

本文引用: 井德泓, 孙一丹, 周敏. 腹主动脉瘤中血管平滑肌细胞功能: 现状与挑战[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(8): 717-726. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.08.002.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-08-0717-10

· 专家论坛 ·

腹主动脉瘤中血管平滑肌细胞功能: 现状与挑战

井德泓^{1,2}, 孙一丹^{1,2}, 周敏^{1,2}

南京大学医学院附属鼓楼医院 1. 心血管医学中心, 2. 血管外科, 江苏省南京市 210000

[专家简介] 周敏, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 现任鼓楼医院党委委员、副院长、南部院区(心脑血管病医院)院长、心血管医学中心常务主任。长期从事外周与大血管疾病的临床诊疗及基础研究工作, 尤其擅长主动脉夹层、胸腹主动脉瘤、感染性主动脉瘤等疑难血管疾病的开放手术、介入治疗与杂交手术, 对下肢动脉硬化闭塞症、颈动脉狭窄、糖尿病足等常见血管病症亦有丰富的诊疗经验, 能高效处理主动脉支架术后内漏等复杂术后并发症。担任江苏省医学会血管外科分会主任委员等多项重要学术职务。先后主持国家自然科学基金等各类重点科研项目 20 余项, 在国内外顶级学术期刊发表高水平 SCI 论文 90 余篇, 荣获十余项省级科技进步奖、医学科技奖, 并入选多项省级重点人才培养工程。



[摘要] 腹主动脉瘤是一种以腹主动脉局部扩张为特征的严重血管疾病, 其发病机制复杂, 涉及慢性炎症、细胞外基质降解及血管细胞稳态失衡等多个环节, 目前临床上仍缺乏能有效延缓或逆转其进展的药物治疗策略。血管平滑肌细胞作为主动脉中膜的主要细胞成分, 其功能失调在腹主动脉瘤的发生与发展过程中起着核心作用。该综述系统阐述了血管平滑肌细胞在腹主动脉瘤中的关键病理生理过程, 包括细胞衰老、表型转换、多种程序性死亡方式(包括凋亡、焦亡及铁死亡)、机械感知异常及其介导的细胞外基质降解。在此基础上, 进一步探讨了靶向血管平滑肌细胞衰老、死亡及表型重塑等环节的潜在治疗策略。最后, 该综述对该领域未来的研究方向进行了展望, 以期对腹主动脉瘤的机制研究与防治提供新的思路 and 理论依据。

[关键词] 腹主动脉瘤; 血管平滑肌细胞; 心血管疾病

[中图分类号] R5;R6

[文献标识码] A

Vascular smooth muscle cell function in abdominal aortic aneurysm: current understanding and challenges

Jing Dehong^{1,2}, Sun Yidan^{1,2}, Zhou Min^{1,2}

1. Cardiovascular Medicine Center, 2. Department of Vascular Surgery, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu 210000, China

[ABSTRACT] Abdominal aortic aneurysm is a severe vascular disease characterized by localized dilation of the abdominal aorta, with a complex pathogenesis involving multiple processes such as chronic inflammation, degradation of the extracellular matrix, and imbalance in vascular cell homeostasis. Currently, there is a lack of effective drug treatment strategies in clinical practice to delay or reverse its progression. Vascular smooth muscle cells, as the main cellular component of the aortic media, play a central role in the development and progression of abdominal aortic aneurysm through their dysfunctional state. This review systematically elaborates on the key pathophysiological processes of vascular smooth muscle cells in abdominal aortic aneurysm, including cellular senescence, phenotypic switching, various forms of programmed cell death (including apoptosis, pyroptosis and ferroptosis), impaired mechanosensing, and their mediated degradation of the extracellular matrix. Building on this, this review further discusses potential therapeutic strategies targeting vascular smooth muscle cell senescence, death, and phenotypic remodeling. Finally, this review provides prospects for future re-

[收稿日期] 2025-12-06

[修回日期] 2026-01-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82400945, 8250062138); 江苏省卫生健康委科研项目(H2023079)

[作者简介] 井德泓, 博士研究生, 研究方向为血管平滑肌细胞泡沫化对腹主动脉瘤的影响, E-mail: 191230017@smail.nju.edu.cn. 周敏, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为外周与大血管疾病的临床诊疗与基础研究, 以及血管平滑肌细胞功能异常介导腹主动脉瘤等血管疾病的发病机制与靶向干预策略, E-mail: zhousminnju@nju.edu.cn.

search directions in this field, aiming to provide new ideas and theoretical basis for the mechanism research and prevention of abdominal aortic aneurysm.

[KEY WORDS] abdominal aortic aneurysm; vascular smooth muscle cells; cardiovascular diseases

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)是临床高发且致死性强的大血管退行性疾病,其核心病理特征为腹主动脉局部异常扩张,破裂后死亡率极高,严重威胁中老年人群的生命健康。目前临床仅能对符合指征的患者进行手术干预,尚无有效药物可延缓或逆转 AAA 的病情进展,疾病防治面临显著瓶颈。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)作为主动脉中膜的核心组成细胞,其稳态失衡与功能失调是驱动 AAA 发生发展的关键病理机制,涉及细胞衰老、表型重塑、程序性死亡、机械感知异常及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解等多重病理过程。近年来,随着单细胞测序、空间多组学等技术的发展,学界对 VSMC 在 AAA 中的调控机制认知不断深化,但细胞时空异质性、多细胞交互作用及临床转化等难题仍有待突破。本文系统梳理了 VSMC 各类功能异常介导 AAA 进展的分子机制,总结了当前靶向 VSMC 的潜在治疗策略,剖析了现有研究的局限与临床转化障碍,并展望了该领域未来的研究方向,旨在为 AAA 的机制深挖与新型防治靶点研发提供理论支撑与新思路。

1 AAA 与 VSMC 的生理基础

1.1 AAA 的临床意义

AAA 是一种以腹主动脉局部扩张为主要特征的血管病变,好发于肾动脉以下的主动脉段^[1]。近年来的人群超声筛查数据显示,65 岁以上男性与 70 岁以上女性中 AAA 的患病率分别约为 1.3% 与 0.2%^[2-3]。全球范围内,AAA 每年导致约 20 万人死亡,年龄标准化死亡率为 2.19/10 万^[4]。AAA 一旦破裂,即使接受紧急干预,总体死亡率仍高达 90%^[5]。日本、印度、中国和美国是报告 AAA 相关死亡人数最多的国家^[4]。AAA 的发生与多种危险因素相关,包括男性、年龄增长、吸烟、遗传、肥胖和高胆固醇血症等^[6],男女患病比例约为(3.5~6):1^[7]。关于 AAA 危险因素的研究显示,该病属于退行性主动脉病变,其临床特征与病理表现均与动脉粥样硬化性血管疾病存在一定程度的重叠^[8]。尽管冠心病和外周动脉粥样硬化与 AAA 存在关联,但二者之间究竟是存在因果关系,还是仅为危险因素,目前尚未明确^[9-10]。AAA 的诊断标准通常为腹主动脉直

径超过正常参考值的 1.5 倍,或绝对直径 ≥ 30 mm^[11]。传统上,AAA 的识别主要依据典型三联征(腹痛、低血压/休克及搏动性肿块),但仅有 25%~50% 的患者会表现出全部症状^[12]。目前,临床上对于因腹痛就诊的患者,常通过超声检查来明确或排除 AAA^[13]。超声检测被视为无症状 AAA 筛查的金标准^[13],针对 65 岁及以上高危人群开展筛查已被证实可有效降低 AAA 相关死亡率^[14]。对于动脉瘤直径超过 55 mm 的患者,手术干预是主要治疗方式,具体包括开放性修复和血管内动脉瘤修复^[13,15]。然而,多数 AAA 患者为偶然发现,仅 34%~54% 符合手术指征,其中 19%~34% 的患者拒绝接受手术^[16]。对于未接受手术治疗的患者,目前仍缺乏能有效延缓或逆转动脉瘤进展的药物治疗方案^[13,15]。因此,药物研发仍是该领域的重要突破口。

AAA 的发病机制涉及血管壁炎症反应、VSMC 功能异常以及 ECM 降解等多种病理过程的交互作用^[17]。其中,中膜弹性层的变性与破坏是 AAA 组织病理学的核心特征,而 VSMC 正是构成该结构的主要细胞成分^[18]。此外,VSMC 还广泛参与血管壁炎症细胞浸润、氧化应激反应及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)分泌增加等关键过程^[17]。作为主动脉壁中最丰富的细胞类型,VSMC 在 AAA 的发生与发展中具有核心地位^[19]。接下来,本文将深入探讨 VSMC 在血管生理中的作用及其表型转换的概念与机制,并从分子层面揭示其在 AAA 形成与进展中的关键作用。

1.2 VSMC 的正常生理功能与异质性

正常主动脉壁由内膜、中膜和外膜三层结构组成,VSMC 主要分布于中膜,是该层最主要的细胞类型,对维持血管结构完整性与功能稳态具有关键作用^[20]。在生理状态下,VSMC 主要表现为收缩表型,细胞呈纺锤形,表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、平滑肌肌球蛋白重链(smooth muscle myosin heavy chain, SMMHC)、平滑肌蛋白 22 α (smooth muscle protein 22 α , SM22 α)及平滑肌钙调蛋白(calponin, CNN)等收缩蛋白^[21],从而调控血管收缩、动脉张力及血流分布^[22]。然而,VSMC 具有高度可塑性,动脉粥样硬化、高血压和 AAA 等病理状态,受细胞因子刺激,其可由收缩表型转换为合成表型,表现为收缩蛋白表达降低,而骨桥

蛋白(osteopontin, OPN)等合成蛋白表达升高^[22-24]。此外,越来越多的研究表明,VSMC 在胚胎发育阶段通过遗传及表观遗传机制参与血管生成^[22,25-26],其调控紊乱可能为成年后 AAA 的发生埋下隐患。随着单细胞 RNA 测序技术的持续发展,2022 年的一项研究对健康小鼠的主动脉解剖区域分段测序,进一步将 VSMC 细分为 VSMC1 至 VSMC5 及 Sca1⁺VSMC 亚群,各亚群分别以 Ramp1、Vim、Camk2d、Malat1 和 Mrc1 为标志物,其中 Sca1⁺VSMC 数量较少,具有干细胞样特性。值得注意的是,VSMC4 在腹部区域呈现显著增多,其高表达的 Malat1 与 AAA 的发生密切相关,这在一定程度上解释了为何全身灌注血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 常诱发 AAA^[27]。综上所述,深入探讨 VSMC 的功能特性及表型转换机制,不仅有助于揭示血管稳态维持与病理状态下的分子调控网络,更为阐明 AAA 的发病机制以及开发新的治疗策略提供了坚实的理论依据。

2 VSMC 功能失调与 AAA

2.1 VSMC 衰老

年龄增长是 AAA 发病的主要危险因素,VSMC 衰老在 AAA 的发生与发展中起着重要作用^[28]。研究发现,在人类 AAA 病灶中,与血管衰老密切相关的去乙酰化酶 1 (Sirtuin 1, SIRT1) 的表达显著降低。在动物模型中,VSMC 特异性敲除 SIRT1 可加速 Ang II 诱导的 AAA 形成与破裂,并加重相关病理改变。相反,VSMC 特异性过表达 SIRT1 则可抑制 Ang II 诱导的 ApoE^{-/-}小鼠 AAA 的发生与发展,该作用主要是通过调控 p53/p21 信号通路延缓血管衰老,从而降低 AAA 的发生风险^[29]。此外,在巨核细胞白血病易位基因 1 (megakaryoblastic leukemia 1, MKL1) 全敲除小鼠中,Ang II 诱导的 p53、p21、p16 等关键衰老标志物表达水平显著降低;MKL1 缺失可保护小鼠免受 Ang II 诱导的 AAA 形成与主动脉破裂,其机制可能与 MKL1/p38 MAPK 通路相关^[30]。在进一步研究中,通过腹腔注射促红细胞生成素(erythropoietin, EPO) 建立的新型小鼠 AAA 模型显示,EPO 可诱导 VSMC 衰老,具体表现为 β -半乳糖苷酶活性和 p21 蛋白表达升高,SIRT1 表达降低^[31-32]。综上,VSMC 衰老及其相关信号通路的异常调控在 AAA 发病机制中发挥重要作用,这也为进一步探索靶向 VSMC 衰老的治疗策略提供了理论依据。

2.2 VSMC 死亡

VSMC 数量减少是 AAA 形成中的关键事件,这

不仅导致主动脉壁中胶原蛋白生成减少,还会损伤血管壁弹性,进而影响主动脉正常功能的发挥^[33]。VSMC 的死亡涉及多条分子通路,包括细胞凋亡、焦亡和铁死亡等。

2.2.1 细胞凋亡 VSMC 凋亡可由促炎细胞因子、氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)、高浓度一氧化氮(nitric oxide, NO)及机械损伤等因素诱导^[34]。在此过程中,转录因子 EB(transcription factor EB, TFEB) 作为自噬与溶酶体生物合成的重要调控因子,通过上调 Bcl-2 有效抑制 VSMC 凋亡;而外源性药物 2-羟丙基- β -环糊精(2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, HP β CD) 则可通过 TFEB 依赖性机制抑制 VSMC 凋亡,从而减缓 AAA 形成^[35]。此外,研究表明,在 AAA 早期,VSMC 呈现去分化状态,即由收缩表型转换为合成表型;而在 AAA 晚期,细胞凋亡则成为主导特征。激活转录因子 3(activating transcription factor 3, ATF3) 在 AAA 的发生发展过程中发挥双向调控作用:在早期阶段,ATF3 通过靶向血小板衍生生长因子受体 β (platelet-derived growth factor receptor- β , PDGFR- β) 的启动子区域,促进 VSMC 增殖,从而导致血管内层增厚;而在晚期阶段,ATF3 的缺失会下调 Bcl-2 表达,触发 Caspase-3 依赖性凋亡,加速 AAA 的形成^[36]。

2.2.2 细胞焦亡 细胞焦亡也是促使 VSMC 减少的重要方式,主要由 Caspase 家族介导,触发焦亡蛋白 D(gasdermin D, GSDMD) 发生自切割,形成细胞膜穿孔,进而导致细胞内容物外泄及细胞死亡^[37]。在此过程中,NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体的激活起着关键作用^[38]。研究显示,激活 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR) 可抑制 NLRP3 炎症小体的形成,减少 GSDMD 表达,从而延缓 AAA 的进展^[39]。此外,来源于平滑肌肌动蛋白基因的 circACTA2 可通过抑制核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) p65 和 p50 的表达,减轻 NLRP3 炎症小体的激活及 VSMC 的焦亡^[40]。

2.2.3 铁死亡 铁死亡是一种特殊的细胞死亡方式,由失控的脂质过氧化、铁离子积累及活性氧(reactive oxygen species, ROS) 产生共同驱动,在 AAA 的发生发展中也发挥着重要作用^[41-43]。在人类及小鼠的 AAA 主动脉壁组织中均存在铁元素的富集现象,而铁过载引发的氧化应激与炎症反应会进一步加剧 AAA 的形成^[44]。香烟烟雾提取物(cigarette smoke extract, CSE) 可诱导 VSMC 发生铁死亡,其特征表现为环氧合酶 2(cyclooxygenase-2,

COX2)mRNA 上调、脂质过氧化水平升高以及谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 耗竭, 但这一效应在内皮细胞中未被观察到, 表明铁死亡主要通过 VSMC 发挥作用^[45]。此外, 生物信息学分析还鉴定出 AAA 中存在 20 个潜在的铁死亡相关差异表达基因, 包括白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 (stearoyl-CoA desaturase, SCD)、过氧化物氧化蛋白 1 (peroxiredoxin 1, PRDX1) 等^[46]。铁死亡抑制剂 Fer-1 (Ferrostatin-1) 可通过激活溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)/谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 轴抑制 VSMC 铁死亡, 从而减轻 Ang II 诱导的 AAA 形成^[47]。Wu 等^[48]的研究进一步发现, 抑制高迁移率族蛋白 B2 (high mobility group box 2, HMGB2) 可使 Ang II 处理的 VSMC 中 NF- κ B 信号通路失活, 同时伴随 Fe^{2+} 、长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 和 COX2 水平降低, 以及 GPX4 和铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1) 水平增加, 从而减弱 Ang II 诱导的 VSMC 铁死亡及小鼠 AAA 形成。

综上, 这些发现揭示了多种 VSMC 死亡机制在 AAA 发病过程中的重要作用, 为探索针对性干预措施提供了新的理论依据。

2.3 VSMC 表型转换

转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 通路在维持 VSMC 收缩表型中发挥关键作用, 主要通过受体和 Smad 蛋白上调 α -SMA、SMMHC 及 CNN 等收缩蛋白的表达, 保障血管正常的收缩功能^[19]。反之, 清除 TGF- β 已被证实可显著促进 Ang II 诱导的胸主动脉瘤和 AAA 形成^[49]。同时, 血小板源性生长因子 BB (platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB) 在调控 VSMC 表型转换中也扮演重要角色: 它可促进转录因子 Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4) 从细胞核向细胞质易位, 并增强 KLF4 与肌动蛋白之间的相互作用, 无论是 KLF4 磷酸化还是 SUMO 化修饰, 均参与细胞骨架的调节, 进而影响 VSMC 收缩相关基因的表达^[50]。在进一步研究中, Lei 等^[51]观察到, 在 AAA 患者及相应小鼠模型中, KLF4 表达显著上调, 而序列相似性家族 3 成员 A (family with sequence similarity 3 member A, FAM3A) 表达则显著下降; 经 PDGF-BB 处理后, 重组 FAM3A 肽可呈浓度依赖性地提高 VSMC 收缩表型蛋白的表达; 在 FAM3A 过表达小鼠中, 该肽还能抑制 KLF4 蛋白表达; 这一作用与 FAM3A 促进 KLF4 泛素化及抑制其核定位密切相

关, 而阻断 TGF- β /Smad 通路可消除此效应, 提示 TGF- β /KLF4 轴在 FAM3A 介导的 VSMC 表型转换中具有重要意义。此外, 半乳糖凝集素 1 (galectin-1, Gal-1) 在急性和慢性炎症消退中发挥关键作用, 其表达缺失与 α -SMA 降低、KLF4 上调密切相关, 进而促进动脉粥样硬化和 AAA 发展^[52]。

生理条件下, 血管周围的交感神经通过调控血管收缩维持心血管稳定, 但过度的交感神经支配会释放细胞外 ATP, 激活 eATP/P2rx4/p38 信号通路, 进而推动 VSMC 表型转换, 加速 AAA 的进展^[53]。同时, PI3K/Akt 信号通路在维持 VSMC 收缩表型中发挥重要作用, 可通过诱导叉头框蛋白 O (forkhead box O, FoxO) 磷酸化抑制其活性。而 FoxO3a 已被证实能促进 VSMC 表型转换, 并通过激活 p62/LC3B II 自噬通路进一步加速 AAA 的形成^[54]。这些信号通路及调控因子共同构成 VSMC 表型转换的复杂调控网络 (图 1), 其失衡不仅会改变 VSMC 的功能状态, 更为 AAA 的发生与发展提供了分子基础。

2.4 VSMC 与 ECM 降解

ECM 主要由弹性蛋白、胶原蛋白、非胶原糖蛋白及蛋白聚糖/糖胺聚糖等成分构成, 对维持血管弹性和结构完整性至关重要^[55]。在 AAA 形成过程中, ECM 降解是关键的病理生理事件, 部分过程由 VSMC 主动介导^[56]。具体而言, VSMC 通过分泌基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 及其天然抑制因子基质金属蛋白酶组织抑制因子 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP), 调控主动脉重塑过程。在 AAA 形成过程中, MMP-2 和 MMP-9 的表达显著升高, 进而加速 ECM 的降解^[57]。此外, MT1-MMP 作为激活 MMP-2 的关键因子, 其在人类 AAA 组织中的活性显著增强, 同时伴随 TIMP-1 和 TIMP-3 蛋白水平的升高, 这可能反映了机体为平衡 MMP 活性上升而启动的代偿性抑制机制^[58]。进一步研究发现, 体外抑制 VSMC 中特定亚型标志物转移相关肺腺癌转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 的表达, 可显著降低 MMP-2/MMP-9 及炎症因子白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的水平。而在体内实验中, MALAT1 抑制剂能够有效阻止 Ang II 诱导的小鼠主动脉壁 ECM 降解及炎症水平升高, 进而抑制 AAA 的形成^[27]。总的来说, VSMC 介导的 ECM 降解及其调控机制, 既为阐明 AAA 的发病过程提供了重要的分子依据, 也为开发针对性干预策略奠定了理论基础。

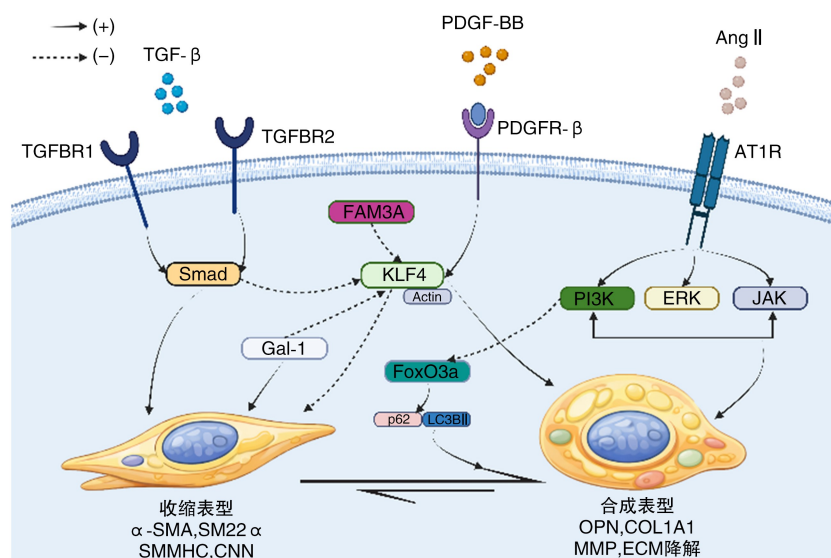


图 1. VSMC 表型转换与信号通路网络

Figure 1. Phenotypic switching of VSMC and the signaling pathway network

2.5 VSMC 的应激反应

氧化应激是指细胞内 ROS 过量产生的现象,在 AAA 的发生发展中发挥重要作用。它通过诱导细胞早衰、加剧 VSMC 死亡与分化、促进 ECM 降解以及激活促炎细胞因子生成,直接推动 AAA 的形成^[59-60]。在这一过程中,核受体亚家族 1 组 D 成员 1 (nuclear receptor subfamily 1 group D member 1, NR1D1) 在 AAA 组织中的表达显著上调,其作用机制主要是通过抑制线粒体三羧酸循环关键酶乌头酸酶 2 (aconitase 2, ACO2),下调 VSMC 线粒体的呼吸能力,增加线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 损伤,降低线粒体膜电位,进而导致 ROS 生成增多和氧化应激加剧,最终促进线粒体介导的细胞凋亡。补充 ACO2 的下游代谢物 α-酮戊二酸可部分逆转上述过程,对小鼠 AAA 的预防和治疗具有积极作用^[61]。

此外,在 Ang II 诱导的小鼠 AAA 模型中,内质网应激水平显著升高,同时伴随葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78) 和葡萄糖调节相关蛋白 94 (glucose-regulated protein 94, GRP94) 等应激相关蛋白的表达上调。与此同时,细胞焦亡的关键执行蛋白 GSDMD 可通过增强内质网应激相关的 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 信号通路,进一步促进鸟氨酸脱羧酶 1 (ornithine decarboxylase 1, ODC1) 的表达;而 ODC1 介导的腐胺生成会加剧 VSMC 的促炎表型,进而推动 AAA 的形成。研究发现,抑制 ODC1 的表达能有效减少腐胺生成,并显著抑制 Ang II 诱导的小鼠 AAA 形成^[62]。VSMC 在 AAA 发病过程中构成了一个复杂的病理

网络,其氧化应激与内质网应激引发的应激反应是主要诱因,相关调控机制为深入理解 AAA 的发生和发展提供了新的分子靶点。

2.6 VSMC 的机械感知异常

AAA 的发生发展与 VSMC 机械感知功能的失调密切相关。在病变主动脉组织中,血管壁局部应力分布发生显著改变,增强的机械信号可激活血管重塑过程。值得注意的是,AAA 患者的 VSMC 常呈现“机械疲劳”状态,表现为细胞刚度增加及张力持续积累。这种机械特性的改变可能削弱 VSMC 对力学刺激的敏感性,进而影响其修复能力,进一步加速 AAA 的病理进程^[63-64]。细胞骨架交联蛋白 α-肌动蛋白 2 在维持 VSMC 机械特性中发挥重要作用。研究显示,在 AAA 发病过程中,α-肌动蛋白 2 的表达显著升高,导致 VSMC 的刚度增强。在 AAA 促进信号 Netrin-1 的作用下,VSMC 通过上调 α-肌动蛋白 2 的表达维持机械稳态,这一变化为机械感应离子通道 Piezo1 的激活创造了条件。Piezo1 作为一种机械门控阳离子通道,能够感知血管壁机械力变化并调控 VSMC 功能。然而,Piezo1 活性过度激活可能引发血管壁病理性重塑,加速 AAA 进展。因此,抑制 Piezo1 活性被视为潜在治疗策略,有望减轻血管壁病理性重塑,从而预防 AAA 的发生与发展^[64]。VSMC 的机械感知功能在 AAA 发病机制中扮演着关键角色。调控 α-肌动蛋白 2、Piezo1 等机械感知相关分子,有望为 AAA 的防治提供新的思路与潜在靶点。

VSMC 的功能失调(如衰老、死亡、表型转换及

机械感知异常等)构成了 AAA 发生发展的多维度病理基础(图 2)。深入阐明这些核心机制,不仅能系统揭示 AAA 的细胞生物学本质,也为突破当前临

床治疗瓶颈、探索靶向 VSMC 的新型干预策略提供了关键理论依据与可行分子靶点。下文将系统评述靶向 VSMC 的现有策略与新兴方向。

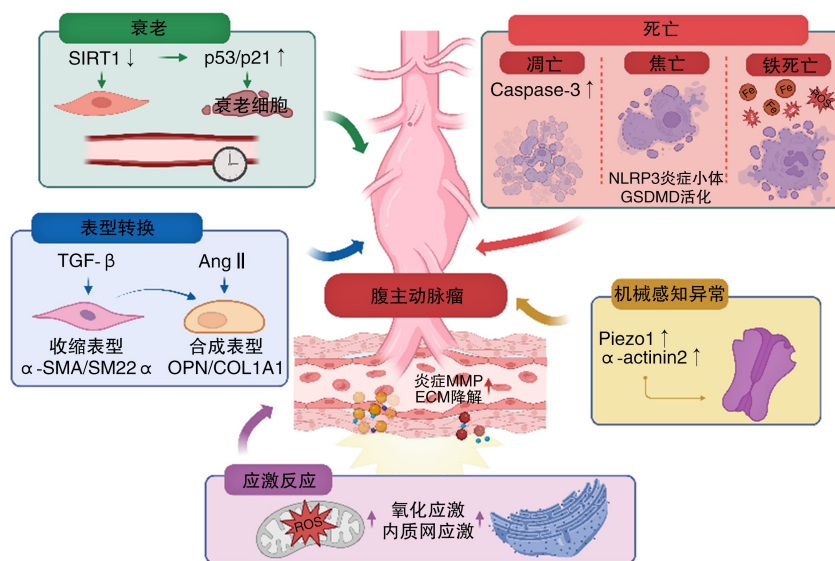


图 2. VSMC 在 AAA 中的多功能调控网络

Figure 2. The multifunctional regulatory network of VSMC in AAA

3 临床相关性与研究前景

3.1 研究局限与临床转化障碍

尽管对 VSMC 在 AAA 中的作用机制理解不断深入,但将基础研究成果转化为临床有效的防治策略仍面临多重严峻挑战。具体而言,当前研究存在以下瓶颈:①AAA 复杂微环境中多细胞交互作用的机制研究;②VSMC 的时空异质性特征及精准靶向治疗策略,需把握患者治疗的“时间窗”与“空间窗”;③缺乏基于 VSMC 的高度特异性治疗靶点及靶向递送系统;④已有心血管药物治疗 AAA 的进一步临床研究,需弥合临床前模型与人体疾病之间的“物种鸿沟”;⑤新型 AAA 治疗药物或技术手段的临床转化开发。

除此之外,临床常用心血管药物对 AAA 的治疗效果也备受争议。2000 年至 2016 年间,多项随机临床试验针对多西环素、罗红霉素、普萘洛尔、培美司特及培哌普利等常见心血管药物的 AAA 疗效展开了评估。尽管这些药物在进入临床试验前,已在动物体内实验及人类 AAA 体外培养模型中证实具有治疗效果,但临床试验结果均未达预期,这可能与人体内环境的独特性密切相关^[65]。此外,常用于高血压治疗的 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂类药物,以及他汀

类/贝特类降脂药、降糖药、抗凝与抗血小板药物等,其临床试验结果同样不尽理想。符合纳入标准的患者数量有限、患者依从性差、药物耐受性不佳、用药剂量不足,以及超声等评估设备存在主观性等,可能是导致试验失败的主要原因^[66]。

因此,未来研究亟须打破学科壁垒,综合运用空间多组学、人类疾病模型与智能递送技术,将这些挑战转化为精准靶点发现与创新疗法开发的突破口,最终实现从分子机制研究到临床治愈的跨越。

3.2 靶向 VSMC 的潜在治疗策略

近期研究发现,β₂ 肾上腺素能受体(β₂-adrenoceptor, β₂AR)激动剂福莫特罗可通过靶向 β₂AR/cAMP/SIRT1 信号通路延缓 VSMC 衰老,进而抑制 AAA 的发生和发展^[32]。牛黄熊去氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA)则通过抑制 VSMC 内质网应激,减缓 AAA 的形成^[67]。此外,天然中药成分隐丹参酮(cryptotanshinone, CTS)已被证实能抑制 Ang II 诱导的 ApoE^{-/-}小鼠 AAA 形成,其机制可能与 CTS 促进核因子 E2 相关因子(nuclear factor erythroid 2-related factor, Nrf)靶基因转录、减少 VSMC 中 NLRP3 炎症小体激活及 GSDMD 介导的细胞焦亡密切相关^[68]。

在手术干预方面,腹腔神经节切除术(celiac ganglionectomy, CGX)被认为可通过减少交感神经

过度支配,抑制 Ang II 诱导的小鼠 VSMC 表型转换及 AAA 的进展。类似地,6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine,6-OHDA)也展现出相似作用。然而,这些研究目前仍停留在实验室阶段,尚未实现临床转化^[53]。总体而言,针对 VSMC 功能失调的机制开发有效干预措施,仍是 AAA 治疗领域的重要研究方向。未来研究应进一步探索这些潜在治疗策略的临床应用价值,以期 AAA 患者提供更有效的治疗手段。

3.3 未来研究方向

目前,AAA 的研究主要聚焦于血管壁的改变,而血管周围脂肪组织(perivascular adipose tissue, PVAT)在 AAA 发病机制中的作用正逐渐受到关注。近年来的研究表明,PVAT 不仅在维持血管稳态中发挥重要作用,还能通过旁分泌途径与血管紧密互动,如一氧化氮、脂联素、瘦素及 H_2O_2 等调节信号的变化,会导致血管张力改变及血管壁炎症(图 3),这提示其对心血管疾病的发生具有潜在致病作用^[69]。研究发现,PVAT 体积与动脉瘤体积呈正相关,且 AAA 患者 PVAT 中炎症基因表达及 ECM 降解均较为显著^[70]。尽管胸部 PVAT 移植已被证实可显著抑制 VSMC 凋亡并延缓 AAA 形成^[71],但腹部 PVAT 的作用,尤其是其与 VSMC 的相互作用机制仍未明确。因此,未来研究应着重探索不同部位的 PVAT 与 VSMC 之间的相互作用,为 AAA 的治疗提供新的思路。

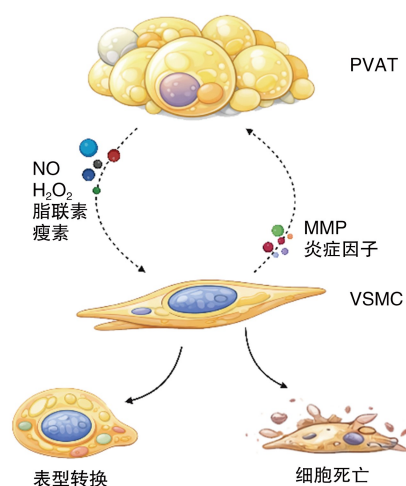


图 3. PVAT 与 VSMC 相互作用模式示意图

Figure 3. Schematic diagram of the interaction mode between PVAT and VSMC

此外,VSMC 的时空异质性为 AAA 研究开辟了新方向。近年来,研究者在 VSMC 空间异质性领域

取得突破性进展,尤其聚焦于主动脉不同分段动脉瘤发病机制的差异研究。例如,主动脉弓与腹主动脉在 AAA 形成中的机制存在显著差异,且 VSMC 可被划分为多个亚型,这为探讨 VSMC 在 AAA 发生过程中的不同功能提供了理论依据^[27]。在时间异质性方面,ATF3 在 AAA 不同阶段发挥不同作用,提示同一分子在疾病进程中可能具有多重效应^[36]。目前,大多数研究聚焦于 AAA 形成后的晚期病理机制,对其早期分子机制的认知仍较为有限。因此,未来需加强对 AAA 早期阶段的研究,深入探索早期病理变化及分子信号通路,为临床早期 AAA 患者提供新的治疗策略。此外,代谢重编程、机械力学信号传导及表观遗传学在 AAA 发生发展中的作用尚未得到详细阐释。对这些领域的深入研究有望揭示更多潜在致病机制,为新治疗策略的开发提供科学依据。

在临床转化方面,尽管一些常用药物已在临床试验中用于 AAA 相关疾病的治疗,但这些药物在 AAA 治疗中的效果仍不理想^[66]。因此,开发针对 AAA 病理机制的新型药物将是未来研究的重点之一。此外,传统中药在 AAA 治疗中的潜力不容忽视。尽管中药体系庞大且机制尚未完全明确,但近年来成都中医药大学研究团队提出了一种新的全基因组泛膜蛋白超家族 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)药物筛选平台,为从中药复杂体系中快速筛选潜在有效成分提供了可能^[72]。GPCR 作为众多上市药物的靶点,在 AAA 领域的研究却相对较少。因此,未来可通过建立 VSMC 特异性 GPCR 组学数据库,筛选出调控 VSMC 表型转换或凋亡的关键受体,并开发多靶点中药复方或纳米递送系统,以推动中药在 AAA 治疗中的临床应用。

4 总结与展望

VSMC 功能失调是 AAA 发生发展的核心环节。近年来,随着单细胞测序、空间转录组及代谢组学等技术的应用,研究者逐步揭示了 VSMC 调控 AAA 发展的多元机制。在分子层面,VSMC 的死亡、表型转换及细胞衰老等过程均被证实与 AAA 密切相关。值得注意的是,VSMC 的时空异质性正逐渐成为研究焦点,其表型转换呈现出阶段特异性(早期/晚期)与区域差异性(胸主动脉/腹主动脉),这为 AAA 的精准干预提供了重要理论依据。在治疗策略方面,靶向 VSMC 功能重塑的新型疗法展现出良好的潜力。例如,福莫特罗可通过靶向 SIRT1 延缓细胞

衰老, 隐丹参酮能抑制 VSMC 中 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡, 从而减少 AAA 形成。此外, 基于 GPCR 靶点的中药活性成分与力学仿生材料, 为 AAA 的多模式干预提供了新思路。然而, 当前研究仍面临若干挑战: ①VSMC 与 PVAT 的交互机制尚未完全阐明; ②AAA 时空特异性研究尚处于初步阶段, 有待进一步深入探索; ③多数临床前研究依赖小鼠模型, 相关机制的临床药物转化及临床试验开展仍存在局限。未来通过多学科交叉融合与技术创新, 靶向 VSMC 功能失调的干预策略有望为 AAA 的防治开辟新路径。

[参考文献]

- [1] Ernst C B. Abdominal aortic aneurysm[J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(16): 1167-1172.
- [2] Svensjo S, Bjorck M, Wanhainen A. Current prevalence of abdominal aortic aneurysm in 70-year-old women[J]. *J Vasc Surg*, 2013, 57(5): 1447.
- [3] Oliver-Williams C, Sweeting M J, Turton G, et al. Lessons learned about prevalence and growth rates of abdominal aortic aneurysms from a 25-year ultrasound population screening programme[J]. *Br J Surg*, 2018, 105(1): 68-74.
- [4] Wei L, Bu X, Wang X, et al. Global burden of aortic aneurysm and attributable risk factors from 1990 to 2017[J]. *Glob Heart*, 2021, 16(1): 35.
- [5] Golledge J. Abdominal aortic aneurysm: update on pathogenesis and medical treatments[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4): 225-242.
- [6] Song P, He Y, Adeloye D, et al. The global and regional prevalence of abdominal aortic aneurysms: a systematic review and modeling analysis[J]. *Ann Surg*, 2023, 277(6): 912-919.
- [7] Kim L G, Thompson S G, Marteau T M, et al. Screening for abdominal aortic aneurysms: the effects of age and social deprivation on screening uptake, prevalence and attendance at follow-up in the MASS trial[J]. *J Med Screen*, 2004, 11(1): 50-53.
- [8] Persson S E, Holsti M, Mani K, et al. Difference in risk factor profile for abdominal aortic aneurysm and thoracic aortic aneurysm[J]. *J Vasc Surg*, 2025, 81(2): 335-341.
- [9] Cornuz J, Sidoti Pinto C, Tevaearai H, et al. Risk factors for asymptomatic abdominal aortic aneurysm: systematic review and meta-analysis of population-based screening studies[J]. *Eur J Public Health*, 2004, 14(4): 343-349.
- [10] Golledge J, Norman P E. Atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm: cause, response, or common risk factors? [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(6): 1075-1077.
- [11] 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.
Lei Q Q, Shen Z W, Sun M X, et al. Recent advances in the pathogenesis and preventive strategies of abdominal aortic aneurysm[J]. *Chin J Arterioscler*, 2025, 33(7): 579-586.
- [12] Fielding J W, Black J, Ashton F, et al. Diagnosis and management of 528 abdominal aortic aneurysms[J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1981, 283(6287): 355-359.
- [13] Sakalihasan N, Michel J B, Katsargyris A, et al. Abdominal aortic aneurysms[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 34.
- [14] Wanhainen A, Hultgren R, Linne A. Outcome of the swedish nationwide abdominal aortic aneurysm screening program[J]. *J Vasc Surg*, 2017, 65(2): 585.
- [15] Sakalihasan N, Limet R, Defawe O D. Abdominal aortic aneurysm[J]. *Lancet*, 2005, 365(9470): 1577-1589.
- [16] Ulug P, Sweeting M J, Von Allmen R S, et al. Morphological suitability for endovascular repair, non-intervention rates, and operative mortality in women and men assessed for intact abdominal aortic aneurysm repair: systematic reviews with meta-analysis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10088): 2482-2491.
- [17] Quintana R A, Taylor W R. Cellular mechanisms of aortic aneurysm formation[J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): 607-618.
- [18] López-Candales A, Holmes D R, Liao S, et al. Decreased vascular smooth muscle cell density in medial degeneration of human abdominal aortic aneurysms[J]. *Am J Pathol*, 1997, 150(3): 993-1007.
- [19] Qian G, Adeyanju O, Olajuyin A, et al. Abdominal aortic aneurysm formation with a focus on vascular smooth muscle cells[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(2): 191.
- [20] Mazurek R, Dave J M, Chandran R R, et al. Vascular cells in blood vessel wall development and disease[J]. *Adv Pharmacol*, 2017, 78: 323-350.
- [21] Ailawadi G, Moehle C W, Pei H, et al. Smooth muscle phenotypic modulation is an early event in aortic aneurysms[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 138(6): 1392-1399.
- [22] Owens G K, Kumar M S, Wamhoff B R. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease[J]. *Physiol Rev*, 2004, 84(3): 767-801.
- [23] Chen R, Mcvey D G, Shen D, et al. Phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(20): e031121.
- [24] Zhong L, He X, Si X, et al. SM22 α (smooth muscle 22 α) prevents aortic aneurysm formation by inhibiting smooth muscle cell phenotypic switching through suppressing

- reactive oxygen species/NF- κ B (nuclear factor- κ B) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(1): e10-e25.
- [25] Lambert J, Jørgensen H F. Epigenetic regulation of vascular smooth muscle cell phenotypes in atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2025, 401: 119085.
- [26] Wang G, Jacquet L, Karamariti E, et al. Origin and differentiation of vascular smooth muscle cells [J]. *J Physiol*, 2015, 593(14): 3013-3030.
- [27] Yu L, Zhang J, Gao A, et al. An intersegmental single-cell profile reveals aortic heterogeneity and identifies a novel Malat1⁺ vascular smooth muscle subtype involved in abdominal aortic aneurysm formation [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 125.
- [28] Childs B G, Durik M, Baker D J, et al. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy [J]. *Nat Med*, 2015, 21(12): 1424-1435.
- [29] Chen H Z, Wang F, Gao P, et al. Age-associated sirtuin 1 reduction in vascular smooth muscle links vascular senescence and inflammation to abdominal aortic aneurysm [J]. *Circ Res*, 2016, 119(10): 1076-1088.
- [30] Gao P, Gao P, Zhao J, et al. MKL1 cooperates with p38MAPK to promote vascular senescence, inflammation, and abdominal aortic aneurysm [J]. *Redox Biol*, 2021, 41: 101903.
- [31] Zhang M, Sui W, Cheng C, et al. Erythropoietin promotes abdominal aortic aneurysms in mice through angiogenesis and inflammatory infiltration [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(603): eaaz4959.
- [32] Zhang J, Cao Y, Ren R, et al. Medium-dose formoterol attenuated abdominal aortic aneurysm induced by EPO via β 2AR/cAMP/SIRT1 pathway [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(15): e2306232.
- [33] Yin Z, Zhang J, Shen Z, et al. Regulated vascular smooth muscle cell death in vascular diseases [J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(11): e13688.
- [34] Grootaert M O J, Moulis M, Roth L, et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 622-634.
- [35] Lu H, Sun J, Liang W, et al. Cyclodextrin prevents abdominal aortic aneurysm via activation of vascular smooth muscle cell transcription factor EB [J]. *Circulation*, 2020, 142(5): 483-498.
- [36] 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.
- [37] Fu J, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 301-316.
- [38] Toldo S, Mezzaroma E, Buckley L F, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in cardiovascular diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 236: 108053.
- [39] Fu H, Shen Q R, Zhao Y, et al. Activating α 7nAChR ameliorates abdominal aortic aneurysm through inhibiting pyroptosis mediated by NLRP3 inflammasome [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(10): 2585-2595.
- [40] Bai Y, Zhang L, Zheng B, et al. circACTA2 inhibits NLRP3 inflammasome-mediated inflammation via interacting with NF- κ B in vascular smooth muscle cells [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(8): 229.
- [41] 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.
- [42] Zhang Y, Xin L, Xiang M, et al. The molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cardiovascular disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145: 112423.
- [43] 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.
- 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.
- [44] Sawada H, Hao H, Naito Y, et al. Aortic iron overload with oxidative stress and inflammation in human and murine abdominal aortic aneurysm [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(6): 1507-1514.
- [45] Sampilvanjil A, Karasawa T, Yamada N, et al. Cigarette smoke extract induces ferroptosis in vascular smooth muscle cells [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(3): H508-H518.
- [46] Wang K, Song Y, Li H, et al. Identification of differentially expressed ferroptosis-related genes in abdominal aortic aneurysm: bioinformatics analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 991613.
- [47] 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.
- [48] Wu H, Chen L, Lu K, et al. HMGB2 deficiency mitigates abdominal aortic aneurysm by suppressing Ang-II-caused ferroptosis and inflammation via NF- κ B pathway [J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 2157355.
- [49] Chen X, Rateri D L, Howatt D A, et al. TGF- β neutralization enhances Ang II-induced aortic rupture and aneurysm in both thoracic and abdominal regions [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153811.
- [50] Liu Y, Zheng B, Zhang X H, et al. Localization and function of KLF4 in cytoplasm of vascular smooth muscle

- cell[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 436(2): 162-168.
- [51] Lei C, Kan H, Xian X, et al. FAM3A reshapes VSMC fate specification in abdominal aortic aneurysm by regulating KLF4 ubiquitination[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5360.
- [52] Roldán-Montero R, Pérez-Sáez J M, Cerro-Pardo I, et al. Galectin-1 prevents pathological vascular remodeling in atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(11): eabm7322.
- [53] Tang Z, Xie J, Jin M, et al. Sympathetic hyperinnervation drives abdominal aortic aneurysm development by promoting vascular smooth muscle cell phenotypic switching[J]. *J Adv Res*, 2025, 71: 383-398.
- [54] Lu W, Zhou Y, Zeng S, et al. Loss of FoxO3a prevents aortic aneurysm formation through maintenance of VSMC homeostasis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 378.
- [55] Fu Y, Zhou Y, Wang K, et al. Extracellular matrix interactome in modulating vascular homeostasis and remodeling [J]. *Circ Res*, 2024, 134(7): 931-949.
- [56] Kuivaniemi H, Ryer E J, Elmore J R, et al. Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2015, 13(9): 975-987.
- [57] Rombouts K B, Van Merriënboer T A R, Ket J C F, et al. The role of vascular smooth muscle cells in the development of aortic aneurysms and dissections[J]. *Eur J Clin Invest*, 2022, 52(4): e13697.
- [58] Annabi B, Shédid D, Ghosn P, et al. Differential regulation of matrix metalloproteinase activities in abdominal aortic aneurysms [J]. *J Vasc Surg*, 2002, 35 (3): 539-546.
- [59] Xie J, Tang Z, Chen Q, et al. Clearance of stress-induced premature senescent cells alleviates the formation of abdominal aortic aneurysms[J]. *Aging Dis*, 2023, 14 (5): 1778-1798.
- [60] Taniyama Y, Griendling K K. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms[J]. *Hypertension*, 2003, 42(6): 1075-1081.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] Qiao M, Li Y, Yan S, et al. Modulation of arterial wall remodeling by mechanical stress: focus on abdominal aortic aneurysm[J]. *Vasc Med*, 2025, 30(2): 238-249.
- [64] Qian W, Hadi T, Silvestro M, et al. Microskeletal stiffness promotes aortic aneurysm by sustaining pathological vascular smooth muscle cell mechanosensation via Piezo1 [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 512.
- [65] Yoshimura K, Morikage N, Nishino-Fujimoto S, et al. Current status and perspectives on pharmacologic therapy for abdominal aortic aneurysm[J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(11): 1265-1275.
- [66] Chen J, Hu L, Liu Z. Medical treatments for abdominal aortic aneurysm: an overview of clinical trials[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2024, 33(9): 979-992.
- [67] Qin Y, Wang Y, Liu O, et al. Tauroursodeoxycholic acid attenuates angiotensin II induced abdominal aortic aneurysm formation in apolipoprotein e-deficient mice by inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2017, 53(3): 337-345.
- [68] Wang J, Ye W, Zou J, et al. Targeting the smooth muscle cell Keap1-Nrf2-GSDMD-pyroptosis axis by cryptotanshinone prevents abdominal aortic aneurysm formation [J]. *Theranostics*, 2024, 14(17): 6516-6542.
- [69] Ha E E, Bauer R C. Emerging roles for adipose tissue in cardiovascular disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(8): e137-e144.
- [70] Meekel J P, Dias-Neto M, Bogunovic N, et al. Inflammatory gene expression of human perivascular adipose tissue in abdominal aortic aneurysms [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2021, 61(6): 1008-1016.
- [71] Huang C L, Huang Y N, Yao L, et al. Thoracic perivascular adipose tissue inhibits VSMC apoptosis and aortic aneurysm formation in mice via the secretome of browning adipocytes [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44 (2): 345-355.
- [72] Bi Z, Li H, Liang Y, et al. Emerging paradigms for target discovery of traditional medicines: a genome-wide pan-GPCR perspective[J]. *Innovation (Camb)*, 2025, 6 (3): 100774.

(此文编辑 文玉珊)