

本文引用: 倪嘉君, 袁洪, 陆瑶, 等. 细胞程序性死亡在主动脉瘤和主动脉夹层中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(7): 571-578. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.07.003.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-07-0571-08

· 主动脉瘤与主动脉夹层防治专栏 ·

## 细胞程序性死亡在主动脉瘤和主动脉夹层中的研究进展

倪嘉君, 袁洪, 陆瑶, 冷一铭

中南大学湘雅三医院临床医学博士后流动站临床研究中心, 湖南省长沙市 410000

**[摘要]** 主动脉瘤(AA)和主动脉夹层(AD)属于心血管疾病的危重急症,严重威胁人类生命健康。各种因素导致主动脉壁中的平滑肌细胞等各类细胞进行性减少是AA和AD发生的重要机制,AD通常是在高血压等机械压力诱导下导致受损内膜出现破裂或主动脉壁内发生出血,而AA则是在长时间血流冲击等刺激下导致主动脉壁变薄并向外膨出。目前,越来越多的证据显示,细胞凋亡、坏死性凋亡、焦亡、铁死亡、铜死亡、多腺苷二磷酸核糖聚合酶1(PARP-1)依赖性细胞死亡以及免疫原性细胞死亡等多种细胞程序性死亡方式,在AA和AD的发病机制中扮演着关键角色。因此,从细胞程序性死亡的角度深入理解AA与AD发病的关键分子和途径,并寻找抑制这些程序性死亡方式的药物,对于预防主动脉损伤和阻止疾病进展至关重要。该文综述了多种细胞程序性死亡方式在AA和AD发生发展过程中的作用及其研究进展,明确了细胞程序性死亡在AA和AD形成中的核心地位,并为临床寻找新的治疗方法提供了思路。

**[关键词]** 主动脉瘤; 主动脉夹层; 细胞程序性死亡

**[中图分类号]** R543

**[文献标识码]** A

### Advances in programmed cell death of aortic aneurysm and aortic dissection

NI Jiajun, YUAN Hong, LU Yao, LENG Yiming

Clinical Research Center, Postdoctoral Station of Clinical Medicine, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410000, China

**[ABSTRACT]** Aortic aneurysm (AA) and aortic dissection (AD) are critical cardiovascular disease emergencies that seriously threaten human life and health. Due to various factors, the progressive reduction of various types of cells, such as smooth muscle cells and endothelial cells in the aortic wall, is an essential mechanism for developing AA and AD. On this basis, AD is induced by mechanical stresses such as hypertension, leading to damaged endothelial rupture or hemorrhage within the aortic wall. However, AA causes the aortic wall to thin and expand outward in response to stimuli such as prolonged blood flow impingement. At present, increasing evidence shows that various programmed cell death, such as apoptosis, necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, copper death, poly ADP-ribose polymerase 1 (PARP-1)-dependent cell death, and immunogenic cell death, play essential roles in the pathogenesis of AA and AD. Therefore, understanding the key molecules and pathways in the pathogenesis of AA and AD from the perspective of programmed cell death and searching for inhibitors of various types of programmed death is essential to prevent aortic destruction and disease progression. The review summarizes the roles and research progress of different types of programmed cell death modalities in the development of AA and AD, clarifies the central position of programmed cell death in forming AA and AD, and searches for new therapeutic methods for the clinic.

**[KEY WORDS]** aortic aneurysm; aortic dissection; programmed cell death

[收稿日期] 2024-10-21

[修回日期] 2024-12-27

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82470445);国家资助博士后研究人员计划项目(GZB20240870);中国博士后科学基金面上资助项目(2024M753684);湖南省自然科学基金青年基金项目(2025JJ60777)

[作者简介] 倪嘉君, 硕士研究生, 研究方向为血管内皮在血管重构与心血管疾病中的作用, E-mail: NIjiajun916@163.com。通信作者冷一铭, 博士, 助理研究员, 研究方向为血管重构和内皮炎症损伤在心血管疾病中的分子修饰机制和临床转化研究, E-mail: lyiming2010xy@126.com。

随着中国人口的老齡化加速,心血管疾病已经成为威胁国民生命健康的主要危险因素<sup>[1]</sup>。以主动脉壁结构和功能紊乱为共同特征的主动脉瘤(aortic aneurysm, AA)和主动脉夹层(aortic dissection, AD)是其中的常见疾病。作为仅次于动脉粥样硬化的第二大主动脉疾病,AA的发病率约为2.79例/10万人,且该疾病可能长期无明显症状,但其突然破裂引发的大出血具有极高的死亡风险<sup>[2-3]</sup>。在过去的30年中,全球AD的致死率已从每10万人中的2.49例增长至2.78例,若未能及时接受有效的治疗,AD在24 h内的死亡率可达到50%<sup>[4]</sup>。AA和AD的发病率均呈逐年上升的趋势,严重影响着国民的生命安全<sup>[5]</sup>。《中国心血管健康与疾病报告2021概要》显示,我国主动脉疾病的腔内治疗和开放手术量在近年来持续上升<sup>[6]</sup>。然而,目前介入治疗和开放性手术的远期疗效及预后仍然较差,死亡率依然较高。因此,深入探讨这两种疾病的发病机制对于早期预防和靶向治疗具有极其重要的意义。如今,许多新型程序性死亡类型已被识别,例如细胞焦亡、坏死性凋亡、铁死亡、铜死亡、多腺苷二磷酸核糖聚合酶1(poly ADP-ribose polymerase 1, PARP-1)依赖性细胞死亡以及免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)等<sup>[7]</sup>。这些细胞程序性死亡类型受到复杂的细胞内信号分子的调控<sup>[8]</sup>。在遗传因素(如遗传性结缔组织疾病)、病理因素(如动脉粥样硬化导致的主动脉内膜损伤)或物理因素(如高血压等疾病的血流冲击)的影响下,AA和AD中的内皮细胞和平滑肌细胞等会发生多种类型的细胞程序性死亡。因此,本文将介绍多种细胞程序性死亡方式在AA和AD中的研究进展(图1和表1)。

## 1 细胞凋亡与主动脉瘤及夹层

在1972年,Kerr等<sup>[9]</sup>使用了“细胞凋亡”这一术语,用以描述形态上特殊的细胞死亡方式。它是指机体为维持内环境稳态由基因控制的细胞自主的有序死亡,形态特征包括细胞质空泡化、核浓缩和质膜起泡<sup>[10]</sup>。在哺乳动物中,细胞凋亡的传导途径可分为内源性和外源性两大类:内源性途径主要由Bcl-2家族成员(例如Bcl-2、Bak、Bax及Bid等蛋白)介导,触发关键事件如线粒体外膜通透化,导致细胞色素c与凋亡蛋白酶激活因子1(apoptotic protease activating factor-1, APAF-1)在胞质中结合,形

成凋亡复合物,激活下游的Caspase,从而启动凋亡程序;外源性途径主要由肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)家族与其对应的受体(例如CD95、TNFR1、TRAIL-R1和TRAIL-R2等)相结合,使其受体死亡结构域聚集并招募例如Fas相关死亡结构域(Fas-associated death domain, FADD)等适配分子与pro-Caspase-8相互作用,形成受体死亡诱导信号复合物,激活下游Caspase-3,引起细胞凋亡<sup>[11-15]</sup>。

在2000年,Shirasawa等<sup>[16]</sup>通过尸检11名Stanford A型AD患者,证明细胞凋亡可能是AD形成的原因之一。同样,在先天性主动脉扩张的组织学中,也可观察到平滑肌细胞凋亡、弹性纤维碎裂和黏液变性<sup>[17]</sup>。因此,受累主动脉的多种细胞凋亡可能会破坏主动脉其血管结构和功能的完整性,导致血管本身力学性质发生变化,引起AA和AD的发生。有研究表明,Bcl-2激活下游Caspase-3引起的线粒体凋亡使血管平滑肌细胞死亡增加,从而促进AA和AD的发生发展<sup>[18]</sup>。活性氧(reactive oxygen species, ROS)是引起内源性细胞凋亡的重要原因,AA和AD患者的受损主动脉处平滑肌细胞和炎症细胞中的ROS水平显著升高<sup>[19]</sup>。在马方综合征并发AA或AD的患者中,平滑肌细胞和内皮细胞中ROS累积,导致内皮细胞和平滑肌细胞凋亡,且与基质金属蛋白酶的激活加快了AA与AD的发生发展<sup>[20]</sup>。Qiu等<sup>[21]</sup>研究发现,减弱抗ROS作用可增加平滑肌细胞凋亡和血管炎症,引起胸主动脉AD的发生。此外,洋川芎内酯I<sup>[22]</sup>与维生素B12类似物甲钴胺<sup>[23]</sup>可通过抑制或中和ROS减少平滑肌细胞凋亡来预防AD和AA的形成。除了内源性凋亡之外,在AA和AD的发生发展中,T淋巴细胞所产生的TNF等细胞因子介导Fas/FasL激活下游的Caspase-3,从而导致内皮细胞和平滑肌细胞的外源性凋亡<sup>[24]</sup>。此外,机械应力所诱导的内质网应激引起的错误折叠或未折叠蛋白聚集以及钙代谢失调同样可以促使主动脉平滑肌细胞凋亡,导致AA和AD的发生<sup>[25]</sup>。

现阶段,有研究表明,多种药物可抑制细胞凋亡,达到预防AA和AD的形成。将低剂量特拉唑嗪分别给予皮下持续泵注血管紧张素II(angiotensin II, AngII)的ApoE<sup>-/-</sup>小鼠和氯化钙处理主动脉的C57BL/6J小鼠,两种模型中AD的形成均减轻,并且通过RNA-seq分析得出Peg3是特拉唑嗪潜在的靶标;两种模型中Peg3的含量降低,从而减少平滑肌细胞凋亡及衰老<sup>[26]</sup>。另外,大麻二酚也能通过抑制巨噬细胞浸润和PMAIP1(主要在巨噬细胞中表达)诱导的

平滑肌细胞凋亡,减少  $\beta$ -氨基丙腈诱导的小鼠模型中 AD 的发生<sup>[27]</sup>。因此,从抑制 AA 和 AD 相关细胞凋亡入手,改善主动脉的结构和功能,可以为临床治疗 AA 和 AD 找到新突破点。

## 2 坏死性凋亡与主动脉瘤及夹层

坏死性凋亡是指当细胞凋亡受阻时,通过细胞外信号(死亡受体-配体结合)或细胞内信号(外来微生物核酸)被激活的细胞自我破坏的过程<sup>[28]</sup>。在形态学上,坏死性凋亡的关键特征在于细胞膜的破坏,而细胞凋亡则保持了细胞膜的完整性<sup>[29]</sup>。在大多细胞类型中,坏死性凋亡是由受体相互作用蛋白激酶(receptor-interacting protein kinase, RIPK)1、3 和 FADD 之间形成的复合物直接磷酸化混合谱系激酶结构域样蛋白所引起的<sup>[30]</sup>。

研究表明,泛 Caspase 抑制剂 z-VAD-FMK 在抑制细胞凋亡方面,仅在 Ang II 输注早期时能够有效阻止 AA 的发展,而在 Ang II 输注一周后其治疗效果不显著。这表明细胞凋亡可能是动脉瘤早期形成机制的基础,而在动脉瘤发展的晚期阶段,可能存在另一种细胞死亡途径,导致了动脉瘤的持续进展<sup>[31]</sup>。从 PANoptosis 研究得出,抑制 TNF- $\alpha$  和白细胞介素 1 $\beta$  可减少血管平滑肌细胞的泛凋亡,从而缓解 AA 和 AD 的发病过程。PANoptosis 具有焦亡、凋亡和坏死性凋亡的主要特征。在 Ang II 诱导的腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)小鼠模型和 Ang II 诱导的体外血管平滑肌细胞模型中,焦亡、凋亡和坏死性凋亡相关标志物的表达明显升高,证明坏死性凋亡是 AAA 发生发展的机制之一<sup>[32]</sup>。此外,从坏死性凋亡的重要信号介质 RIPK 出发,在弹性蛋白酶诱导的 AAA 小鼠模型中 RIPK3 升高和平滑肌细胞坏死,而删除一个或两个 RIPK3 拷贝后可防止 AAA 的形成<sup>[33]</sup>。同样,在 AAA 小鼠模型中,使用 Necrostatin-1 抑制 RIPK1 可以防止平滑肌细胞数量的减少和炎症发生,从而抑制 AAA 的持续发展,表明靶向 RIPK 可能是治疗 AAA 的一种新策略<sup>[34]</sup>。另外,散发性 AD 或 AA 患者中平滑肌细胞核和线粒体 DNA 损伤及随后 DNA 泄漏入胞质激活了 STING 信号传导,其中部分是通过激活坏死性凋亡;该研究还发现,在予以高脂饮食和注射 Ang II 的 AA 和 AD 小鼠模型中 STING 通路和 RIPK3 坏死性凋亡通路激活,证明坏死性凋亡在 AA 和 AD 的发生发展中有重要作用<sup>[35]</sup>。

有研究显示,GSK2593074A 在抑制多种细胞坏

死性凋亡方面具有良好的表现,且与 RIPK1 和 RIPK3 高亲和力结合;GSK2593074A 可抑制小鼠平滑肌细胞坏死性凋亡和巨噬细胞迁移,降低 AA 和 AD 的发生<sup>[36]</sup>。这表明坏死性凋亡抑制剂代表着有希望的治疗药物,这也为 AA 和 AD 的预防提供了一个新的思路,但其相关研究尚需更多的临床研究予以证实。

## 3 焦亡与主动脉瘤及夹层

细胞焦亡是近期发现的一种细胞程序性死亡方式,表现为细胞不断胀大直至细胞膜破裂,导致细胞内容物释放,进而激活炎症反应<sup>[37]</sup>。由于焦亡多发生在细菌感染的免疫细胞中,被认为是一种先天免疫反应,而目前的研究表明其也发生在多种细胞中。细胞焦亡最关键的机制之一是胞质内的多蛋白寡聚物炎症小体的产生,例如 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体,可激活 Caspase-1 和 Caspase-11,介导促炎细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$  和 18 的分泌<sup>[38-39]</sup>。炎症小体又可使 Caspase-1 裂解并激活 Gasdermin D (GSDMD)<sup>[40]</sup>,其转运到细胞膜形成孔,导致水内流和细胞肿胀,最终引起细胞裂解和死亡<sup>[41]</sup>。

焦亡的过度激活可导致血管内皮细胞和平滑肌细胞死亡,从而导致 AA 等血管疾病的发生<sup>[42]</sup>。Ye 等<sup>[43]</sup>的体外实验表明,GSDMD 能促进小鼠原代腹腔巨噬细胞、主动脉血管平滑肌细胞和原代平滑肌细胞焦亡、裂解,进而导致 AAA 的发生。研究还发现,巨噬细胞上的 P2X7 受体可以介导 NLRP3 炎症小体的激活并激活其下游 Caspase-1,启动细胞焦亡途径,也可以进一步裂解 IL-1 $\beta$  和 GSDMD,从而促进 AAA 的发展<sup>[44]</sup>。Fu 等<sup>[45]</sup>的研究报道,在注射 Ang II 的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠中,激活  $\alpha 7$  烟碱型乙酰胆碱受体( $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor,  $\alpha 7$ nAChR)可抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路,减少炎症小体的产生,抑制主动脉平滑肌细胞和内皮细胞焦亡的发生,从而阻止 AA 持续发展。脂肪源性干细胞(adipose-derived stem cell, ADSC)所分泌的外泌体及其 miR-17-5p 可以有效地降低 Ang II 诱导的 TXNIP/NLRP3 信号通路,减少巨噬细胞焦亡,进而减缓 AAA 的发生发展<sup>[46]</sup>。上述研究表明,细胞焦亡可能是造成 AA 和 AD 的重要机制之一。因此,从抑制细胞焦亡信号通路或相关炎症小体出发,可能成为治疗 AA 和 AD 的新思路。

#### 4 铁死亡与主动脉瘤及夹层

在2012年,Dixon等<sup>[47]</sup>提出“铁死亡”这一新概念,其定义为一种铁依赖性的、以脂质过氧化为主要特征的细胞程序性死亡方式,且与细胞凋亡、细胞焦亡和坏死性凋亡等上述细胞程序性死亡方式有着显著的差别。铁死亡的关键在于铁离子代谢紊乱,在细胞中的异常蓄积导致细胞膜上的多不饱和脂肪酸发生脂质过氧化,从而诱发细胞铁死亡<sup>[48]</sup>。细胞内氧化还原体系的稳态对于铁死亡的发生至关重要:谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4,GPX4)将谷胱甘肽转化为氧化谷胱甘肽,并降低细胞脂质过氧化,使其进一步转化为醇异构体L-OH,同时,抑制GPX4已被证明会导致脂质过氧化物的累积<sup>[49]</sup>,而铁死亡抑制蛋白1-辅酶Q10-NAD(P)H与GPX4协同抑制磷脂过氧化和铁死亡<sup>[50]</sup>,故依赖性和非依赖性GPX4的抗氧化系统是铁死亡的重要机制。

越来越多的证据表明,AA和AD的主动脉结构和功能紊乱与铁死亡密切相关<sup>[51]</sup>。Tao等<sup>[52]</sup>观察了尼古丁对人脐静脉内皮细胞的作用,发现尼古丁可以通过miR-1909-5p调节GPX4水平,从而介导内皮细胞铁死亡。这表明在吸烟的AD患者中,铁死亡在发病机制中的重要性。研究发现,硒代半胱氨酸插入序列结合蛋白2突变导致血管平滑肌细胞死亡,因为GPX4是一种依赖硒的过氧化物酶,并且是铁死亡的关键物质,故AD的发生可能是GPX4途径失调诱发铁死亡所致;同时,该研究还发现,抗氧化剂或铁螯合剂能防止患者细胞的氧化损伤和斑马鱼模型的主动脉病变,从而更有力地验证了上述观点<sup>[53]</sup>。此外,高迁移率族框蛋白2(high mobility group box protein 2, HMGB2)的缺乏可使Ang II引起的血管内皮细胞中ROS减少,削弱其引起的Fe<sup>2+</sup>水平、长链酰基辅酶A合成酶4(long-chain acyl-coenzyme A synthase 4, ACSL4)和环氧合酶2(cyclooxygenase 2, COX2)水平的升高以及GPX4和铁蛋白重链1(ferritin heavy chain 1, FTH1)水平的降低,从而通过抑制铁死亡减少AAA的发生发展<sup>[54]</sup>。在Zhang等<sup>[55]</sup>的研究中,AAA患者和AAA小鼠模型的腹主动脉血管平滑肌细胞中ST3 $\beta$ -半乳糖苷 $\alpha$ -2,3-唾液酸转移酶5(ST3 $\beta$ -galactoside  $\alpha$ -2,3-sialyltransferase 5, ST3GAL5)的表达降低,通过RNA测序分析发现人主动脉平滑肌细胞中ST3GAL5沉默可诱导铁死亡;特异性敲除平滑肌细

胞ST3GAL5会加剧病变部位的铁积累,并促进小鼠AAA的发展。除了上述提及的能够介导铁积累和氧化应激的分子, Ferrostatin-1还通过激活SLC7A11/GPX4通路抑制AAA模型小鼠中Ang II诱导的铁死亡和血管壁结构异常,从而达到缓解AAA的目的<sup>[56]</sup>。上述研究表明,铁死亡对AD和AA的发生发展有一定的关系,靶向抑制铁死亡有望成为治疗AD和AA发生发展的有效手段。

#### 5 铜死亡与主动脉瘤及夹层

铜死亡的概念于2022年被提出<sup>[57]</sup>。在铜死亡过程中,铜与三羧酸循环中的脂酰化成分直接结合,进而引起脂酰化蛋白质的聚集以及铁硫簇蛋白质的丢失,导致蛋白质毒性应激的产生,最终引起细胞死亡。与铁死亡机制存在相似之处的是,细胞内铜的过量积累同样会引发一系列复杂的代谢变化。越来越多的证据表明,铜死亡在心肌缺血再灌注损伤、心力衰竭、动脉粥样硬化及心律失常等许多心血管疾病的发生和发展中发挥着重要的作用<sup>[58]</sup>。尽管现阶段缺乏关于铜死亡在AA和AD发展中的直接证据,但研究证明铜死亡与这两者发生发展的间接相关因素。研究表明,铜催化的自由基反应导致低密度脂蛋白氧化,同时,铜在内皮细胞中超载也会导致其抗氧化应激反应降低,从而损伤内皮,引发早期动脉粥样硬化形成,而动脉粥样硬化会导致主动脉结构的破坏与炎症的产生,进而增加形成AA的可能性<sup>[59-60]</sup>。有研究表明,当ATP7A的表达减少时,miR-125b的表达增加并增强促炎信号传导,从而加速AD形成,该过程与铜呈正相关,从侧面证明了铜死亡与AD可能存在一定的相关性<sup>[61]</sup>。因此,上述研究均指出铜死亡与AA和AD的发生发展存在高度相关性,但目前亟待更多的研究来证实这两者之间的直接联系。这将为从干预铜死亡的角度出发,探索新的治疗方向提供理论基础。

#### 6 PARP-1 依赖性细胞死亡与主动脉瘤及夹层

依赖PARP-1的新型调节性细胞死亡方式广泛存在于不同疾病中,包括肿瘤、视网膜疾病、神经系统疾病、糖尿病、肾脏疾病、心血管疾病及缺血再灌注损伤等<sup>[62]</sup>。当大量DNA损伤时,过度激活的PARP-1催化胞内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)分解为烟酰胺和多

聚 ADP 核糖 (poly ADP-ribose, PAR), 使 PAR 在胞内大量蓄积和 NAD 大量消耗, 从而抑制线粒体氧化呼吸链复合酶 I-III 活性, 进而导致三羧酸循环途径受阻及线粒体能量代谢障碍。凋亡诱导因子 (apoptosis-inducing factor, AIF) 释放并携带巨噬细胞迁移抑制因子 (migration inhibitory factor, MIF) 向核转移, 导致染色质凝集与 DNA 片段化, 从而介导 PARP-1 依赖性细胞死亡的发生<sup>[63]</sup>。Wang 等<sup>[64]</sup>发现, 在 AA 和 AD 的主动脉壁中存在着亚硝化应激, 其产生的 ONOO<sup>-</sup> 等氧化物会导致多种细胞的 DNA 单链断裂, 引起 PARP 大量激活, 从而诱导 PARP-1 依赖性细胞死亡的发生。动脉粥样硬化作为动脉瘤的发病诱因之一, 过氧亚硝酸盐或 ROS 导致 DNA 损伤, 诱导平滑肌细胞发生 PARP-1 依赖性细胞死亡, 进一步导致动脉粥样硬化的发生, 同样也增加了动脉瘤发生的风险<sup>[65]</sup>。已有研究人员发现, 使用 PARP-1 抑制剂 PJ-34 或直接沉默 PPAR-1 表达可以使 AAA 的发生率降低<sup>[66]</sup>, 故 PARP-1 依赖性细胞死亡为临床上探究动脉类疾病提供了新的突破点, 也为 AA 和 AD 的治疗方法提供了新的思路。

### 7 ICD 与主动脉瘤及夹层

ICD 是调节性细胞死亡 (regulated cell death, RCD) 的一个特定变体, 由应激压力驱动诱导针对死亡细胞抗原的适应性免疫<sup>[67]</sup>, 通常发生于癌细胞或传染病感染的细胞中。而 ICD 在心血管疾病中的作用, 尤其是在 AA 和 AD 中的作用, 人们了解较少。Tian 等<sup>[68]</sup>通过对升主动脉瘤的单细胞测序数据分析得出, ICD 存在于升主动脉瘤中; 主动脉内皮细胞非典型趋化因子受体 1 (atypical chemokine receptor 1, ACKR1) 受体不仅可以通过 CC 趋化因子配体 5 (CC chemokine ligand 5, CCL5) 配体促进 T 细胞浸润, 还可以通过 C-X-C 趋化因子配体 8 (C-X-C chemokine ligand 8, CXCL8) 配体促进中性粒细胞浸润, 导致 ICD 在内皮细胞中的发生。通过上述研究表明, ICD 有望成为 AA 和 AD 发病机制研究的新方向, 但现阶段关于 ICD 在 AA 和 AD 发病机制中的研究尚不全面且缺乏详细性, 亟待更多的基础研究加以临床研究验证。这为 AA 和 AD 的临床治疗提供了新的潜在突破点。

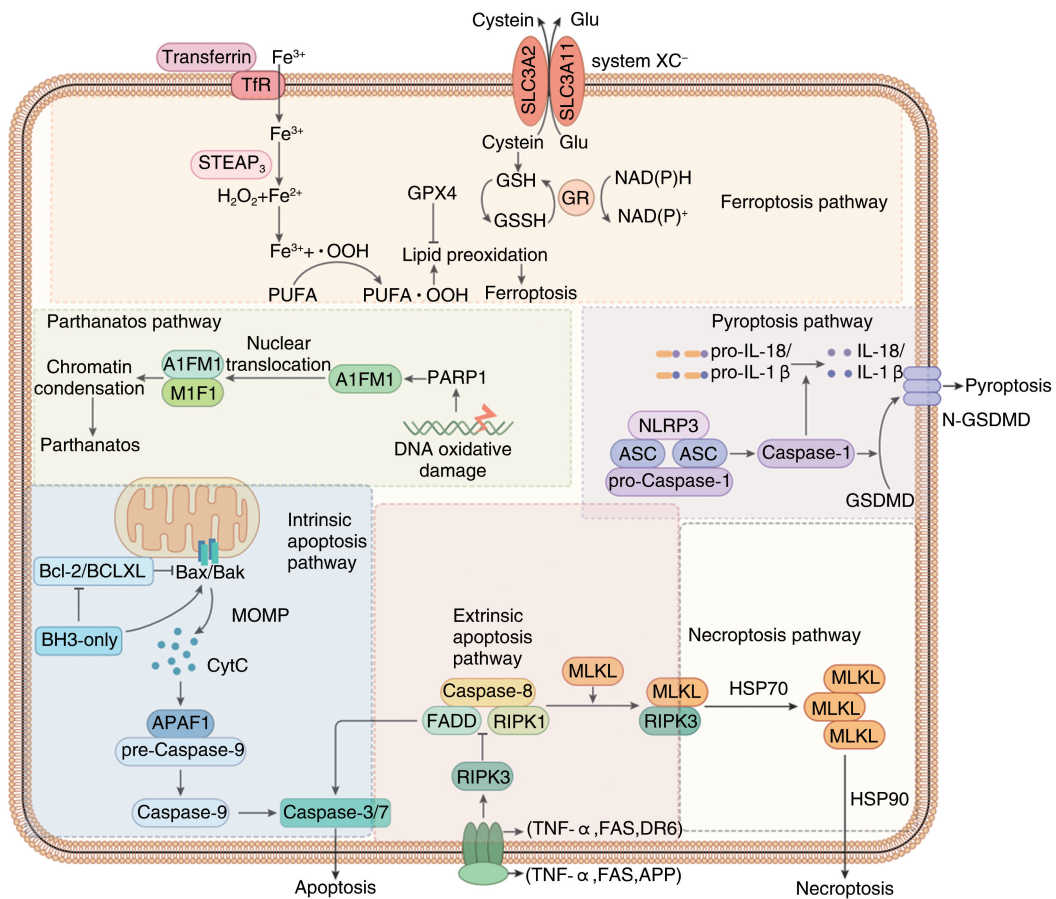


图 1. AA 和 AD 相关细胞程序性死亡途径示意图

Figure 1. Schematic diagram of AA and AD-associated programmed cell death pathways

表 1. 细胞程序性死亡抑制剂及其作用机制

Table 1. Programmed cell death inhibitors and their mechanisms

细胞程序性死亡类型	相关抑制剂	作用机制	参考文献
凋亡	特拉唑嗪	减少 Peg3 含量	[26]
	大麻二酚	抑制巨噬细胞 PMAIP1 表达	[27]
	Senkyunolide I	抑制 PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 通路	[22]
	z-VAD-FMK	抑制 Caspase	[31]
坏死性凋亡	GSK2593074A	抑制 RIPK1 和 RIPK3	[36]
	Necrostatin-1	抑制 RIPK1	[34]
焦亡	$\alpha$ 7nAChR	抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路	[45]
	MCC950	抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路	[69]
铁死亡	去铁胺	作为铁螯合剂,防止谷胱甘肽耗竭、GPX4 失活和脂质过氧化	[53]
PARP-1 依赖性细胞死亡	PJ-34	抑制 PARP-1	[65]

## 8 结 语

目前,临床上对于 AA 和 AD 的治疗手段依然停留在手术方面,开发高效、特异性高、不良反应低的药物,以抑制不同类型的细胞程序性死亡,可能为治疗 AA 和 AD 提供新的思路。从细胞程序性死亡的角度深入研究,探索灵敏度和特异度高的生物标志物来预测 AA 和 AD 的发生,有助于临床疾病的早发现和早诊断。因此,更加深入了解 AA 和 AD 发展中涉及的细胞程序性死亡类型及相关调节机制,并将其作为靶点防治 AA 和 AD 的发生发展有较好的前景。

### [参考文献]

- [1] The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China, HU S S. Report on cardiovascular health and diseases in China 2021; an updated summary [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2023, 20(6): 399-430.
- [2] BOSSONE E, EAGLE K A. Epidemiology and management of aortic disease: aortic aneurysms and acute aortic syndromes [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(5): 331-348.
- [3] SAMPSON U K A, NORMAN P E, FOWKES F G R, et al. Global and regional burden of aortic dissection and aneurysms; mortality trends in 21 world regions, 1990 to 2010 [J]. *Glob Heart*, 2014, 9(1): 171-180.
- [4] MAHASE E. Half of patients with acute aortic dissection in England die before reaching a specialist centre [J]. *BMJ*, 2020, 368: m304.
- [5] PASTERNAK B, INGHAMMAR M, SVANSTRÖM H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection; nationwide cohort study [J]. *BMJ*, 2018, 360: k678.
- [6] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(6): 553-578.

Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2021; an updated summary [J]. *Chin Circ J*, 2022, 37(6): 553-578.

- [7] NEWTON K, STRASSER A, KAYAGAKI N, et al. Cell death [J]. *Cell*, 2024, 187(2): 235-256.
- [8] WANG Y, KANNEGANTI T D. From pyroptosis, apoptosis and necroptosis to PANoptosis: a mechanistic compendium of programmed cell death pathways [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19: 4641-4657.
- [9] KERR J F, WYLLIE A H, CURRIE A R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics [J]. *Br J Cancer*, 1972, 26(4): 239-257.
- [10] MAIURI M C, ZALCKVAR E, KIMCHI A, et al. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(9): 741-752.
- [11] BOCK F J, TAIT S W G. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 85-100.
- [12] LETAI A. Pharmacological manipulation of Bcl-2 family members to control cell death [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(10): 2648-2655.
- [13] ACEHAN D, JIANG X, MORGAN D G, et al. Three-dimensional structure of the apoptosome: implications for assembly, procaspase-9 binding, and activation [J]. *Mol Cell*, 2002, 9(2): 423-432.
- [14] NAGATA S. Apoptosis by death factor [J]. *Cell*, 1997, 88(3): 355-365.
- [15] KOEHLER N K U, YANG C Y, VARADY J, et al. Structure-based discovery of nonpeptidic small organic compounds to block the T cell response to myelin basic protein [J]. *J Med Chem*, 2004, 47(21): 4989-4997.
- [16] SHIRASAWA B, HAMANO K, KOBAYASHI T, et al. Could apoptosis be contributed to the occurrence of aortic dissection? [J]. *Kyobu Geka*, 2000, 53(3): 215-219.
- [17] BONDERMAN D, GHAREHBAGHI-SCHNELL E, WOLLENEK G, et al. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation [J]. *Circulation*, 1999, 99(16): 2138-2143.
- [18] SUN R, ZHOU Y, CUI Q. Comparative analysis of aneurysm sub-

- types associated genes based on protein-protein interaction network [J]. *BMC Bioinformatics*, 2021, 22(1): 587.
- [19] MILLER F J J R, SHARP W J, FANG X, et al. Oxidative stress in human abdominal aortic aneurysms: a potential mediator of aneurysmal remodeling [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(4): 560-565.
- [20] RYSZ J, GLUBA-BRZÓZKA A, ROKICKI R, et al. Oxidative stress-related susceptibility to aneurysm in Marfan's syndrome [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(9): 1171.
- [21] QIU L, YI S, YU T, et al. Sirt3 protects against thoracic aortic dissection formation by reducing reactive oxygen species, vascular inflammation, and apoptosis of smooth muscle cells [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 675647.
- [22] ZHAO K, ZHU H, HE X, et al. Senkyunolide I ameliorates thoracic aortic aneurysm and dissection in mice via inhibiting the oxidative stress and apoptosis of endothelial cells [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(7): 166819.
- [23] SCHWAERZER G K, KALYANARAMAN H, CASTEEL D E, et al. Aortic pathology from protein kinase G activation is prevented by an antioxidant vitamin B12 analog [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3533.
- [24] HENDERSON E L, GENG Y J, SUKHOVA G K, et al. Death of smooth muscle cells and expression of mediators of apoptosis by T lymphocytes in human abdominal aortic aneurysms [J]. *Circulation*, 1999, 99(1): 96-104.
- [25] ZHAO J, YOSHIZUMI M. A comprehensive retrospective study on the mechanisms of cyclic mechanical stretch-induced vascular smooth muscle cell death underlying aortic dissection and potential therapeutics for preventing acute aortic aneurysm and associated ruptures [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2544.
- [26] WEI X, LI Y, JIANG T, et al. Terazosin attenuates abdominal aortic aneurysm formation by downregulating Peg3 expression to inhibit vascular smooth muscle cell apoptosis and senescence [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 968: 176397.
- [27] GUO Y, CHE Y, ZHANG X, et al. Cannabidiol protects against acute aortic dissection by inhibiting macrophage infiltration and PMAIP1-induced vascular smooth muscle cell apoptosis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2024, 189: 38-51.
- [28] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1106-1121.
- [29] KHOURY M K, GUPTA K, FRANCO S R, et al. Necroptosis in the pathophysiology of disease [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(2): 272-285.
- [30] SHAN B, PAN H, NAJAFOV A, et al. Necroptosis in development and diseases [J]. *Genes Dev*, 2018, 32(5/6): 327-340.
- [31] YAMANOUCHI D, MORGAN S, KATO K, et al. Effects of caspase inhibitor on angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(4): 702-707.
- [32] LI K, WEI M, ZHANG D, et al. PANoptosis in vascular smooth muscle cells regulated by TNF- $\alpha$ /IL-1 $\beta$  can be a new target for alleviating the progression of abdominal aortic aneurysm [J]. *Physiol Genomics*, 2024, 56(2): 158-166.
- [33] 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.
- [34] WANG Q, ZHOU T, LIU Z, et al. Inhibition of receptor-interacting protein kinase 1 with necrostatin-1s ameliorates disease progression in elastase-induced mouse abdominal aortic aneurysm model [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42159.
- [35] LUO W, WANG Y, ZHANG L, et al. Critical role of cytosolic DNA and its sensing adaptor sting in aortic degeneration, dissection, and rupture [J]. *Circulation*, 2020, 141(1): 42-66.
- [36] KHOURY M K, ZHOU T, YANG H, et al. GSK2593074A blocks progression of existing abdominal aortic dilation [J]. *JVS Vasc Sci*, 2020, 1: 123-135.
- [37] YU P, ZHANG X, LIU N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 128.
- [38] ZYCHLINSKY A, PREVOST M C, SANSONETTI P J. *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages [J]. *Nature*, 1992, 358(6382): 167-169.
- [39] AACHOUI Y, LEAF I A, HAGAR J A, et al. Caspase-11 protects against bacteria that escape the vacuole [J]. *Science*, 2013, 339(6122): 975-978.
- [40] SHI J, ZHAO Y, WANG K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 660-665.
- [41] SBORGI L, RÜHL S, MULVIHILL E, et al. GSDMD membrane pore formation constitutes the mechanism of pyroptotic cell death [J]. *EMBO J*, 2016, 35(16): 1766-1778.
- [42] ZHAOLIN Z, GUOHUA L, SHIYUAN W, et al. Role of pyroptosis in cardiovascular disease [J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(2): e12563.
- [43] YE B, FAN X, FANG Z, et al. Macrophage-derived GSDMD promotes abdominal aortic aneurysm and aortic smooth muscle cells pyroptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 128: 111554.
- [44] SUN L, LI X, LUO Z, et al. Purinergic receptor P2X7 contributes to abdominal aortic aneurysm development via modulating macrophage pyroptosis and inflammation [J]. *Transl Res*, 2023, 258: 72-85.
- [45] FU H, SHEN Q R, ZHAO Y, et al. Activating  $\alpha$ 7nAChR ameliorates abdominal aortic aneurysm through inhibiting pyroptosis mediated by NLRP3 inflammasome [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(10): 2585-2595.
- [46] HU J, JIANG Y, WU X, et al. Exosomal miR-17-5p from adipose-derived mesenchymal stem cells inhibits abdominal aortic aneurysm by suppressing TXNIP-NLRP3 inflammasome [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 349.
- [47] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [48] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282.
- [49] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, et al. Regu-

- lation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 317-331.
- [50] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692.
- [51] FANG X, ARDEHALI H, MIN J, et al. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(1): 7-23.
- [52] TAO Y, LI G, WANG Z, et al. MiR-1909-5p targeting GPX4 affects the progression of aortic dissection by modulating nicotine-induced ferroptosis [J]. *Food Chem Toxicol*, 2024, 191: 114826.
- [53] SCHOENMAKERS E, MARELLI F, JØRGENSEN H F, et al. Selenoprotein deficiency disorder predisposes to aortic aneurysm formation [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7994.
- [54] WU H, CHEN L, LU K, et al. HMGB2 deficiency mitigates abdominal aortic aneurysm by suppressing Ang II-caused ferroptosis and inflammation via NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 2157355.
- [55] ZHANG F, LI K, ZHANG W, et al. Ganglioside GM3 protects against abdominal aortic aneurysm by suppressing ferroptosis [J]. *Circulation*, 2024, 149(11): 843-859.
- [56] HE X, XIONG Y, LIU Y, et al. Ferrostatin-1 inhibits ferroptosis of vascular smooth muscle cells and alleviates abdominal aortic aneurysm formation through activating the SLC7A11/GPX4 axis [J]. *FASEB J*, 2024, 38(2): e23401.
- [57] TSVETKOV P, COY S, PETROVA B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins [J]. *Science*, 2022, 375(6586): 1254-1261.
- [58] WANG D, TIAN Z, ZHANG P, et al. The molecular mechanisms of cuproptosis and its relevance to cardiovascular disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163: 114830.
- [59] The fifth report of the joint national committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC V) [J]. *Arch Intern Med*, 1993, 153(2): 154-183.
- [60] 张雅浏, 敖经盛, 张晓东. 铜死亡机制及其在动脉粥样硬化中的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(10): 890-898.
- ZHANG Y L, AO J S, ZHANG X D. The mechanism of cuproptosis and its advancements in atherosclerosis research [J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(10): 890-898.
- [61] SUDHAHAR V, DAS A, HORIMATSU T, et al. Copper transporter ATP7A (copper-transporting P-type ATPase/menkes ATPase) limits vascular inflammation and aortic aneurysm development; role of microRNA-125b [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(11): 2320-2337.
- [62] HUANG P, CHEN G, JIN W, et al. Molecular mechanisms of parthanatos and its role in diverse diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7292.
- [63] TANG D, KANG R, BERGHE T V, et al. The molecular machinery of regulated cell death [J]. *Cell Res*, 2019, 29(5): 347-364.
- [64] WANG F, YUAN Q, CHEN F, et al. Fundamental mechanisms of the cell death caused by nitrosative stress [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 742483.
- [65] ROBINSON N, GANESAN R, HEGEDÜS C, et al. Programmed necrotic cell death of macrophages: focus on pyroptosis, necroptosis, and parthanatos [J]. *Redox Biol*, 2019, 26: 101239.
- [66] LIANG E S, BAI W W, WANG H, et al. PARP-1 (poly (ADP-ribose) polymerase 1) inhibition protects from AngII (angiotensin II)-induced abdominal aortic aneurysm in mice [J]. *Hypertension*, 2018, 72(5): 1189-1199.
- [67] GALLUZZI L, VITALE I, WARREN S, et al. Consensus guidelines for the definition, detection and interpretation of immunogenic cell death [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000337.
- [68] TIAN Z, ZHANG P, LI X, et al. Analysis of immunogenic cell death in ascending thoracic aortic aneurysms based on single-cell sequencing data [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1087978.
- [69] REN P, WU D, APPEL R, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome with inhibitor MCC950 prevents aortic aneurysms and dissections in mice [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(7): e014044.
- (此文编辑 文玉珊)