

本文引用: 陈星, 孔垂玉, 周庆. 巨噬细胞在主动脉夹层中的作用机制与干预靶点[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(9): 909-917. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.09.011.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-09-0909-09

· 文献综述 ·

巨噬细胞在主动脉夹层中的作用机制与干预靶点

陈星, 孔垂玉, 周庆

南京大学医学院附属鼓楼医院心脏外科, 江苏省南京市 210008

[摘要] 主动脉夹层(AD)是一种高致死率的心血管急危重症,其发生发展与血管壁炎症、细胞外基质(ECM)降解及血管重塑密切相关。巨噬细胞作为关键的免疫调节细胞,在AD进程中扮演着核心角色。本文系统综述了巨噬细胞参与AD发生发展的最新研究进展,重点阐述其通过复杂的炎症与代谢调控机制以及细胞间交互网络,深度参与AD进程的多种途径。深入理解巨噬细胞的异质性亚群及其作用机制,将为开发靶向巨噬细胞的新型精准诊疗策略提供重要的理论依据,展现出显著的临床转化潜力。

[关键词] 主动脉夹层; 巨噬细胞; 炎症; 代谢; 靶向治疗

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The role of macrophages in aortic dissection: mechanisms and therapeutic targets

Chen Xing, Kong Chuiyu, Zhou Qing

Department of Cardiac Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210008, China

[ABSTRACT] Aortic Dissection (AD) is a critical cardiovascular disease with a high mortality rate. Its initiation and progression are closely associated with vascular wall inflammation, extracellular matrix (ECM) degradation, and vascular remodeling. Macrophages, as key immunoregulatory cells, play a central role in the process of AD. This article systematically reviews the latest research advances on the involvement of macrophages in the development and progression of AD, with a focus on elucidating the multiple pathways through which macrophages deeply participate in AD via complex inflammatory and metabolic regulatory mechanisms as well as intercellular interaction networks. An in-depth understanding of the heterogeneous subsets of macrophages and their mechanisms of action will provide an important theoretical basis for the development of novel precision diagnostic and therapeutic strategies targeting macrophages, demonstrating significant clinical translational potential.

[KEY WORDS] aortic dissection; macrophages; inflammation; metabolism; targeted therapy

急性主动脉夹层(aortic dissection, AD)是最常见且最危重的急性主动脉综合征,临床主要表现为胸部或背部撕裂样或刀割样疼痛^[1]。其病理核心在于主动脉壁结构受损,血流侵入中层形成夹层血肿,这一过程涉及血管壁完整性丧失、血流动力学异常及并发症的进展^[2]。AD的发病机制复杂,目前研究认为,内皮细胞(endothelial cell, EC)氧化应激、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)表型转换与凋亡以及巨噬细胞浸润与极化

等多层次因素交互作用,共同导致细胞功能异常、炎症反应和血管壁结构破坏,是AD的主要分子机制^[3-7]。

巨噬细胞是免疫系统的重要组成部分,属于单核吞噬细胞系统,通过吞噬作用发挥免疫调节、分泌活性物质及维持组织稳态等重要功能^[8]。研究表明,AD病程进展中伴有巨噬细胞浸润增多,且其浸润程度与夹层严重性紧密相关。巨噬细胞驱动的炎症反应与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解是AD发生发展的重要促进因素。基于

[收稿日期] 2025-08-15

[修回日期] 2025-10-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82170496, 82300311);江苏省自然科学基金项目(BK20241720);江苏省科协青年科技人才托举工程(JSTJ-2024-382);南京市医学科技发展资金资助项目杰出青年基金(JQX24002)

[作者简介] 陈星,博士,主要从事主动脉夹层的基础研究,E-mail:627142693@qq.com。通信作者周庆,博士,教授,博士研究生导师,主要从事心血管疾病的发病机制及防治策略研究,E-mail:zhouqing_penn@163.com。

此,本文综述巨噬细胞在 AD 疾病进程中的关键作用,并探讨靶向巨噬细胞的预测标志物和治疗策略,以期 AD 的新型治疗方法提供思路。

1 主动脉夹层中的巨噬细胞

1.1 传统巨噬细胞分群

巨噬细胞在胚胎发育早期即出现,其起源不依赖于造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC),主要通过卵黄囊原位分化和卵黄囊髓系祖细胞(yolk sac-derived myeloid-biased progenitor, YSMP)分化两种途径。其中,经卵黄囊原位分化而来的巨噬细胞可迁移至各组织器官,成为组织驻留巨噬细胞(tissue-resident macrophage, TRM)^[9]。进入成体阶段后,巨噬细胞主要来源于骨髓 HSC 分化的单核细胞,这些单核细胞进入血液循环并迁移至全身各组织^[10]。

传统研究认为,巨噬细胞主要通过表型极化来调控心血管炎症微环境^[11]。M1 型(经典激活型)巨噬细胞主要由 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等诱导产生,具有免疫防御和促炎作用,其驱动的急性炎症反应若过度激活,可导致慢性炎症性疾病。M2 型(替代激活型)巨噬细胞则主要由白细胞介素 4(interleukin-4, IL-4)、IL-13、IL-10 及转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等诱导产生,具有组织修复和抑制过度炎症的功能。在正常主动脉中,外膜层存在少量巨噬细胞,参与免疫监视和损伤修复准备;而中膜层和内膜层中巨噬细胞浸润极少,仅在局部炎症或衰老过程中轻微增加^[12]。

在血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)诱导的 AD 模型中,巨噬细胞倾向于向 M1 型极化,产生炎症因子和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),如 MMP-2 和 MMP-9,降解 ECM,促进 VSMC 的表型转换,加速 AD 进展。与之相反,CD206⁺的 M2 型巨噬细胞不侵入中膜层,并维持 M2 型标志物的表达,如精氨酸酶 1(arginase-1, Arg-1)和 IL-10 的表达,具有拮抗内膜侧募集促炎免疫细胞的作用^[13]。

1.2 单细胞数据揭示的新见解

随着研究的不断深入,经典的 M1/M2 二分法已无法充分涵盖巨噬细胞的异质性。例如, Trem2⁺巨噬细胞既不属于 M1 型也不属于 M2 型,其可通过介导巨噬细胞吞噬脂质后发生泡沫化,促进动脉粥样硬化斑块的形成^[14]。

巨噬细胞的浸润和亚群分布在 AD 发生、发展及潜在修复的不同阶段呈现动态演变的特征,理解这一时空异质性对于实现精准干预至关重要。在急性损伤期,以强烈的促炎反应为主导:外周循环中的高表达脑酸溶性蛋白 1(brain acid-soluble protein 1, BASP1)单核细胞作为“先锋”亚群,率先被招募至受损的主动脉壁,分化为 IL-1 β ⁺促炎性巨噬细胞,通过释放 IL-1 β 和 TNF- α 等细胞因子迅速启动并放大炎症级联反应,破坏内皮屏障,进而招募更多免疫细胞^[15];同时,组织中原有或新浸润的 IL-1RN⁺/TREM1⁺促炎型巨噬细胞被激活,高表达 MMP(如 MMP-2 和 MMP-9),直接降解 ECM,并加剧局部炎症反应^[16]。此外, FABP5⁺巨噬细胞可能在脂质异常堆积的微环境中出现,通过激活 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体共同推动血管壁的结构破坏^[17]。

随着病程进入进展与重塑期,炎症与修复过程相互交织,巨噬细胞表型更趋复杂。若初始损伤因素未被清除,上述促炎亚群(如 IL-1B⁺和 TREM1⁺)可能持续存在,导致慢性炎症和 ECM 不断降解,促使夹层持续扩张。尽管机体试图启动修复程序,依赖 LYVE1⁺ TRM 和潜在的 M2 型巨噬细胞发挥抗炎及促纤维化作用以稳定血管壁^[16,18];但在 AD 的病理微环境中,强烈的促炎信号可能抑制这些保护性亚群的功能,或驱动其向促炎表型极化(如 JAK2V617F 基因突变诱导 LYVE1⁺巨噬细胞致病化),导致巨噬细胞群体呈现“促炎-修复”失衡状态^[19]。若能通过药物抑制炎症等有效干预控制急性损伤,改善微环境,则病程进入潜在修复期,巨噬细胞的极化平衡也随之向修复方向倾斜,此时,可观察到 CD31⁺的 M2 型巨噬细胞出现,它们可能由促炎亚群表型极化而来,或由新招募的单核细胞分化而来,并通过分泌 IL-10 和 TGF- β 等细胞因子抑制炎症、促进组织修复与纤维化^[20]。同时, LYVE1⁺ TRM 的抗炎和稳态维持功能得以恢复。

综上所述,AD 的进程可视作一场由促炎巨噬细胞亚群(如 BASP1⁺、IL-1B⁺、TREM1⁺和 FABP5⁺)“点燃”并“推动”,而保护/修复性亚群(如 LYVE1⁺和 CD31⁺ M2)试图“扑救”却常被压制的动态博弈。未来研究不仅需要识别这些亚群,更需精确解析其不同阶段的动态变化规律及调控开关,从而为实现“因时施治”,即在疾病不同节点精准靶向特定亚群提供坚实的理论基础。

2 巨噬细胞影响主动脉夹层的作用机制

2.1 炎症反应

炎症反应是 AD 发生发展的重要驱动力,其中经典的 NLRP3 炎症小体发挥重要作用。当巨噬细胞表面的 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)接收到配体(如 LPS)或炎症因子等血管壁损伤信号后, NLRP3 与接头蛋白含有 CARD 结构域的凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)结合,激活 Caspase-1。活化的 Caspase-1 切割 pro-IL-1 β , 释放成熟形式的 IL-1 β ^[21]。IL-1 β 促进巨噬细胞向 M1 型极化,分泌 MMP-9 和 TNF- α ,降解 ECM(如弹性纤维和胶原),并进一步招募中性粒细胞和单核细胞,放大炎症反应。此外, Caspase-1 还可直接切割 MMP-9 的 N 端抑制域,解除其自抑制状态,增强其降解 ECM 的能力。炎症小体活化还可诱导 VSMC 凋亡和收缩蛋白降解,进一步削弱主动脉壁结构。

粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)具有刺激巨噬细胞前体增殖和分化、激活成熟巨噬细胞吞噬能力及促进炎症反应的功能。外源性 GM-CSF 联合炎症刺激可诱导 AD 发生,而中和 GM-CSF 抗体可阻断这一过程。Krüppel 样因子 6(Krüppel-like factor 6, KLF6)通过转录抑制 GM-CSF 表达,其缺失可导致巨噬细胞过度分泌 GM-CSF,激活 IL-6/信号转导及转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)炎症信号通路,最终诱发 AD^[22]。

半乳糖凝集素 3(galectin-3, Gal-3)是一种 β -半乳糖苷结合蛋白,参与炎症反应和纤维化过程。研究表明,在 AD 组织中 Gal-3 与 TLR4 的结合增多,激活 TLR4/核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路,驱动 NLRP3 炎症小体组装和细胞焦亡,促进 AD 发展^[23]。泛素样修饰剂激活酶 1(ubiquitin-like modifier activating enzyme 1, UBA1)过表达通过泛素化核因子 κ B 抑制蛋白 α (nuclear factor κ B inhibitor α , I κ B α)/NF- κ B 信号通路促进巨噬细胞活化,释放 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α ,诱导 VSMC 表型转换和 ECM 降解,加剧 AD 进展^[24]。作用于 RNA 的腺苷脱氨酶 1(adenosine deaminase acting on RNA 1, ADAR1)可直接结合双链 RNA 特异性核糖核酸内切酶(double-stranded RNA-specific endoribonuclease, Drosha),增强其泛素化修饰,导致 Drosha 被蛋白酶体降解,进而使 Drosha-DGCR8 复合物减少,促进 I κ B α 和 NF- κ B 磷酸化并入核,激活促炎基因,同时

促进 M1 型巨噬细胞极化,加剧 AD 进展^[25]。

另一项研究利用人类和小鼠 AD 样本的 RNA 测序,鉴定出髓样细胞触发受体 2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)和 TYRO 蛋白酪氨酸激酶结合蛋白(TYRO protein tyrosine kinase binding protein, TYROBP)为影响 AD 的核心基因,且其主要富集于巨噬细胞^[26]。在 TYROBP 缺失的巨噬细胞中,TLR4 下游信号通路,如 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)被显著激活,进而调控炎症反应, TREM2/TYROBP 信号通路通过抑制巨噬细胞中的 TLR4,在 AD 发展中发挥关键保护作用。

S-亚硝基化(S-nitrosylation, SNO)的隔膜蛋白 2(septin 2, SEPT2)在巨噬细胞中通过调控 T 淋巴瘤侵袭转移诱导因子 1(T-lymphoma invasion and metastasis-inducing protein 1, TIAM1)/Ras 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, RAC1)信号通路激活 NF- κ B,促进炎症因子和 MMP 的表达,加剧血管炎症和 ECM 降解,促进主动脉瘤和 AD 的发展^[5]。巨噬细胞 A1 类清道夫受体(class A1 scavenger receptor, SR-A1)在 AD 患者主动脉组织中的表达显著降低^[27]。SR-A1 可直接结合并激活蛋白酪氨酸激酶 3(tyrosine kinase 3, Tyro3)受体,促进巨噬细胞的胞葬作用,抑制炎症反应及 ECM 降解,从而减缓 AD 进展。另一项研究表明,AD 患者血浆纤维蛋白原水平显著升高(尤其在急性期)。AD 早期,血管外膜因损伤或渗漏导致纤维蛋白异常沉积^[28]。纤维蛋白可通过暴露的 γ 链位点与整合素(integrin, ITG) α M β 2 结合,触发炎症细胞的黏附和浸润,推动 AD 持续进展,巨噬细胞影响 AD 的炎症机制见图 1。

2.2 代谢异常

巨噬细胞的代谢重编程是其功能调节的核心机制,不同极化状态间存在显著的代谢差异,且部分代谢产物和信号通路对巨噬细胞功能具有重要调节作用^[29-30]。M1 型巨噬细胞的糖酵解和磷酸戊糖途径增强,三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)中断,线粒体氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)受抑制,活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高;而 M2 型巨噬细胞则以 OXPHOS 为主导, TCA 保持完整。

RNA 结合基序蛋白 15(RNA binding motif protein 15, RBM15)在 AD 患者主动脉组织中显著高表达,且与 M1 型巨噬细胞浸润呈正相关^[31]。RBM15 通过上调糖酵解相关基因表达,增强糖酵解活性,促进巨噬

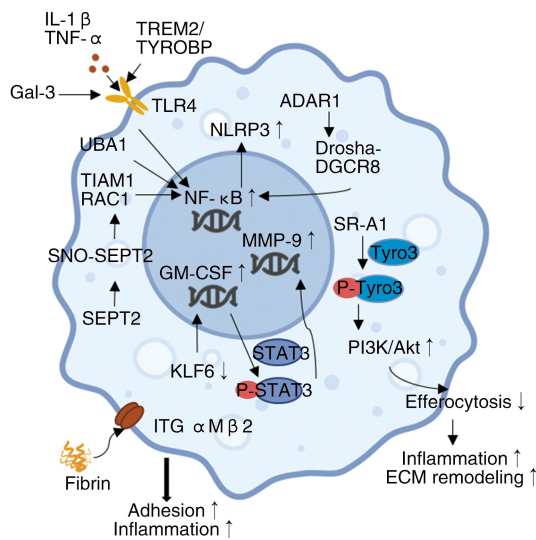


图 1. 巨噬细胞影响 AD 的炎症机制

PI3K: 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase);

Akt: 蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt)。

Figure 1. The inflammatory mechanisms by which macrophages affect AD

细胞向 M1 型极化, 加剧主动脉壁炎症和 ECM 降解。在 β -氨基丙腈 (β -aminopropionitrile, BAPN) 诱导的小鼠 AD 模型中, 巨噬细胞代谢显著向糖酵解偏移, TCA 的中间产物富马酸盐不断积蓄, 从而显著抑制低氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的降解^[32]。异常积累的 HIF-1 α 通过上调去整合素-金属蛋白酶 17 (a disintegrin and metalloproteinase 17, ADAM17) 表达, 促进炎症因子和 MMP 的分泌, 导致弹性纤维破坏并加速 AD 进展。

一组代谢组学研究显示, 琥珀酸 (succinic acid, SA) 是 AD 患者血浆中上调最为显著的代谢物。巨噬细胞中的 cAMP 反应元件结合蛋白可直接结合酮戊二酸脱氢酶 (oxoglutarate dehydrogenase, OGDH) 启动子并激活其转录。OGDH 是 TCA 的关键酶, 催化 α -酮戊二酸生成 SA, 驱动巨噬细胞向促炎 M1 型极化^[33]。S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosyl methionine, SAM) 作为重要的甲基供体参与炎症调控, 能够显著减少炎症细胞浸润, 抑制 M1 型巨噬细胞极化, 缓解主动脉壁炎症^[34]。

血清尿酸 (uric acid, UA) 水平升高也可能直接参与胸主动脉夹层 (thoracic aortic dissection, TAD) 的发生发展^[35]。男性 TAD 患者血清 UA 显著高于健康对照组 ($P < 0.05$), 而女性患者无显著差异; 在所有 TAD 模型小鼠中, 血清 UA 水平均呈升高趋势。研究表明, UA 可通过激活血管组织中的黄嘌呤

氧化酶 (xanthine oxidase, XO), 促进 ROS 积累, 进而诱导单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 表达, 增强巨噬细胞向血管壁的募集。此外, UA 还可促进巨噬细胞向 M1 型极化, 该过程可被 XO 抑制剂 (如别嘌呤醇) 所逆转^[36]。在此基础上, UA 进一步通过 STAT3 磷酸化上调巨噬细胞 Fc γ R III/Fc γ R II B 表达, 并通过激活细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 信号通路, 促进炎症因子释放和 AD 形成。

肠道菌群代谢物氧化三甲胺 (trimethylamine N-oxide, TMAO) 是连接肠道菌群与心血管疾病的重要媒介。研究证实, TMAO 能够直接作用于巨噬细胞, 诱导其代谢重编程和促炎表型极化。机制上, TMAO 通过线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)/NLRP3 信号通路激活炎症小体, 促进 Caspase-1 介导的 IL-1 β 和 IL-18 成熟与释放, 驱动血管炎症^[37]。同时, TMAO 能抑制巨噬细胞中的胆汁酸合成信号通路, 破坏胆固醇稳态, 进一步放大炎症反应^[38]。在动脉粥样硬化模型中, TMAO 通过上调 SR CD36 和凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 的表达, 显著增强巨噬细胞对氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 的摄取, 加速泡沫细胞形成和斑块不稳定性^[37]。这些证据共同表明, TMAO 通过直接调控巨噬细胞的炎症代谢与脂质代谢, 在 AD 的血管壁破坏过程中发挥重要作用, 巨噬细胞代谢异常影响 AD 的途径见图 2。

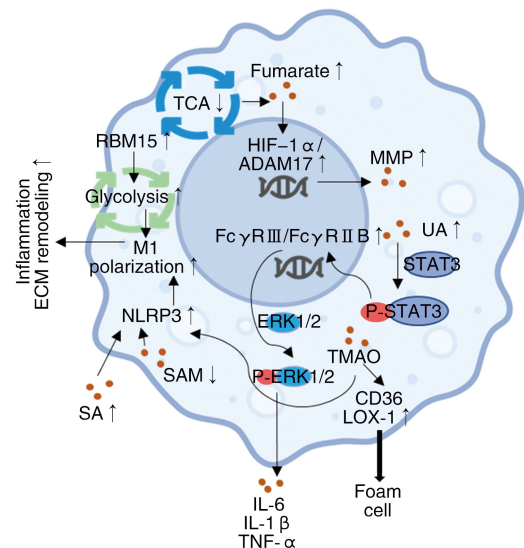


图 2. 巨噬细胞代谢异常影响 AD 的途径

Figure 2. Pathways of macrophage metabolic dysregulation affecting AD

3 巨噬细胞通过细胞交互影响主动脉夹层

3.1 巨噬细胞-内皮细胞

主动脉 EC 是覆盖主动脉腔面的单层扁平上皮细胞,与中膜弹性层紧密连接。作为血管壁最内层的屏障,EC 的选择性通透性对维持血管壁的稳定至关重要。其分泌的活性物质可调节中层平滑肌的收缩功能,而在机体面临病原入侵等应激状态时,EC 可通过上调细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 等黏附分子的表达,招募免疫细胞并启动炎症反应^[3]。

BASP1⁺巨噬细胞可诱导 CD206⁺ EC 产生 ROS,破坏内皮功能,促进正常 EC 凋亡,并减少肌内皮缝隙连接蛋白的表达,从而削弱血管结构稳定性^[15]。非典型趋化因子受体 1 (atypical chemokine receptor 1, ACKR1) 阳性 (ACKR1⁺) 的 EC 在 AD 中显著扩增,高表达分泌型磷蛋白 1 (secreted phosphoprotein 1, SPP1) 等趋化因子,且与 IL-1B⁺巨噬细胞存在强相互作用,驱动 AD 进展^[39]。Ang II 可通过血管紧张素 II 1 型受体 (angiotensin II type 1 receptor, AT1R) 诱导 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 磷酸化,抑制 YAP 入核,进而驱动巨噬细胞向 M1 型极化并黏附于内皮,引发炎症和内膜损伤,促进 AD 发生^[40]。类似地,在 FBN1 突变小鼠模型中,VCAM-1 和 ICAM-1 在血管壁早期即表达上调,激活的 EC 可促进单核/巨噬细胞向内膜迁移,形成炎症微环境,驱动 AD 的发生发展^[13]。

3.2 巨噬细胞-血管平滑肌细胞

主动脉 VSMC 是主动脉中膜层的主要构成细胞,在血管张力维持、血压调节及血管重塑中发挥核心作用。经典理论认为,VSMC 可分为收缩表型和合成表型,这两种表型的动态转换在血管稳态维持中起关键作用^[41]。收缩表型是成熟血管的稳态表型,负责维持血管张力与弹性;而合成表型具有更强的增殖和迁移能力,其分泌的炎症因子参与 ECM 及血管重塑,在病理状态下作为损伤修复的过渡性表型被激活,但若持续存在则可能促进疾病恶化。

BASP1⁺巨噬细胞通过释放谷氨酸 (glutamic acid, Glu), 激活 VSMC 表面的 mGluR5 受体,促进 VSMC 向促炎表型转换。同时,BASP1⁺巨噬细胞显著抑制肌内皮缝隙连接蛋白表达,导致 VSMC 凋亡增加,从而促进血管重塑并削弱主动脉壁的结构完

整性^[15]。FABP5⁺巨噬细胞可通过 CD44-肝素结合性表皮生长因子样生长因子 (heparin-binding EGF-like growth factor, HBEGF) 这一配体-受体组合与 VSMC 发生交互,加剧血管炎症和管壁纤维化^[17]。

干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 在血管炎症和结构破坏中发挥重要作用,近年来受到广泛关注。DNA 向胞质泄露是 STING 激活的始动环节。在 AD 组织中,VSMC 和巨噬细胞的胞质内 DNA 含量升高,且 STING 信号通路显著激活^[42]。天冬酰胺内肽酶 (legumain, LGMN) 是一种溶酶体半胱氨酸蛋白酶。ITG 是一类广泛存在于细胞表面的跨膜受体,主要介导细胞与 ECM 之间,以及细胞与细胞之间的黏附作用。巨噬细胞分泌的 LGMN 通过与 VSMC 表面的 ITG $\alpha v \beta 3$ 结合,抑制 Rho 鸟苷三磷酸酶 (Rho guanosine triphosphatase, Rho GTPase) 活性,促使 VSMC 向分泌表型转换,从而加快 AD 进程^[43]。

3.3 巨噬细胞-血小板

既往研究提示,血小板活化可能通过炎症和血栓形成加速心血管疾病。近期一组研究通过超声发现,在血小板耗竭的小鼠中,主动脉直径扩张显著减少,巨噬细胞浸润减轻,炎症因子基因表达下调^[44]。活化血小板的释放物可上调巨噬细胞中 SPP1 和 MMP-9 的表达,进而促进 ECM 降解。此外,血小板可通过 ITG $\alpha v \beta 3$ 黏附于固定化的骨桥蛋白 (osteopontin, OPN),而巨噬细胞是主动脉壁中 OPN 的主要来源,因此巨噬细胞也在血小板募集过程中发挥关键作用。

然而,目前关于巨噬细胞与血小板在 AD 中的相互作用研究仍处于起步阶段。多数证据源于动物模型的间接观察,两者互作对 AD 发生的具体贡献权重、关键信号转导通路以及是否存在特异性互作亚群等问题,均有待进一步阐明。

3.4 巨噬细胞-脂肪细胞

血管周围脂肪组织 (perivascular adipose tissue, PVAT) 作为包裹血管外周的脂肪层,可能通过“由外向内”的方式调控血管炎症。白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 在寒冷或 $\beta 3$ 肾上腺素受体 ($\beta 3$ adrenergic receptor, $\beta 3$ AR) 激动剂刺激下可转化为棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT),这一过程称为褐变,该过程不仅产热,还可分泌抗炎因子。在小鼠模型中,血管损伤可诱导巨噬细胞浸润至 PVAT,并通过 $\beta 3$ AR 信号通路驱动 PVAT 发生褐变。褐变的 PVAT 高表达神经调节蛋白 4 (neuregulin 4, NRG4), NRG4 进一步通过其受

体——erb-b2 受体酪氨酸激酶 4 (erb-b2 receptor tyrosine kinase 4, ERBB4) 诱导巨噬细胞向抗炎表型 (M2 型) 极化, 减轻病理性血管重塑, 并降低 AD 模型小鼠的主动脉破裂死亡率^[45]。

巨噬细胞与脂肪细胞的互作研究为理解 AD 提供了新颖的“外膜导向”视角, 但当前认知仍非常初步。PVAT 的异质性、其在人体与小鼠中的差异以及驱动巨噬细胞浸润 PVAT 的初始信号均不明确。展望未来, 深入解析 PVAT 在不同性别、年龄和代谢状态的 AD 患者中的特征, 并探索通过促进 PVAT 褐变或调控其分泌谱来治疗 AD 的可能性, 将是该领域充满希望的前沿方向, 巨噬细胞通过细胞交互影响 AD 的机制见图 3。

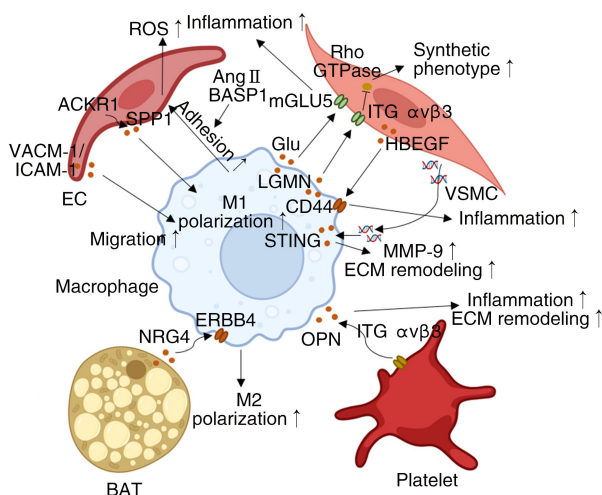


图 3. 巨噬细胞通过细胞交互影响 AD
Figure 3. Macrophages modulate AD through cellular interactions

4 靶向巨噬细胞的治疗策略

4.1 靶向巨噬细胞的炎症通路

改性柑橘果胶 (modified citrus pectin, MCP) 是通过酶解或酸碱水解技术对天然柑橘果胶进行改性后获得的小分子多糖复合物。研究发现, MCP 能够阻断 Gal-3 与 TLR4 之间的相互作用, 从而减少巨噬细胞焦亡及其后续的炎症级联反应, 以此延缓 AD 进展^[23]。木香桉内酯 (costunolide, CTD) 是一种从木香中提取的倍半萜内酯, 具有抗炎和抗氧化特性。研究证实, CTD 可通过抑制 NF- κ B 信号通路, 减少巨噬细胞 M1 型极化、炎症因子释放及 MMP-2/9 介导的 ECM 降解, 同时抑制 VSMC 凋亡和表型转换, 从而改善 TAD 的病理进程^[46]。另一种靶向 NF-

κ B 信号通路的药物 NSC23766 能够显著降低巨噬细胞炎症因子的分泌及细胞迁移能力, 在小鼠 Ang II 联合 BAPN 模型中减轻主动脉病变。此外, 已上市的 NF- κ B 信号通路抑制剂 R-酮咯酸能够有效缓解小鼠主动脉扩张和病理损伤, 且无明显毒性^[5]。

MCC950 是一种靶向 NLRP3 的小分子抑制剂, 能够抑制巨噬细胞中 NLRP3、成熟 Caspase-1 以及 IL-1 β 的表达, 降低 MMP-9 活性及其对主动脉结构的破坏; 同时减少弹力纤维断裂和 VSMC 凋亡, 抑制 VSMC 收缩表型蛋白的降解, 从而维持主动脉的力学功能^[47-48]。维生素 K 依赖性蛋白 S (vitamin K-dependent protein S, PROS1) 可以激活 Tyro3, 显著改善巨噬细胞的胞葬能力, 促进凋亡细胞的清除, 抑制炎症反应及 ECM 降解, 从而减缓 AD 进展^[27]。

RGD 多肽 (Arg-Gly-Asp) 是一种 ITG 拮抗肽, 能特异性识别并结合细胞表面的 ITG, 竞争性抑制纤维蛋白与 ITG α M β 2 的结合, 阻断其招募炎症细胞的路径, 保护血管壁弹性纤维, 延缓 AD 进展^[28]。应用氨来咕诺 (amlexanox) 特异性抑制 STING/TANK 结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1)/干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 信号通路活性, 可减少小鼠 AD 的发生, 改善主动脉结构并维持弹性纤维完整性^[42]。

4.2 靶向巨噬细胞的极化状态

CD31 (又称 PECAM-1) 是一种跨膜糖蛋白, 在巨噬细胞中定位于细胞膜, 可调控巨噬细胞的免疫调节与吞噬功能。人类与小鼠 AD 组织的急性损伤部位以 CD31⁻ 的 M1 型巨噬细胞浸润为主, 而在愈合阶段则出现 CD31⁺ 的 M2 型巨噬细胞^[20]。CD31^{-/-} 的骨髓源性巨噬细胞 (bone marrow-derived macrophage, BMDM) 在 M1 型极化时分泌更多 IL-6 和 MCP-1 等促炎因子, 而 M2 型极化时其标志分子的表达则有所减少。P8RI 是一种新型 CD31 激动肽, 其处理 CD31^{+/+} BMDM 后, 可诱导巨噬细胞由 M1 型向 M2 型极化。

积雪草酸 (asiatic acid, AA) 是一种三萜类化合物, 可通过抑制 NF- κ B 核转位, 阻断巨噬细胞 M1 型极化和 VSMC 表型转换, 从而缓解 AD 中的血管炎症和病理性血管重塑^[49]。硅酸钙 (CaSiO₃) 陶瓷粉末是一种重要的无机功能材料, 其释放的硅酸盐离子可减少 LPS 诱导的 ICAM-1 表达和 NF- κ B 乙酰化, 促进巨噬细胞 M2 型极化并增加抗炎因子 TGF- β 的分泌。动物实验也显示, 硅酸盐离子治疗可显

著减少小鼠 AD 的发生率^[50]。

2-脱氧-D-葡萄糖 (2-deoxy-D-glucose, 2-DG) 能够逆转 RBM15 对巨噬细胞 M1 型极化的促进作用, 改善主动脉壁炎症和 ECM 降解, 从而延缓 AD 的发生与发展^[31]。HIF-1 α 在缺氧和炎症微环境中被激活, 应用吡啶黄 (acriflavine) 可靶向阻断 HIF-1 α 对 ADAM17 的上调作用, 抑制巨噬细胞分泌 TNF- α 、IL-6 和 MCP-1 等炎症因子和 MMP, 有效减轻小鼠的主动脉损伤^[32]。大麻二酚 (cannabidiol, CBD) 是从大麻属植物中提取的主要非精神活性成分, 可通过抑制巨噬细胞 M1 型极化及其向主动脉的浸润, 减少其分泌的促凋亡蛋白——佛波醇-12-肉豆蔻酸-13-乙酸酯诱导蛋白 1 (phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1, PMAIP1) 水平, 逆转 BAPN 诱导的 VSMC 凋亡, 保护主动脉中层结构, 从而降低 AD 的发病率和死亡率^[51]。

4.3 基于巨噬细胞膜的纳米靶向递送系统

纳米药物递送系统是利用纳米技术构建的药物载体系统, 通过物理包封或化学键合负载药物, 实现精准递送、增效减毒和智能释药。研究者采用薄膜水化-挤出法将巨噬细胞膜与人工脂质融合, 制备出直径约 190 nm 的球形纳米颗粒 (MM-LP), 用于递送洋川芎内酯 I (senkyunolide I, SEI) 以治疗 TAD^[52]。该复合脂质体 (MM-LP-SEI) 主要积聚于小鼠主动脉而非肝脏, 表现出良好的靶向性; 同时, 其可剂量依赖性地中和炎症因子并抑制主动脉细胞凋亡, 从而显著减少弹性纤维断裂, 维持主动脉结构完整性。

另一种仿生抗炎脂质体 (PM/TN-CCLP) 模拟巨噬细胞膜, 共载姜黄素和塞来昔布。该脂质体被炎症刺激的巨噬细胞摄取后, 可显著抑制 STAT3 磷酸化, 减少炎症因子和 MMP 的分泌, 降低巨噬细胞 ROS 生成, 并削弱其跨内皮迁移能力^[53]。在小鼠 AD 模型中, PM/TN-CCLP 在主动脉病变处的积累显著高于非修饰脂质体, 且 PM/TN-CCLP 治疗可显著减少弹性纤维断裂和巨噬细胞浸润。

4.4 老药新用: 调节巨噬细胞功能

抗高血压药物替米沙坦 (telmisartan) 通过阻断 AT1R/YAP 信号轴, 抑制巨噬细胞向促炎表型极化, 减轻内皮损伤, 降低 AD 的发生风险^[40]。阿米卡星 (amikacin) 是一种半合成的氨基糖苷类抗生素, 能够与 EC 上的 ACKR1 直接结合, 抑制 NF- κ B/SPP1 信号通路, 负向调控巨噬细胞迁移与促炎表型极化, 显著改善 AD 模型小鼠的表型并提高其生存

率^[39]。别嘌呤醇 (allopurinol) 是一种经典的非嘌呤类黄嘌呤氧化酶抑制剂, 主要用于治疗高 UA 血症。在小鼠模型中, 别嘌呤醇可显著抑制主动脉扩张和弹性纤维降解, 降低 AD 发生率^[35]。利拉鲁肽 (liraglutide) 是一种长效胰高血糖素样肽-1 受体激动剂, 既往主要用于 2 型糖尿病的治疗。在 AD 模型小鼠体内注射利拉鲁肽后, 该药物可正向调控下游 PI3K/Akt 信号通路, 抑制 CXC 趋化因子配体 3 (CXC chemokine ligand 3, CXCL3) 的表达, 降低巨噬细胞 M1 型极化, 减少炎症因子释放, 并最终减轻主动脉扩张和夹层形成^[54] (表 1)。

表 1. 靶向巨噬细胞治疗 AD 的药物
Table 1. Drugs targeting macrophages for the treatment of AD

药物	特征	靶点	参考文献
MCP	抑制炎症	Gal-3/TLR4	[23]
CTD	抑制炎症	NF- κ B	[46]
NSC23766	抑制炎症	RAC1	[5]
MCC950	抑制炎症	NLRP3	[47-48]
PROS1	抑制炎症	Tyro3/efferocytosis	[27]
Arg-Gly-Asp	抑制炎症	Integrin α M β 2	[28]
Amlexanox	抑制炎症	STING	[42]
P8RI	调控极化	CD31	[20]
Asiatic Acid	调控极化	NF- κ B	[49]
CaSiO ₃	调控极化	NF- κ B	[50]
2-DG	调控极化	Glycolysis	[31]
Acriflavine	调控极化	HIF1 α	[32]
CBD	调控极化	PMAIP1	[51]
MM-LP-SEI	精准递送	PI3K/AKT	[52]
PM/TN-CCLP	精准递送	NF- κ B/STAT3	[53]
Telmisartan	老药新用	AT1R/YAP	[40]
Amikacin	老药新用	ACKR1/NF- κ B	[39]
Allopurinol	老药新用	STAT3/Fc γ R	[35]
Liraglutide	老药新用	PI3K/AKT	[54]

5 总结展望

在本文中, 我们深入讨论了巨噬细胞通过多种途径影响 AD 发生与发展的机制。通过对近年相关研究进行系统整理后发现, 炎症激活、代谢异常和细胞间交互是巨噬细胞调控 AD 进程的主要方式; 在这些过程中, 也存在可供药物干预的靶点, 以延缓 AD 的进展。尽管靶向巨噬细胞治疗 AD 展现出广阔前景, 但其临床转化仍面临多重挑战。首先,

动物模型与人类疾病之间存在差异。现有研究多依赖于小鼠模型,但其与人类在主动脉壁结构、免疫应答及病程进展方面存在差异,这可能导致在动物模型中有效的策略在临床试验中失败。其次,递送技术仍存在瓶颈。尽管纳米载体提高了靶向性,但对于深达主动脉中膜的病变,其渗透效率、在血流冲击下的稳定性以及长期生物安全性仍需系统评估。最后,老药新用的临床验证尚不充分。替米沙坦和利拉鲁肽等药物虽在动物模型中有效,但其在AD患者中的真实疗效、适用人群及最佳给药方案,仍有待大规模前瞻性临床试验证实。综上所述,克服这些挑战需要基础研究与临床实践的紧密协作,共同推动巨噬细胞靶向治疗从理论走向临床。

[参考文献]

- [1] Carrel T, Sundt T M 3rd, Von Kodolitsch Y, et al. Acute aortic dissection[J]. *Lancet*, 2023, 401(10378): 773-788.
- [2] Zhu Y, Lingala B, Baiocchi M, et al. Type a aortic dissection-experience over 5 decades: JACC historical breakthroughs in perspective[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(14): 1703-1713.
- [3] Yang X, Xu C, Yao F, et al. Targeting endothelial tight junctions to predict and protect thoracic aortic aneurysm and dissection[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(14): 1248-1261.
- [4] Zhang J, Tang Y, Zhang S, et al. Mitochondrial NAD⁺ deficiency in vascular smooth muscle impairs collagen III turnover to trigger thoracic and abdominal aortic aneurysm[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2025, 4(3): 275-292.
- [5] Zhang Y, Zhang H, Zhao S, et al. S-nitrosylation of septin2 exacerbates aortic aneurysm and dissection by coupling the TIAM1-RAC1 axis in macrophages[J]. *Circulation*, 2024, 149(24): 1903-1920.
- [6] 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.
- Ni J J, Yuan H, Lu Y, et al. Advances in programmed cell death of aortic aneurysm and aortic dissection[J]. *Chin J Arterioscler*, 2025, 33(7): 571-578.
- [7] 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.
- [8] Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 123-147.
- [9] Williams J W, Giannarelli C, Rahman A, et al. And phenotype in cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(18): 2166-2180.
- [10] Blériot C, Chakarov S, Ginhoux F. Determinants of resident tissue macrophage identity and function[J]. *Immunity*, 2020, 52(6): 957-970.
- [11] Pan W, Zhang J, Zhang L, et al. Comprehensive view of macrophage autophagy and its application in cardiovascular diseases[J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(1): e13525.
- [12] Chen R, Zhang H, Tang B, et al. Macrophages in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 130.
- [13] Kimura K, Motoyama E, Kanki S, et al. Novel aortic dissection model links endothelial dysfunction and immune infiltration[J]. *Circ Res*, 2025, 137(1): 26-42.
- [14] Riksen N P, Ait Oufella H. Macrophage TREM2 as a new player in atherosclerosis[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2023, 2(12): 1117-1119.
- [15] He W, Yu S, Li J, et al. From inflammation to remodelling: a novel BASP1⁺ monocyte subset as a catalyst for acute aortic dissection[J]. *J Adv Res*, 2025, 78: 647-666.
- [16] Liu X, Chen W, Zhu G, et al. Single-cell RNA sequencing identifies an Il1rn⁺/Trem1⁺ macrophage subpopulation as a cellular target for mitigating the progression of thoracic aortic aneurysm and dissection[J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 11.
- [17] Chen X, Chen R, Wu Y, et al. FABP5⁺ macrophages contribute to lipid metabolism dysregulation in type A aortic dissection[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 2): 113438.
- [18] Ulndreaj A, Li A, Chen Y, et al. Adventitial recruitment of Lyve-1-macrophages drives aortic aneurysm in an angiotensin-2-based murine model[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(10): 1295-1309.
- [19] Al-Rifai R, Vandestienne M, Lavillegrand J R, et al. JAK2V617F mutation drives vascular resident macrophages toward a pathogenic phenotype and promotes dissecting aortic aneurysm[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6592.
- [20] Andreato F, Syvannarath V, Clement M, et al. Macrophage CD31 signaling in dissecting aortic aneurysm[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(1): 45-57.
- [21] Oduro P K, Zheng X, Wei J, et al. The cGAS-STING signaling in cardiovascular and metabolic diseases: future novel target option for pharmacotherapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1): 50-75.
- [22] Son B K, Sawaki D, Tomida S, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is required for aortic dissection/intramural haematoma[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6994.
- [23] Shih C C, Lin W L, Chuu C P, et al. Modified citrus pectin protects aortic dissection development involving macrophage pyroptosis[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2025, 769: 110428.
- [24] Wang Y, Zhang J, Wang Y, et al. Ubiquitin-like modifier-activating enzyme 1 as a potential therapeutic target for aortic dissection[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 145: 113742.
- [25] 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.
- [26] Zhang Z, Wu M, Yao L, et al. Trem2/tyrobp signaling protects against aortic dissection and rupture by inhibiting macrophage activation in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2025, 45(1): 119-135.
- [27] Zhang Z, Jiang Y, Zhou Z, et al. Scavenger receptor A1 attenuates aortic dissection via promoting efferocytosis in macrophages[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 168: 392-403.

- [28] Li J, Zhang J, Zou L, et al. Fibrin induces infiltration of macrophages and neutrophils via integrin $\alpha\text{M}\beta 2$ and triggers aortic dissection[J]. *Br J Pharmacol*, 2025, 182(15): 3577-3593.
- [29] Liu Y, Xu R, Gu H, et al. Metabolic reprogramming in macrophage responses[J]. *Biomark Res*, 2021, 9(1): 1.
- [30] 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.
Fan Y K, Zhang K X, Wang Y. Research progress on metabolic reprogramming in aortic dissection[J]. *Chin J Arterioscler*, 2025, 33(7): 553-562.
- [31] Tang M, Wang M, Wang Z, et al. RBM15 activates glycolysis in M1-type macrophages to promote the progression of aortic aneurysm and dissection[J]. *Int J Med Sci*, 2024, 21(10): 1976-1989.
- [32] Lian G, Li X, Zhang L, et al. Macrophage metabolic reprogramming aggravates aortic dissection through the HIF1 α -ADAM17 pathway[J]. *EBioMedicine*, 2019, 49: 291-304.
- [33] 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.
- [34] Wang Q, An J, Zhou W, et al. S-adenosyl-L-methionine supplementation alleviates aortic dissection by decreasing inflammatory infiltration[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2024, 21(1): 67.
- [35] Yang L, Wu H, Luo C, et al. Urate-lowering therapy inhibits thoracic aortic aneurysm and dissection formation in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(6): e172-e189.
- [36] Aroor A R, Jia G, Habibi J, et al. Uric acid promotes vascular stiffness, maladaptive inflammatory responses and proteinuria in western diet fed mice[J]. *Metabolism*, 2017, 74: 32-40.
- [37] Chang S Y, Li Y T, Zhu H Y, et al. Buyang huanwu decoction stabilizes atherosclerotic vulnerable plaques by regulating intestinal flora, TLR4-NF- κ B-NLRP3 inflammatory pathway and mitophagy[J]. *Phytomedicine*, 2025, 142: 156751.
- [38] Zheng X, Zhang Z, Shan T, et al. Study on the mechanism of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* F1-3-2 regulating bile acid metabolism through TMA-TMAO pathway to improve atherosclerosis[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2025, 17(6): 4851-4866.
- [39] Wang Y, Jia X, Zhang Y, et al. ACKR1hiECs promote aortic dissection through adjusting macrophage behavior[J]. *Circ Res*, 2025, 136(2): 211-228.
- [40] Wang X, Zhang H, Ge Y, et al. AT1R regulates macrophage polarization through YAP and regulates aortic dissection incidence[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 644903.
- [41] Zhou C, Lin Z, Cao H, et al. Anxal in smooth muscle cells protects against acute aortic dissection[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(6): 1564-1582.
- [42] 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.
- [43] Pan L, Bai P, Weng X, et al. Legumain is an endogenous modulator of integrin $\alpha\text{v}\beta 3$ triggering vascular degeneration, dissection, and rupture[J]. *Circulation*, 2022, 145(9): 659-674.
- [44] Wagenhäuser M U, Mülörz J, Krott K J, et al. Crosstalk of platelets with macrophages and fibroblasts aggravates inflammation, aortic wall stiffening, and osteopontin release in abdominal aortic aneurysm[J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120(4): 417-432.
- [45] Adachi Y, Ueda K, Nomura S, et al. Beiging of perivascular adipose tissue regulates its inflammation and vascular remodeling[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5117.
- [46] Han T, Tang H, Lin C, et al. Costunolide mitigates inflammation and promotes extracellular matrix integrity of thoracic aortic dissection by inhibiting NF- κ B signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 131: 111784.
- [47] Al-Qazazi R, Lima P D A, Prisco S Z, et al. Macrophage-NLRP3 activation promotes right ventricle failure in pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 206(5): 608-624.
- [48] 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.
- [49] Zhang H, Li Y, Liu M, et al. Asiatic acid alleviates vascular remodeling in BAPN-induced aortic dissection through inhibiting NF- κ B p65/CX3CL1 signaling[J]. *FASEB J*, 2024, 38(9): e23645.
- [50] Que Y, Zhang Z, Zhang Y, et al. Silicate ions as soluble form of bioactive ceramics alleviate aortic aneurysm and dissection[J]. *Bioact Mater*, 2022, 25: 716-731.
- [51] 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.
- [52] Gao Y, Rong L, Cui J, et al. Artificial lipids and macrophage membranes coassembled biomimetic nanovesicles for thoracic aortic dissection treatment[J]. *J Control Release*, 2025, 383: 113844.
- [53] Liu J, Yang Y, Liu X, et al. Macrophage-biomimetic anti-inflammatory liposomes for homing and treating of aortic dissection[J]. *J Control Release*, 2021, 337: 224-235.
- [54] Zhang K, Li R, Matniyaz Y, et al. Liraglutide attenuates angiotensin II-induced aortic dissection and aortic aneurysm via inhibiting M1 macrophage polarization in APOE $^{-/-}$ mice[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 223: 116170.

(此文编辑 王颖)