 0)或与LPC(17 : 0/0 : 0)或LPC(20 : 1/0)联合应用,诊断AD的准确率可达100%。这项研究揭示了AD患者全新的、全面的血浆脂质组学特征,并将LPC确定为极具潜力的诊断生物标志物。此外,Zhou等<sup>[50]</sup>还评估了急性Stanford A型和Stanford B型AD患者之间的代谢组差异,他们发现LPC和鞘脂的组合可以区分急性Stanford A型和Stanford B型AD患者。

3.2.2 琥珀酸 巨噬细胞在AD的发生发展中发挥着至关重要的作用。琥珀酸能够诱发巨噬细胞的炎症反应。Cui等<sup>[5]</sup>通过非靶向代谢组学和质谱分析,分别对发现队列和验证队列中的40名和1 665名个体进行了研究,探讨琥珀酸在AD发病机制中的临床意义。研究结果显示血浆琥珀酸浓度可以将AD患者与健康对照以及急性心肌梗死或胸痛患者区分开来。

### 3.3 干预策略

除了用于鉴别诊断,代谢重编程中的关键分子还为AD的干预策略提供了新的思路,基础研究已确定了AD发生发展过程中代谢重编程的关键节点、新的治疗靶点和有效的抑制剂可以被用来预防AD的进展。

3.3.1 靶向氨基酸代谢的干预 靶向氨基酸代谢和阻断Hcy积累或许是治疗AD的可行方法。OT-58作为治疗高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)最具代表性的药物,已进入1/2期临床试验,有望在未来治疗AAA中发挥关键作用<sup>[51]</sup>。同时,低蛋氨酸饮食联合维生素B6、B12和叶酸的摄入,可降低AAA患者血清Hcy浓度,这对AAA可能有预防作用<sup>[52]</sup>。几种在色氨酸代谢中发挥作用的IDO抑制剂,如Indoximod、Epacadostat和Navoximod,已被批准用于抗肿瘤治疗<sup>[53]</sup>,但缺乏研究来评估这些药物在AD中的应用。研究表明,甘氨酸具有降低血压的作用<sup>[54]</sup>,适量补充甘氨酸饮食可能有助于预防心血管疾病,这提示甘氨酸可通过调控血压在治疗AD中发挥重要作用。

最近研究表明,精氨酸酶1(arginase 1, ARG1)可通过靶向巨噬细胞的极化,在AAA的发病机制中

起重要作用。SIRT1缺陷会增加促炎型M1型巨噬细胞中诱导型一氧化氮合酶的表达,减少抗炎型M2型巨噬细胞分泌抗炎因子,进而加速血管紧张素Ⅱ(angiotensin II, Ang II)诱导的AAA形成<sup>[55]</sup>。有趣的是,孟鲁司特可显著促进M2型巨噬细胞的募集,并增强ARG1的表达,抑制动脉瘤的扩张。同时,ARG1蛋白表达的增加可抑制MMP的活性,使AAA的直径明显减小。因此,精氨酸代谢途径可能代表一个新的治疗靶点,通过维持巨噬细胞活化与极化之间的平衡来缓解AD进展。此外,一项随机单盲多中心安慰剂对照试验表明,接受含有10 mg精氨酸的培哚普利治疗患者,其降压效果与氨氯地平相当,但培哚普利在2年随访期间不影响AAA的总体生长速率<sup>[56]</sup>。干预精氨酸代谢途径以提高NO的生物利用度,或可成为AD的潜在治疗策略。

3.3.2 靶向脂代谢的干预 根据以往有关脂代谢与AD之间关系的研究,从调节脂代谢的角度开发预防和治疗AD的药物是可能的。HDL可通过提高膜联蛋白A1(annexin A1, Anxa1)的水平以抑制EC炎症,而Anxa1作为新型内源性保护分子,能通过抑制平滑肌细胞表型转化来预防AD进展,提示靶向HDL/Anxa1抗炎轴或可成为AD药物研发的新方向<sup>[57]</sup>。此外,临床研究表明,前蛋白转化酶枯草溶菌素9(pro-protein convertase subtilisin/kexintype 9, PCSK9)抑制剂可降低AAA发病风险,其可通过抑制LDL受体的降解来降低LDL水平,PCSK9突变会加重小鼠AAA进展<sup>[58]</sup>。尽管它们对AAA的临床疗效尚未得到验证,但其为AD的临床治疗提供了新的视角。

3.3.3 其他潜在的干预途径 除了干预代谢重编程中的关键代谢节点,基因表达调控、表观遗传修饰以及翻译后修饰等也可直接或间接影响代谢基因的表达或代谢酶的活性,进而调控代谢通路。研究表明,巨噬细胞代谢重编程与AD的发展有关,特别是富马酸盐积累可诱导缺氧诱导因子1α(hypoxia-inducible factor-1 alpha, HIF-1α)活化,这在人类和小鼠AD模型中均得到验证。具体而言,巨噬细胞代谢重编程促进HIF-1α活化,上调其新型靶基因去整合素-金属蛋白酶17(a disintegrin and metalloproteinase 17, ADAM17)的表达,引发血管炎症、ECM降解和弹性板断裂,ADAM17被鉴定为HIF-1α的新型靶基因。HIF-1α特异性抑制剂吖啶黄通过抑制巨噬细胞HIF-1α对AD产生防治作用<sup>[59]</sup>,提

示抑制巨噬细胞 HIF-1 $\alpha$  可能为治疗 AD 的潜在靶点。通过上述干预策略,代谢重编程在 AD 的临床治疗中展示了广阔的应用前景。

#### 4 小结

通过对现有文献的系统综述,本文探讨了代谢重编程在 AD 发病机制中的重要作用。研究表明,氨基酸代谢、糖代谢和脂代谢的异常重编程在 AD 的发生和发展过程中扮演着关键角色。这些重要发现不仅加深了我们对 AD 复杂病理机制的理解,也揭示了代谢重编程在 AD 诊断和治疗中的潜在应用价值。此外,针对氨基酸、葡萄糖和脂代谢途径的干预策略也展现出良好的治疗前景。

然而,目前研究仍存在局限性。后续研究需进一步阐明各代谢途径在 AD 中的具体作用机制及其相互关联,尤其是代谢产物对细胞功能和炎症反应的调控机制。此外,利用先进的代谢组学技术,筛选并验证更多的代谢生物标志物,将有助于提高 AD 的早期诊断和风险预测准确性。在临床转化层面,需设计并开展针对性的临床试验,评估新型代谢靶向药物的安全性和有效性,优化 AD 的治疗策略。同时,探索代谢重编程与遗传背景、环境因素的交互作用,将为综合防治 AD 提供更加全面的理论基础和实践指导。

综上所述,代谢重编程在 AD 研究中展现出重要的科学价值和临床潜力。通过进一步的基础研究和临床转化,代谢重编程有望成为 AD 防治领域的一个重要突破口,为改善患者预后和降低死亡率提供新的解决方案。

#### [参考文献]

- [1] CARREL T, SUNDT T M 3, VON KODOLITSCH Y, et al. Acute aortic dissection [J]. Lancet, 2023, 401 (10378) : 773-788.
- [2] RITTERHOFF J, TIAN R. Metabolic mechanisms in physiological and pathological cardiac hypertrophy: new paradigms and challenges [J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20 (12) : 812-829.
- [3] 李妍洁, 向紫萍, 刘欣, 等. 血管炎症在主动脉夹层发病机制中的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(2) : 163-168.
- LI Y J, XIANG Z P, LIU X, et al. Research progress on vascular inflammation in the pathogenesis of aortic dissection [J]. Chin J Arterioscler, 2025, 33(2) : 163-168.
- [4] 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.
- [5] CUI H, CHEN Y, LI K, et al. Untargeted metabolomics identifies succinate as a biomarker and therapeutic target in aortic aneurysm and dissection [J]. Eur Heart J, 2021, 42 (42) : 4373-4385.
- [6] CORDES K R, SHEEHY N T, WHITE M P, et al. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity [J]. Nature, 2009, 460(7256) : 705-710.
- [7] ZHAO G, FU Y, CAI Z, et al. Unspliced XBP1 confers VSMC homeostasis and prevents aortic aneurysm formation via FoxO4 interaction [J]. Circ Res, 2017, 121 (12) : 1331-1345.
- [8] YAP C, MIEREMET A, DE VRIES C J M, et al. Six shades of vascular smooth muscle cells illuminated by KLF4 (Krüppel-like factor 4) [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021, 41(11) : 2693-2707.
- [9] PAN L, BAI P, WENG X, et al. Legumain is an endogenous modulator of integrin  $\alpha v\beta 3$  triggering vascular degeneration, dissection, and rupture [J]. Circulation, 2022, 145(9) : 659-674.
- [10] HU Y, LU L, QIU Z, et al. Mechanical stretch aggravates aortic dissection by regulating MAPK pathway and the expression of MMP-9 and inflammation factors [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108 : 1294-1302.
- [11] WU X, YE J, CAI W, et al. LDHA mediated degradation of extracellular matrix is a potential target for the treatment of aortic dissection [J]. Pharmacol Res, 2022, 176 : 106051.
- [12] JIA C, ANDERSON J L C, GRUPPEN E G, et al. High-density lipoprotein anti-inflammatory capacity and incident cardiovascular events [J]. Circulation, 2021, 143 (20) : 1935-1945.
- [13] MAGNI P. Bicuspid aortic valve, atherosclerosis and changes of lipid metabolism: are there pathological molecular links? [J]. J Mol Cell Cardiol, 2019, 129 : 231-235.
- [14] 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.
- GAO Q Y, ZHAO Y M, YU B Q. Advances in molecular mechanisms of thoracic aorta disease in Marfan syndrome [J]. Chin J Arterioscler, 2024, 32(8) : 645-653.
- [15] LI H, LIU L, CAO Z, et al. Naringenin ameliorates homocysteine induced endothelial damage via the AMPK $\alpha$ /Sirt1 pathway [J]. J Adv Res, 2021, 34 : 137-147.
- [16] PAGANELLI F, MOTTOLA G, FROMONOT J, et al. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease: is the adenosinergic system the missing link? [J]. Int J Mol

- Sci, 2021, 22(4) : 1690.
- [17] SZABO C. Hydrogen sulfide, an enhancer of vascular nitric oxide signaling: mechanisms and implications [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2017, 312(1) : C3-C15.
- [18] CARRIZZO A, ISIDE C, NEBBIOSO A, et al. SIRT1 pharmacological activation rescues vascular dysfunction and prevents thrombosis in MTHFR deficiency [J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(8) : 410.
- [19] VAN DER POLL T, PARKER R I. Platelet activation and endothelial cell dysfunction [J]. Crit Care Clin, 2020, 36(2) : 233-253.
- [20] SHEN W Y, LI H, ZHA A H, et al. Platelets reprogram monocyte functions by secreting MMP-9 to benefit postoperative outcomes following acute aortic dissection [J]. iScience, 2023, 26(6) : 106805.
- [21] WANG Q, ZHANG M, DING Y, et al. Activation of NAD (P)H oxidase by tryptophan-derived 3-hydroxykynurenone accelerates endothelial apoptosis and dysfunction *in vivo* [J]. Circ Res, 2014, 114(3) : 480-492.
- [22] BERG M, POLYZOS KA, AGARDH H, et al. 3-hydroxyanthranilic acid metabolism controls the hepatic SREBP/lipoprotein axis, inhibits inflammasome activation in macrophages, and decreases atherosclerosis in LDLR<sup>-/-</sup> mice [J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(12) : 1948-1957.
- [23] SONG P, RAMPRASATH T, WANG H, et al. Abnormal kynurenone pathway of tryptophan catabolism in cardiovascular diseases [J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(16) : 2899-2916.
- [24] WANG Q, DING Y, SONG P, et al. Tryptophan-derived 3-hydroxyanthranilic acid contributes to angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation in mice *in vivo* [J]. Circulation, 2017, 136(23) : 2271-2283.
- [25] WU K K, KUO C C, YET S F, et al. 5-methoxytryptophan: an arsenal against vascular injury and inflammation [J]. J Biomed Sci, 2020, 27(1) : 79.
- [26] YUAN X, LI B, LI H, et al. Melatonin inhibits IL-1 $\beta$ -induced monolayer permeability of human umbilical vein endothelial cells via Rac activation [J]. J Pineal Res, 2011, 51(2) : 220-225.
- [27] KIM B, LI J, JANG C, et al. Glutamine fuels proliferation but not migration of endothelial cells [J]. EMBO J, 2017, 36(16) : 2321-2333.
- [28] LOÏ C, CYNOBER L. Glutamate: a safe nutrient, not just a simple additive [J]. Ann Nutr Metab, 2022, 78(3) : 133-146.
- [29] ZHU H, ZHAO M, CHEN Y, et al. Bcl-2-associated athanogene 5 overexpression attenuates catecholamine-induced vascular endothelial cell apoptosis [J]. J Cell Physiol, 2021, 236(2) : 946-957.
- [30] KUMAR P, LIU C, SULIBURK J, et al. Supplementing glycine and N-acetylcysteine (GlyNAC) in older adults improves glutathione deficiency, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, physical function, and aging hallmarks: a randomized clinical trial [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2023, 78(1) : 75-89.
- [31] WANG Z, ZHANG J, CHEN L, et al. Glycine suppresses AGE/RAGE signaling pathway and subsequent oxidative stress by restoring Glo1 function in the aorta of diabetic rats and in HUVECs [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019 : 4628962.
- [32] SUZUKI Y, KANEKO H, YANO Y, et al. Dose-dependent relationship of blood pressure and glycaemic status with risk of aortic dissection and aneurysm [J]. Eur J Prev Cardiol, 2022, 29(18) : 2338-2346.
- [33] ZHAO M, WANG S, ZUO A, et al. HIF-1 $\alpha$ /JMJD1A signaling regulates inflammation and oxidative stress following hyperglycemia and hypoxia-induced vascular cell injury [J]. Cell Mol Biol Lett, 2021, 26(1) : 40.
- [34] YANG Q, XU J, MA Q, et al. PRKAA1/AMPK $\alpha$ 1-driven glycolysis in endothelial cells exposed to disturbed flow protects against atherosclerosis [J]. Nat Commun, 2018, 9(1) : 4667.
- [35] YANG L, GAO L, NICKEL T, et al. Lactate promotes synthetic phenotype in vascular smooth muscle cells [J]. Circ Res, 2017, 121(11) : 1251-1262.
- [36] 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.
- [37] CHO D I, AHN M J, CHO H H, et al. ANGPTL4 stabilizes atherosclerotic plaques and modulates the phenotypic transition of vascular smooth muscle cells through KLF4 downregulation [J]. Exp Mol Med, 2023, 55(2) : 426-442.
- [38] LIU Z, MA Y, CUI Q, et al. Toll-like receptor 4 plays a key role in advanced glycation end products-induced M1 macrophage polarization [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 531(4) : 602-608.
- [39] PLANER D, ELBAZ-GREENER G, MANGIALARDI N, et al. NEXUS arch: a multicenter study evaluating the initial experience with a novel aortic arch stent graft system [J]. Ann Surg, 2023, 277(2) : e460-e466.
- [40] LIU Q, JIN J, XU C, et al. HDL cholesterol: a potential mediator of the association between serum levels of a mixture of metals and the risk of aortic dissection in a Chinese population [J]. Environ Pollut, 2021, 290 : 117942.

- [41] POWNALL H J, ROSALES C, GILLARD B K, et al. High-density lipoproteins, reverse cholesterol transport and atherogenesis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(10) : 712-723.
- [42] MEITAL L T, SCHULZE K, MAGEE R, et al. Long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids improve vascular stiffness in abdominal aortic aneurysm: a randomized controlled trial[J]. *Nutrients*, 2020, 13(1) : 138.
- [43] JALILI M, HEKMATDOOST A. Dietary  $\omega$ -3 fatty acids and their influence on inflammation via toll-like receptor pathways[J]. *Nutrition*, 2021, 85 : 111070.
- [44] VAN DER HEE B, WELLS J M. Microbial regulation of host physiology by short-chain fatty acids[J]. *Trends Microbiol*, 2021, 29(8) : 700-712.
- [45] YAO Y, CAI X, FEI W, et al. The role of short-chain fatty acids in immunity, inflammation and metabolism [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(1) : 1-12.
- [46] CAI J, ZHANG Y, ZOU J, et al. Serum uric acid could be served as an independent marker for increased risk and severity of ascending aortic dilatation in Behcet's disease patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(1) : e22637.
- [47] ZHANG Y, XU X, LU Y, et al. Preoperative uric acid predicts in-hospital death in patients with acute type A aortic dissection[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2020, 15(1) : 21.
- [48] YANG H, YANG F, LUO M, et al. Metabolomic profile reveals that ceramide metabolic disturbance plays an important role in thoracic aortic dissection[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9 : 826861.
- [49] HUANG H, YE G, LAI S Q, et al. Plasma lipidomics identifies unique lipid signatures and potential biomarkers for patients with aortic dissection [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8 : 757022.
- [50] ZHOU X, WANG R, ZHANG T, et al. Identification of lysophosphatidylcholines and sphingolipids as potential biomarkers for acute aortic dissection via serum metabolomics [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2019, 57(3) : 434-441.
- [51] ARCHER S, RICH S. Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research "work in progress" [J]. *Circulation*, 2000, 102(22) : 2781-2791.
- [52] XU W, KOECK T, LARA A R, et al. Alterations of cellular bioenergetics in pulmonary artery endothelial cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(4) : 1342-1347.
- [53] LANSER L, KINK P, EGGER E M, et al. Inflammation-induced tryptophan breakdown is related with anemia, fatigue, and depression in cancer [J]. *Front Immunol*, 2020, 11 : 249.
- [54] STAMLER J, BROWN I J, DAVIGLUS M L, et al. Dietary glycine and blood pressure: the international study on macro/micronutrients and blood pressure[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98(1) : 136-145.
- [55] MURRAY P J, RATHMELL J, PEARCE E. SnapShot: immunometabolism[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(1) : 190.
- [56] BICKNELL CD, KIRU G, FALASCHETTI E, et al. An evaluation of the effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on the growth rate of small abdominal aortic aneurysms: a randomized placebo-controlled trial (AARD-VARK)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(42) : 3213-3221.
- [57] ZHOU C, LIN Z, CAO H, et al. Anxa1 in smooth muscle cells protects against acute aortic dissection[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(6) : 1564-1582.
- [58] GUO Y, TANG Z, YAN B, et al. PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) triggers vascular smooth muscle cell senescence and apoptosis: implication of its direct role in degenerative vascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(1) : 67-86.
- [59] LIAN G, LI X, ZHANG L, et al. Macrophage metabolic reprogramming aggravates aortic dissection through the HIF1 $\alpha$ -ADAM17 pathway[J]. *EBioMedicine*, 2019, 49 : 291-304.

(此文编辑 许雪梅)