

本文引用: 雷青青, 申子雯, 孙梦贤, 等. 腹主动脉瘤的发病机制及防治策略研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(7): 579-586. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.07.004.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-07-0579-08

· 主动脉瘤与主动脉夹层防治专栏 ·

腹主动脉瘤的发病机制及防治策略研究进展

雷青青¹, 申子雯¹, 孙梦贤², 张亭亭¹

1. 中山大学附属第八医院心血管内科, 广东省深圳市 518033; 2. 广州中医药大学第二附属医院
心血管外科, 广东省广州市 510120

[摘要] 腹主动脉瘤(AAA)的主要病理表现为腹主动脉局部永久性扩张,一旦发生破裂将严重危及患者的生命。目前,AAA的治疗方法主要依赖于手术干预,缺乏预防或防止术后血管进一步扩张的药物。因此,解析AAA的发病机制并寻找有效的防治策略具有重要的意义。该文首先从血管平滑肌细胞表型转换、炎症反应和代谢重编程等研究方向,阐述了AAA形成的病理和分子机制。进而基于大量的动物研究和临床研究,从间充质干细胞、纳米材料和免疫调节剂等领域,总结了AAA的潜在治疗策略及药物,旨在为AAA的防治研究提供新的思路 and 方向。

[关键词] 腹主动脉瘤; 血管平滑肌细胞; 表型转换; 炎症反应; 代谢重编程

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Recent advances in the pathogenesis and preventive strategies of abdominal aortic aneurysm

LEI Qingqing¹, SHEN Ziwen¹, SUN Mengxian², ZHANG Tingting¹

1. Department of Cardiovascular Medicine, the Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen, Guangdong 518033, China; 2. Department of Cardiovascular Surgery, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510120, China

[ABSTRACT] Abdominal aortic aneurysm (AAA) is characterized by a localized and irreversible enlargement of the abdominal aorta, which poses a significant risk to life in the event of rupture. Currently, the primary treatment for AAA is surgical intervention, as there are no effective pharmacological therapies available to prevent or slow postoperative vascular dilation. Therefore, understanding the detailed pathogenesis of AAA and identifying effective prevention and treatment strategies is essential. This review begins by examining the pathological and molecular mechanisms involved in AAA, focusing on key research areas such as the phenotypic switching of vascular smooth muscle cells, inflammation and metabolic reprogramming. Based on a large of animal and clinical studies, this review then explores therapeutic strategies and promising drugs for AAA, including mesenchymal stem cell therapy, nanomaterial applications, and immunomodulatory interventions. The review aims to provide researchers with new ideas and directions for the prevention and treatment of AAA.

[KEY WORDS] abdominal aortic aneurysm; vascular smooth muscle cell; phenotypic switching; inflammation; metabolic reprogramming

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)是一种严重的大血管疾病,特征为腹主动脉的局部或弥漫性扩张,诊断标准为直径 ≥ 3.0 cm或达到正常值的1.5倍。对于大动脉瘤(男性动脉直径 >5.5 cm,女性动脉直径 >5.0 cm)、动脉瘤迅速扩张(年增长 $>$

10 mm)或因瘤腔血栓脱落导致栓塞的患者,推荐采取开放手术或腔内修复治疗;未达到手术指征或无法手术的患者,则可采用药物延缓血管进一步扩张^[1]。目前,用于治疗AAA的药物包括 β 受体阻滞剂、肾素-血管紧张素系统抑制剂和镇痛药等,主

[收稿日期] 2024-10-29

[修回日期] 2024-12-28

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82473913和82204384);深圳市科技计划项目(JCYJ20220530144417039)

[作者简介] 雷青青,博士研究生,研究方向为主动脉瘤等大血管疾病的发病机制,E-mail:leiqq23@mail.sysu.edu.cn。通信作者张亭亭,副研究员,硕士研究生导师,研究方向为心血管疾病的发病机制与防治策略,E-mail:zhangtt73@mail.sysu.edu.cn。

要通过降低血压、减轻血流对血管壁的冲击来抑制扩张和防止破裂。然而,目前尚无药物能够显著改善 AAA 的血管病变,这主要是由于对 AAA 病变过程的认识仍不全面。鉴于此,本文将概述 AAA 的病理和分子机制的最新研究进展,并探讨其治疗策略和潜在的药物靶点。

1 AAA 的病理和分子机制

研究表明,AAA 的形成与发展涉及多种病理生理过程。以下内容将从血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 表型转换、VSMC 死亡及炎症反应等方面深入总结 AAA 的病理生理机制,为其研究提供理论参考(图 1)。

1.1 VSMC 表型转换

传统理论认为,VSMC 主要有收缩型和增殖型,收缩型 VSMC 显著表达与收缩功能相关的基因,如肌球蛋白重链 11(myosin heavy chain 11, Myh11);而增殖型 VSMC 则高表达与细胞增殖及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成相关的基因,如 I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链(collagen type I alpha 1, COL1A1)。既往研究认为,收缩型 VSMC 向增殖型 VSMC 的表型转换是促进 AAA 发生的关键因素。然而,随着单细胞 RNA 测序等技术的发展,研究者发现 VSMC 还存在分泌型、纤维肌型和炎症型等,这些表型的转换在 AAA 的形成中同样起着重要的作用^[2]。例如,肝脏 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α) 的上调和溶质载体家族 44 成员 2(solute carrier family 44 member 2, SLC44A2) 的缺失可促进 VSMC 从收缩型向分泌型转换。这一转换导致血管收缩功能丧失以及 ECM 异常沉积,从而促进 AAA 的形成^[3-4]。另外,WNK 赖氨酸缺陷型蛋白激酶 1(WNK lysine deficient protein kinase 1, Wnk1) 和 BAF60c 等基因的缺失导致 VSMC 向炎症表型转换,诱导局部炎症细胞聚集,从而造成主动脉 ECM 重塑、弹力层破坏和胶原沉积,最终促进小鼠 AAA 的形成和破裂^[5-6]。此外,收缩型 VSMC 表型转换障碍还会导致纤维肌型 VSMC 大量丢失,从而引起血管壁结构缺陷,参与 AAA 的发生发展^[2]。这些研究均表明,VSMC 的表型转换异常是 AAA 发生发展的核心机制之一。

1.2 VSMC 死亡

VSMC 死亡会引起大量细胞丢失,进而参与 AAA 的形成,比如细胞凋亡、铁死亡和焦亡。凋亡是 AAA 组织中最普遍的细胞死亡形式,转录激活因子 3(activating transcription factor 3, ATF3) 和嗜中性粒细胞胞质因子 1(neutrophil cytosolic factor 1,

Ncf1) 的缺失可诱导 VSMC 凋亡。这一病变导致 VSMC 丢失和 ECM 降解,血管的强度与稳定性降低,从而促进 AAA 的发生与发展^[7-8]。铁死亡是一种依赖于铁的细胞死亡形式,特征为铁代谢紊乱和脂质过氧化积累^[9]。研究表明,中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET) 可降低溶质载体家族 25 成员 11(solute carrier family 25 member 11, SLC25A11) 的稳定性,进而耗竭线粒体中的谷胱甘肽,诱导 VSMC 铁死亡。这一过程通过增加 VSMC 丢失、氧化应激和炎症反应,加速 AAA 的病理进程^[10]。而神经节苷脂 GM3 能显著抑制 VSMC 铁死亡,从而预防 AAA 的形成^[11]。此外,细胞焦亡与炎症反应密切相关,亦参与 AAA 的进展。巨噬细胞来源的核孔蛋白 GSDMD 通过促进巨噬细胞和 VSMC 焦亡,导致主动脉炎症加剧、VSMC 丢失和 ECM 降解。激活 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR) 可通过抑制 VSMC 焦亡,降低 AAA 破裂的风险^[12-13]。因此,靶向抑制 VSMC 过度死亡可成为治疗 AAA 的潜在策略。

1.3 炎症反应

炎症反应是 AAA 进展的核心病理变化,主要由中性粒细胞和巨噬细胞等免疫细胞及其分泌的炎症因子驱动。中性粒细胞的浸润和活化是 AAA 早期的重要特征,且其释放的 NET,包含 DNA、组蛋白和多种炎症因子,在 AAA 的病理进展中发挥着重要的作用。研究表明,破坏 NET 或阻断相关炎症途径可抑制小鼠 AAA 的发展^[14]。此外,巨噬细胞中神经中间丝蛋白 1(neuronal intermediate filament protein 1, NINJ1)、RNA 特异性腺苷脱氨酶 1(adenosine deaminase RNA-specific 1, ADAR1) 以及白细胞介素增强子结合因子 3(interleukin enhancer binding factor 3, ILF3) 的缺失,会抑制巨噬细胞的黏附与迁移能力,减弱炎症反应,进而延缓主动脉 ECM 降解、血管壁细胞死亡以及 VSMC 表型转换等病理过程^[15-17]。同时,T 淋巴细胞衍生的细胞外囊泡通过增加巨噬细胞的铁积累和脂质过氧化,加剧 AAA 的疾病进展^[18]。而调节型 T 细胞(regulatory T cell, Treg) 通过分泌三叶因子 1(trefoil factor 1, Tff1),抑制 VSMC 凋亡和 ECM 降解,从而维护血管的结构和功能^[19]。研究还发现,2 型天然淋巴细胞(group 2 innate lymphoid cell, ILC2) 通过分泌白细胞介素 5(interleukin-5, IL-5) 和白细胞介素 13(interleukin-13, IL-13),直接抑制 VSMC 凋亡并促进其增殖。IL-5 还能通过促进嗜酸性粒细胞的发育,进一步抑制 VSMC 凋亡、血管生成以及巨噬细胞极化,从而减缓

AAA 的发展^[20]。因此,抗炎策略仍有望成为防治 AAA 的重要手段。

1.4 代谢重编程

代谢重编程是细胞对多种刺激所产生的代谢变化,包括葡萄糖、氨基酸和脂质代谢等多个方面,这些变化对 AAA 的病理进程具有显著影响。在 AAA 中,糖酵解增强,而氧化磷酸化减弱。顺乌头酸酶 2 (aconitase 2, ACO2) 是线粒体三羧酸循环中的关键酶,且其下游产物 α -酮戊二酸 (α -ketoglutarate, α -KG) 对维持线粒体功能至关重要。研究发现,在 AAA 组织中,ACO2 的表达和活性降低,补充外源性 α -KG 能够改善线粒体功能、提高呼吸链活性并抑制 VSMC 凋亡,从而减缓 AAA 的进展^[21]。

在脂质代谢方面,研究发现 AAA 患者肠道中 *R. intestinalis* 的丰度显著降低。*R. intestinalis* 将碳水化合物代谢为短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFA),包括乙酸、丙酸和丁酸。丁酸可进一步与钠或钾等阳离子结合形成丁酸盐,发挥抗炎和抗 NET 形成的作用。补充 *R. intestinalis* 或丁酸盐可显著减少主动脉中性粒细胞的浸润和 NET 的形成,缓解 AAA 病变^[22]。此外,花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 衍生物,如前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 和血栓素 A2 (thromboxane A2, TXA2),通过激活炎症因子、增强氧化应激和促进血小板聚集,加剧主动脉 ECM 降解及血栓形成,进而加速 AAA 的进展。而前列腺素 D2 (prostaglandin D2, PGD2) 和脂素 A4 (lipoxin A4, LXA4) 等 AA 衍生物则具有抑制炎症和减缓 AAA 进程的作用^[23]。

在氨基酸代谢方面,研究表明,色氨酸代谢产物 3-羟基氨基溴酸 (3-hydroxyanthranilic acid, 3-HAA) 能促进 VSMC 表型转换,3-羟基犬尿氨酸 (3-hydroxy kynurenine, 3-HK) 则诱导内皮细胞凋亡与功能障碍,这些代谢产物共同推动 AAA 的形成^[24]。同时,鸟氨酸通过氨基酸脱羧合成腐胺,促进 VSMC 的表型转换和炎症反应,从而加速 AAA 的形成^[25]。因此,深入研究这些代谢途径,例如恢复线粒体功能、调节糖酵解与氧化磷酸化的平衡、调控脂肪酸和氨基酸代谢,将为 AAA 的预防和治疗提供新的理论依据和临床策略。

1.5 内皮细胞功能障碍

内皮细胞构成了血管内壁的扁平细胞层,形成血管内皮屏障,调控血管内外物质的交换。内皮细胞功能障碍是 AAA 发生的重要因素。研究表明,乙醛脱氢酶 2 (aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2) 的缺失通过改善内皮屏障功能,抑制血管壁炎症细胞浸

润、脂质沉积和血栓形成,减轻主动脉炎症反应,维持血管壁的正常结构和功能,从而预防早期 AAA 的发生^[26]。此外,Zhao 等^[27]发现,内皮 Krüppel 样因子 11 (Krüppel-like factor 11, KLF11) 缺失通过降低白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 等炎症因子、NADPH 氧化酶 2 (NADPH oxidase 2, NOX2) 和基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的表达,发挥抗炎、抗氧化以及抑制 ECM 降解的作用。该机制还间接减轻 VSMC 的表型转换和凋亡,从而延缓 AAA 的进展。另一项研究发现,内皮细胞上的 Pannexin 1 通道通过释放 ATP,促进巨噬细胞激活、中性粒细胞跨内皮迁移以及 VSMC 表型转换,从而调控主动脉的炎症反应和病理性重塑。阻断 Pannexin 1 通道可以显著抑制这些病理变化,进而抑制 AAA 的发生发展^[28]。最新研究表明,内皮特异性白细胞介素 1 受体 1 (interleukin-1 receptor 1, IL-1R1) 的缺失通过抑制内皮间充质转化 (endothelial mesenchymal transition, EndMT) 过程,维持内皮正常功能、抑制血管新生并减轻主动脉病理性重塑,从而延缓 AAA 的形成和发展^[29]。因此,解析内皮细胞在 AAA 中的具体作用及分子机制为疾病的预防和治疗提供了新的思路。

2 AAA 的治疗策略与潜在药物

现有研究表明,采用间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 及其衍生的外泌体、纳米颗粒和微小 RNA (microRNA, miRNA) 等进行干预,可作为治疗 AAA 的有效手段。此外,他汀类药物和二甲基双胍也显示出良好的治疗效果,可能成为治疗 AAA 的潜在药物 (图 2)。

2.1 MSC 及其衍生的外泌体

多项临床前研究证实, MSC 及其衍生的外泌体能够抑制小鼠、大鼠和猪的 AAA 扩张。研究表明,人源 MSC 通过降低炎症因子分泌、减少炎症细胞浸润以及保护弹性纤维,减缓或阻断小鼠 AAA 的形成^[30]。在大鼠异种移植的 AAA 模型中,骨髓来源的 MSC 能够有效减少巨噬细胞浸润、降低 MMP-9 表达并上调组织金属蛋白酶抑制物 1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1) 的水平,从而促进主动脉再生能力并抑制其进一步扩张^[31]。此外, MSC 衍生的外泌体通过抑制 NET 诱导的 VSMC 铁死亡来抑制小鼠 AAA 的进展^[32]。外泌体中的关键成分 miR-19b-3p 可通过抑制线粒体裂变和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成,改善 VSMC 衰

老,从而预防 AAA 的形成^[33];另一成分 miR-17-5p 则通过阻断炎症小体激活,减轻巨噬细胞焦亡和 ECM 降解,进而抑制 AAA 的发展^[34]。为了推动该疗法的临床转化,应规范 MSC 及其衍生的外泌体提

取的标准化流程,包括最佳浓度、给药频率及靶向递送效率等参数,以便提高其治疗的一致性及其临床转化的可能性。

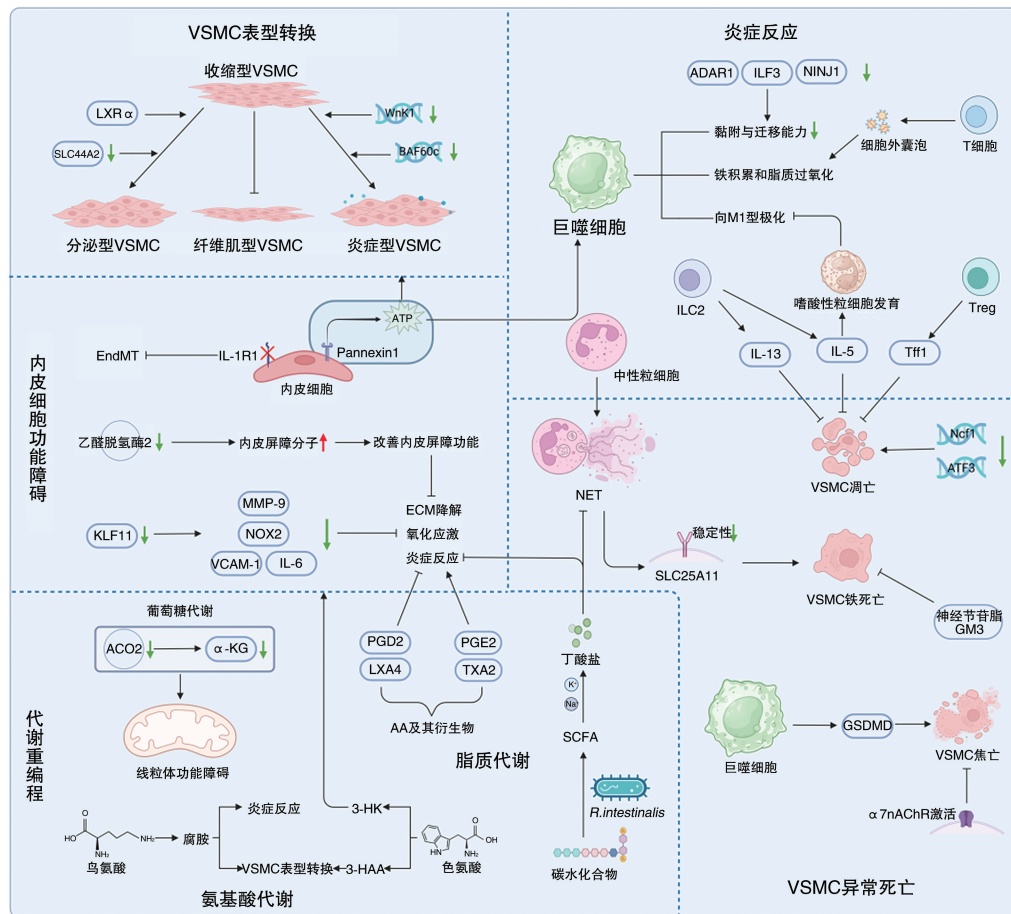


图 1. AAA 的病理和分子机制

Figure 1. The pathological and molecular mechanisms of AAA

2.2 纳米材料

由于动脉瘤体的扩张和血流速度的加快,药物在病变区域难以实现有效富集,而纳米材料的应用显著提升了药物递送的精准性和稳定性。例如,茶多酚纳米粒子通过封装并传递靶向 MMP-2 和 MMP-9 的 siRNA,有效保护 siRNA 免遭生物降解,从而实现对 MMP-2 和 MMP-9 表达的沉默。研究发现,茶多酚纳米粒子通过减轻主动脉氧化应激、炎症反应和 ECM 降解,延缓小鼠 AAA 的进展^[35]。Wang 等^[36]利用磁场导航技术和过氧化氢酶诱导开发了一种基于 MSC 外泌体(mesenchymal stem cell-derived exosome, MSCE)的纳米马达。该材料通过增强 MSCE 向 AAA 部位的精准递送,达到修复 ECM、降低氧化应激并激活磷脂酰肌醇 3 激酶

(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路的作用,进而抑制 AAA 扩张,甚至逆转其病理进程。此外, Lin 等^[37]设计了三种生物活性偶联物,并将其组装为纳米胶束。这些胶束可有效清除 AAA 组织中的 ROS,抑制炎症细胞迁移和炎症因子释放,并保护 VSMC 免受氧化应激和细胞凋亡的影响。近期研究指出,具有抗炎特性的纳米粒子能有效富集于 AAA 部位,抑制中性粒细胞介导的炎症反应和 NET 形成,从而延缓 AAA 的发展^[38]。尽管纳米材料在 AAA 治疗中的潜力巨大,但其临床转化仍面临诸多限制。例如,纳米载体的长期稳定性、药物递送效率以及体内外的免疫反应等问题亟待解决。此外,如何精确控制纳米材料在体内的分布和释放,避免不必要的不良反应,

也是亟待克服的关键难题。

2.3 免疫调节剂

免疫调节剂是一类能够调控免疫炎症的药物或生物分子,例如 IL-1R 抑制剂和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂,可作为潜在的 AAA 治疗药物。研究发现,可溶性肿瘤坏死因子抑制剂(如 XPro1595)和 IL-1R 拮抗剂(如阿那白滞素)通过抑制主动脉炎症反应、ECM 降解及 VSMC 凋亡等多重机制,保护主动脉壁的结构和功能,从而延缓小鼠 AAA 的进展^[39-40];此外, mTOR 抑制剂(如依维莫司),通过干扰骨髓单核细胞的发育并减少其进入循环的数量,减轻主动脉炎症反应,进一步抑制小鼠主动脉的扩张^[41]。尽管动物模型中的研究表明免疫调节剂对 AAA 具有治疗潜力,但其临床研究仍较为有限且存在诸多问题。例如,免疫调节剂可能引发免疫抑制,导致患者对其他免疫相关疾病易感。此外,免疫治疗可能需要长期使用,而这可能会带来药物的不良反应和耐药性的问题。

2.4 miRNA

miRNA 是一类内源性的小型非编码 RNA 分子,能够通过靶向核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等通路的关键分子,以调控 AAA 的进展。据报道, miR-126-5p 通过靶向抑制心室区表达的 PH 结构域 1(ventricular zone expressed PH domain containing 1, VEPH1),促进 VSMC 表型转换,并抑制 MMP-2 和 MMP-9 的上调,从而减轻主动脉 ECM 的降解,并进一步抑制其扩张^[42]。miR-144-5p 能够直接靶向 Toll 样受体 2(Toll-like receptor 2, TLR2)和氧化型低密度脂蛋白受体 1(oxidized low density lipoprotein receptor 1, OLR1),进而抑制巨噬细胞极化和 NF- κ B 等炎症通路的激活。该作用通过减轻主动脉炎症反应,有效预防 AAA 的发展^[43]。此外, miR-424/322 通过抑制 Smad2/3/RUNX2 轴的活性,减少 AAA 相关分子(如 MMP-9)的表达^[44]。近期研究发现, miR-1204 通过下调肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MYLK)的表达,诱导 VSMC 衰老,从而促进小鼠主动脉瘤和主动脉夹层的形成^[45]。上述研究表明, miRNA 对 AAA 具有治疗潜力,但 miRNA 的稳定性、靶向递送、不良反应和脱靶效应是目前制约其临床转化的主要问题,未来的研究将致力于解决上述问题并探索 miRNA 与其他手段的联合治疗,以推动 miRNA 的临床应用。

2.5 他汀类药物

脂质代谢紊乱类疾病,如动脉粥样硬化和高胆固醇血症等,被视为 AAA 发生的危险因素。作为常用的降脂药物,他汀类药物通过抑制肝脏内的羟甲基戊二酰辅酶 A(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA, HMG-CoA)还原酶,降低胆固醇合成。此外,他汀类药物还通过多种机制在治疗 AAA 中发挥作用,包括抗炎、抗氧化、保护血管内皮以及抑制 MMP 激活等。例如,阿托伐他汀能够抑制主动脉内质网应激、VSMC 凋亡及炎症反应,从而减缓 AAA 的进展。辛伐他汀则通过促进调节性 T 细胞的积累和激活,减少 VSMC 凋亡和 ROS 产生,从而显著减轻 Ang II 诱导的 ApoE^{-/-}小鼠 AAA 的病变。临床研究表明,他汀类药物能够降低 AAA 患者主动脉组织中 MMP-9 和 MMP-3 的含量。同时,一项涉及 37 950 名接受 AAA 修复手术患者的研究发现,术前使用他汀类药物可提高患者术后生存率^[46]。然而,关于他汀类药物在 AAA 中的作用,存在一定争议。Ma 等^[47]的动物实验和临床研究表明,普伐他汀通过上调激活蛋白 2 α (activator protein-2 α , AP-2 α)的水平,增加 MMP-2 的表达,从而促进小鼠 AAA 的形成。尽管他汀类药物在 AAA 治疗中的潜在益处值得关注,但其效果存在异质性,未来需要通过大规模临床试验以明确他汀类药物在 AAA 发生发展中的作用。

2.6 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9)是一种由肝脏产生的蛋白,通过与低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)结合并促进其降解,调节血液低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平。一项涉及 39 221 名 AAA 患者的荟萃分析结果显示, PCSK9 的高表达与 AAA 的发生风险呈正相关^[48]。动物实验发现, PCSK9 基因敲除可显著抑制弹性蛋白酶诱导的主动脉扩张,而 PCSK9 过表达则通过增强 LDLR 的降解导致高胆固醇血症,进而增加 AAA 的易感性^[49]。以上结果表明, PCSK9 抑制剂可能具有治疗 AAA 的潜力。目前,多个 PCSK9 抑制剂已被批准用于治疗高胆固醇血症,例如依洛尤单抗和阿利西尤单抗。然而, PCSK9 抑制剂在 AAA 中的作用尚不明确,仍然需要开展更多的基础研究和临床研究,以明确其疗效、安全性和适应证范围。

2.7 降糖药

研究发现,血糖水平与 AAA 的发病率呈负相关,这一关系可能与糖尿病诱导的晚期糖基化终产

物(advanced glycation end product, AGE)有关。虽然在糖尿病背景下,AGE与胶原、弹性蛋白等ECM的成分发生非酶促交联,增强ECM的稳定性和机械强度,从而减少血管壁破裂和扩张的风险^[50]。但在其他情况下,AGE通过与其受体结合,激活NF- κ B、TGF- β 等信号通路,进而引发炎症反应、VSMC表型转换以及ECM降解,最终促进AAA的病理进展^[51]。上述现象表明,AGE在AAA中具有双重作用,其效应受到机体生理状态的调控。研究显示,血糖水平与AAA的负相关可能与降糖药的使用相关。一项涉及58名糖尿病合并AAA患者的研究发现,二甲双胍显著抑制该人群AAA的扩张^[52]。进一步的分析表明,二甲双胍通过激活AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)通路或抑制自噬相关蛋白7(autophagy-related protein 7, Atg7)介导的细胞凋亡和自噬来预防AAA的发生^[53-54]。其他降糖药,如钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-glucose cotransporter-2, SGLT-2)抑制剂(如恩格列净)和人胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂(如利拉鲁肽),同样通过减少血管壁巨噬细胞浸润、新生血管形成、ECM降解和內皮功能障碍等机制,抑制AAA的形成^[55-56]。尽管降糖药在AAA的治疗中展现出潜在益处,但当前的研究大多数集中于动物模型或小样本的临床试验,仍然需要进一步研究以明确其作用机制、临床疗效及长期安全性。

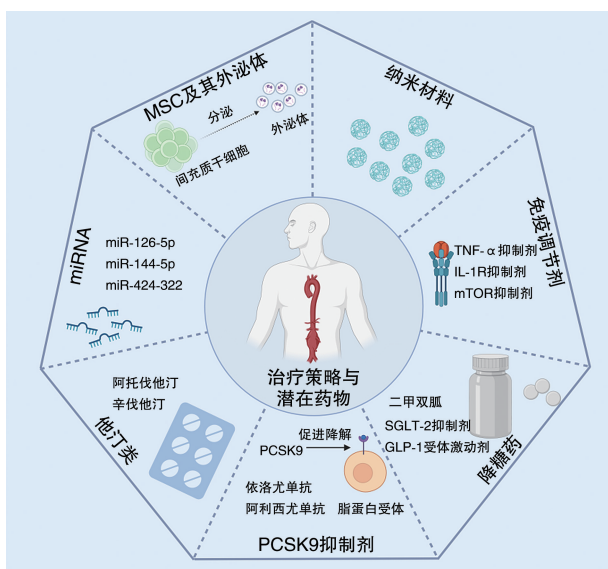


图2. AAA的治疗策略与潜在药物

Figure 2. Therapeutic strategies and promising drugs for AAA

3 总结和展望

本文综述了AAA的发病机制,并探讨了潜在的治疗策略及药物。现有研究表明,VSMC表型转换、代谢重编程以及內皮细胞功能障碍等是介导AAA形成的关键病理和生理机制。针对代谢重编程和內皮细胞功能障碍中的关键靶点(如ACO2和IL-1R1),未来可探索其在小分子药物或基因治疗中的应用潜力。此外,进一步验证PCSK9抑制剂的临床疗效,是实现AAA个性化治疗的重要方向。对于现有的AAA潜在的治疗策略和药物,如MSC及其外泌体、纳米材料和miRNA,仍然需要进行更多的实验研究和临床研究,以确保其治疗效果和安全性。这些研究共同为完善AAA的防治提供了坚实的基础。

[参考文献]

- [1] MAZZOLAI L, TEIXIDO-TURA G, LANZI S, et al. 2024 ESC guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases[J]. Eur Heart J, 2024, 45(36): 3538-3700.
- [2] ZHANG T T, LEI Q Q, HE J, et al. Bestrophin 3 deficiency in vascular smooth muscle cells activates MEK2/3-MAPK signaling to trigger spontaneous aortic dissection[J]. Circulation, 2023, 148(7): 589-606.
- [3] GUO X, ZHONG J, ZHAO Y, et al. LXR α promotes abdominal aortic aneurysm formation through UHRF1 epigenetic modification of miR-26b-3p[J]. Circulation, 2024, 150(1): 30-46.
- [4] SONG T, ZHAO S, LUO S, et al. SLC44A2 regulates vascular smooth muscle cell phenotypic switching and aortic aneurysm[J]. J Clin Invest, 2024, 134(16): e173690.
- [5] QUELQUEJAY H, AL-RIFAI R, SILVESTRO M, et al. L-Wnk1 deletion in smooth muscle cells causes aortitis and inflammatory shift[J]. Circ Res, 2024, 135(4): 488-502.
- [6] ZHAO G, ZHAO Y, LU H, et al. BAF60c prevents abdominal aortic aneurysm formation through epigenetic control of vascular smooth muscle cell homeostasis[J]. J Clin Invest, 2022, 132(21): e158309.
- [7] LIU H, YANG P, CHEN S, et al. Ncf1 knockout in smooth muscle cells exacerbates angiotensin II-induced aortic aneurysm and dissection by activating the STING pathway[J]. Cardiovasc Res, 2024, 120(9): 1081-1096.
- [8] WEN Y, LIU Y, LI Q, et al. Spatiotemporal ATF3 expression determines VSMC fate in abdominal aortic aneurysm[J]. Circ Res, 2024, 134(11): 1495-1511.
- [9] 周雅婷, 向琼, 廖韦, 等. 铁死亡: 腹主动脉瘤防治新靶点? [J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(6): 527-532.
- [10] ZHOU Y T, XIANG Q, LIAO W, et al. Ferroptosis: a new target for the prevention and treatment of abdominal aortic aneurysm? [J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(6): 527-532.
- [10] QI Y, CHEN L, DING S, et al. Neutrophil extracellular trap-induced ferroptosis promotes abdominal aortic aneurysm formation via

- SLC25A11-mediated depletion of mitochondrial glutathione [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 221: 215-224.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] FU H, SHEN Q R, ZHAO Y, et al. Activating α_7 nAChR ameliorates abdominal aortic aneurysm through inhibiting pyroptosis mediated by NLRP3 inflammasome [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(10): 2585-2595.
- [14] IBRAHIM N, BLEICHERT S, KLOPF J, et al. Reducing abdominal aortic aneurysm progression by blocking neutrophil extracellular traps depends on thrombus formation [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2024, 9(3): 342-360.
- [15] WU Z, XU Z, PU H, et al. NINJ1 facilitates abdominal aortic aneurysm formation via blocking TLR4-ANXA2 interaction and enhancing macrophage infiltration [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(31): 2306237.
- [16] CAI D, SUN C, MURASHITA T, et al. ADAR1 non-editing function in macrophage activation and abdominal aortic aneurysm [J]. *Circ Res*, 2023, 132(4): e78-e93.
- [17] WANG Z Y, CHENG J, WANG Y, et al. Macrophage ILF3 promotes abdominal aortic aneurysm by inducing inflammatory imbalance in male mice [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7249.
- [18] DANG G, LI T, YANG D, et al. T lymphocyte-derived extracellular vesicles aggravate abdominal aortic aneurysm by promoting macrophage lipid peroxidation and migration via pyruvate kinase muscle isozyme 2 [J]. *Redox Biol*, 2022, 50: 102257.
- [19] LI J, XIA N, LI D, et al. Aorta regulatory T cells with a tissue-specific phenotype and function promote tissue repair through Tfr1 in abdominal aortic aneurysms [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(9): e2104338.
- [20] ZHANG Y, LIU T, DENG Z, et al. Group 2 innate lymphoid cells protect mice from abdominal aortic aneurysm formation via IL5 and eosinophils [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(7): e2206958.
- [21] SUN L Y, LYU Y Y, ZHANG H Y, et al. Nuclear receptor NR1D1 regulates abdominal aortic aneurysm development by targeting the mitochondrial tricarboxylic acid cycle enzyme aconitase-2 [J]. *Circulation*, 2022, 146(21): 1591-1609.
- [22] TIAN Z, ZHANG Y, ZHENG Z, et al. Gut microbiome dysbiosis contributes to abdominal aortic aneurysm by promoting neutrophil extracellular trap formation [J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(10): 1450-1463.
- [23] 焦志昂, 吕悦悦, 孟 硕, 等. 花生四烯酸衍生物在腹主动脉瘤发生发展中的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(5): 437-443.
- JIAO Z A, CHANG Y Y, MENG S. The role of arachidonic acid derivatives in the development of abdominal aortic aneurysm [J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(5): 437-443.
- [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] GAO J, CHEN Y, WANG H, et al. Gasdermin D deficiency in vascular smooth muscle cells ameliorates abdominal aortic aneurysm through reducing putrescine synthesis [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(5): e2204038.
- [26] YANG K, CUI S, WANG J, et al. Early progression of abdominal aortic aneurysm is decelerated by improved endothelial barrier function via ALDH2-LIN28B-ELK3 signaling [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(32): e2302231.
- [27] ZHAO G, CHANG Z, ZHAO Y, et al. KLF11 protects against abdominal aortic aneurysm through inhibition of endothelial cell dysfunction [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(5): 141673.
- [28] FILIBERTO A C, SPINOSA M D, ELDER C T, et al. Endothelial Pannexin-1 channels modulate macrophage and smooth muscle cell activation in abdominal aortic aneurysm formation [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1521.
- [29] MILLAR J K, SALMON M, NASSER E, et al. Endothelial to mesenchymal transition in the interleukin-1 pathway during aortic aneurysm formation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2024, 167(5): e146-e158.
- [30] SHARMA A K, LU G, JESTER A, et al. Experimental abdominal aortic aneurysm formation is mediated by IL-17 and attenuated by mesenchymal stem cell treatment [J]. *Circulation*, 2012, 126(11 Suppl 1): S38-S45.
- [31] SCHNEIDER F, SAUCY F, DE BLIC R, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells stabilize already-formed aortic aneurysms more efficiently than vascular smooth muscle cells in a rat model [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2013, 45(6): 666-672.
- [32] CHEN L, LIU Y, WANG Z, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles protect against abdominal aortic aneurysm formation by inhibiting NET-induced ferroptosis [J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(5): 939-951.
- [33] ZHANG Y, HUANG X, SUN T, et al. MicroRNA-19b-3p dysfunction of mesenchymal stem cell-derived exosomes from patients with abdominal aortic aneurysm impairs therapeutic efficacy [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 135.
- [34] 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.
- [35] WU Z, ZHANG P, YUE J, et al. Tea polyphenol nanoparticles enable targeted siRNA delivery and multi-bioactive therapy for abdominal aortic aneurysms [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 471.
- [36] WANG L, ZHANG Y, MAO C, et al. Enhancing exosomal delivery to abdominal aortic aneurysms using magnetically responsive chemotactic nanomotors for elastic matrix regenerative repair [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(46): e2405085.
- [37] LIN W, HU K, LI C, et al. A multi-bioactive nanomicelle-based "one stone for multiple birds" strategy for precision therapy of abdominal aortic aneurysms [J]. *Adv Mater*, 2022, 34(44): e2204455.
- [38] HU K, ZHONG L, LIN W, et al. Pathogenesis-guided rational en-

- gineering of nanotherapies for the targeted treatment of abdominal aortic aneurysm by inhibiting neutrophilic inflammation[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(8): 6650-6672.
- [39] GRIEPKE S, GRUPE E, LINDHOLT J S, et al. Selective inhibition of soluble tumor necrosis factor signaling reduces abdominal aortic aneurysm progression[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 942342.
- [40] JOHNSTON W F, SALMON M, POPE N H, et al. Inhibition of interleukin-1 β decreases aneurysm formation and progression in a novel model of thoracic aortic aneurysms[J]. *Circulation*, 2014, 130(11 Suppl 1): S51-S59.
- [41] MORAN C S, JOSE R J, MOXON J V, et al. Everolimus limits aortic aneurysm in the apolipoprotein E-deficient mouse by down-regulating C-C chemokine receptor 2 positive monocytes[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(4): 814-821.
- [42] SHI X, MA W, PAN Y, et al. MiR-126-5p promotes contractile switching of aortic smooth muscle cells by targeting VEPH1 and alleviates Ang II-induced abdominal aortic aneurysm in mice[J]. *Lab Invest*, 2020, 100(12): 1564-1574.
- [43] SHI X, MA W, LI Y, et al. MiR-144-5p limits experimental abdominal aortic aneurysm formation by mitigating M1 macrophage-associated inflammation: suppression of TLR2 and OLR1[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 143: 1-14.
- [44] TSAI H Y, WANG J C, HSU Y J, et al. miR-424/322 protects against abdominal aortic aneurysm formation by modulating the Smad2/3/runt-related transcription factor 2 axis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 27: 656-669.
- [45] LIU Z L, LI Y, LIN Y J, et al. Aging aggravates aortic aneurysm and dissection via miR-1204-MYLK signaling axis in mice[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5985.
- [46] HOSSEINI A, SAHRANAVARD T, REINER Ž, et al. Effect of statins on abdominal aortic aneurysm[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2022, 178: 106284.
- [47] MA H, LIANG W J, SHAN M R, et al. Pravastatin activates activator protein 2 alpha to augment the angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysms[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 14294-14305.
- [48] ROYCHOWDHURY T, KLARIN D, LEVIN M G, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies risk loci for abdominal aortic aneurysm and highlights PCSK9 as a therapeutic target[J]. *Nat Genet*, 2023, 55(11): 1831-1842.
- [49] SAWADA H, DAUGHERTY A, LU H S. Expression of a PCSK9 gain-of-function mutation in C57BL/6J mice to facilitate angiotensin II-induced AAAs[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(7): 915.
- [50] LI Y, ZHENG X, GUO J, et al. Treatment with small molecule inhibitors of advanced glycation end-products formation and advanced glycation end-products-mediated collagen cross-linking promotes experimental aortic aneurysm progression in diabetic mice[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(10): e028081.
- [51] ZHANG F, KENT K C, YAMANOUCHI D, et al. Anti-receptor for advanced glycation end products therapies as novel treatment for abdominal aortic aneurysm[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(3): 416-423.
- [52] FUJIMURA N, XIONG J, KETTLER E B, et al. Metformin treatment status and abdominal aortic aneurysm disease progression[J]. *J Vasc Surg*, 2016, 64(1): 46-54.
- [53] GUO J, WANG Z, XUE M, et al. Metformin protects against abdominal aortic aneurysm by Atg7-induced autophagy[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2022, 31(1): 59-69.
- [54] HE J, LI N, FAN Y, et al. Metformin inhibits abdominal aortic aneurysm formation through the activation of the AMPK/mTOR signaling pathway[J]. *J Vasc Res*, 2021, 58(3): 148-158.
- [55] ORTEGA R, COLLADO A, SELLES F, et al. SGLT-2 (sodium-glucose cotransporter 2) inhibition reduces Ang II (angiotensin II)-induced dissecting abdominal aortic aneurysm in ApoE (apolipoprotein E) knockout mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(8): 1614-1628.
- [56] ZHAO X, CHENG Z, ZHANG H, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits the progression of abdominal aortic aneurysm in mice: the earlier, the better[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2024, 38(5): 873-884.

(此文编辑 文玉珊)