

炎症相关标志物及抗炎治疗在主动脉夹层中的研究现状

阿斯依古丽·吐尔孙, 玉素甫江·牙库甫

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年8月18日; 录用日期: 2024年9月12日; 发布日期: 2024年9月18日

摘要

手术治疗仍然是主动脉夹层首要的治疗措施, 主动脉夹层患者, 即使在高致命性急性期幸存下来, 慢性组织破坏也经常导致主动脉并发症, 并影响预后。因此发现并及时干预影响主动脉夹层患者预后的相关因素至关重要。炎症反应已被证实促进主动脉夹层的发生和发展, 主动脉在较长时间内处于炎症状态, 是一个潜在的治疗靶点。该文章整理了国内外相关文献, 总结近年来炎症相关标志物及抗炎治疗在主动脉夹层中的研究现状, 为疾病的预防和治疗提供一定的参考。

关键词

主动脉夹层, 炎症相关标志物, 抗炎治疗

Research Status of Inflammation-Related Markers and Anti-Inflammatory Treatment in Aortic Dissection

Asiyiguli Tuersun, Yusufujiang Yakufu

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Aug. 18th, 2024; accepted: Sep. 12th, 2024; published: Sep. 18th, 2024

Abstract

Surgical treatment is still the first for the treatment of aortic dissection, in patients with aortic dissection, even if they survive the highly lethal acute phase, chronic tissue destruction often leads to aortic complications and affects prognosis. Therefore, it is very important to find and timely intervene

文章引用: 阿斯依古丽·吐尔孙, 玉素甫江·牙库甫. 炎症相关标志物及抗炎治疗在主动脉夹层中的研究现状[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 1018-1024. DOI: 10.12677/acm.2024.1492561

the related factors affecting the prognosis of patients with aortic dissection. The inflammatory response has been confirmed to promote the occurrence and development of aortic dissection, and the aorta is in an inflammatory state for a long time, which is a potential therapeutic target. This article reviews the relevant literature, summarizes the research status of inflammation-related markers and anti-inflammatory treatment in aortic dissection in recent years, and provides some reference for the prevention and treatment of the disease.

Keywords

Aortic Dissection, Inflammation-Related Markers, Anti-Inflammatory Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

主动脉壁自内而外由内膜、中膜、外膜组成。主动脉夹层(aortic dissection, AD)是由于血管壁内膜撕裂导致中膜与外膜分离而引起的一种危重心血管疾病。依据撕裂口是否累及升主动脉将主动脉夹层分为2种类型:A型主动脉夹层(type A aortic dissection, TAAD)和B型主动脉夹层(type B aortic dissection, TBAD)[1]。撕裂口位于主动脉根或升主动脉内为TAAD,撕裂口累及降主动脉伴有或不伴有腹主动脉延伸为TBAD。目前基于人口学的AD流行病学研究资料少,且部分患者在入院前就死亡或误诊,其真实发生率难以明确。报告显示,中国AD患者平均年龄为51.8岁,患病年龄较欧美国家年轻10岁左右[2]。

炎症机制参与主动脉的中层变性,不受控制的炎症反应将导致主动脉的组织破坏,导致AD形成[3]。AD患者,即使在高致命性急性期幸存下来,慢性组织破坏也经常导致主动脉并发症,并影响预后。因此发现并及时干预影响AD患者预后的相关因素至关重要。尽管尚不确定AD患者的血管炎症反应何时开始,但主动脉在较长时间内处于炎症状态,是一个潜在的治疗靶点。临床检验中常见的炎症相关标志物有白细胞介素6(Interleukin 6, IL-6),C反应蛋白(C-reactive protein, CRP),降钙素原(Procalcitonin, PCT),血清淀粉样蛋白(Serum amyloid A, SAA)及白细胞等,现对以上炎症相关标志物及其干预治疗在AD的研究现状进行综述。

2. 炎症相关标志物

2.1. IL-6

IL-6是临床检验中常见的炎症因子,由多种类型的细胞产生,具有多种生物活性,参与广泛的生物事件,如免疫反应、造血和急性期反应。高血压或健康患者相比,AD患者的IL-6水平升高。急性肺损伤,植入综合征和死亡等不良事件也与IL-6水平升高呈正相关。提示IL-6可能是AD诊断、治疗结果以及患者预后的预测的可靠生物标志物。通过治疗性干预降低IL-6水平,可以有效逆转AD患者病情的进展[4]。一项使用动物模型进行的研究揭示了巨噬细胞和成纤维细胞之间通过IL-6和单核细胞/巨噬细胞趋化因子MCP-1的信号放大环在AD中的重要性[5]。IL-6是一种代表性的促炎细胞因子之一,它激活细胞内Jak/信号转导因子和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路,从而改变基因表达程序和细胞反应[6],IL-6通过细胞因子信号转导抑制因子3(cytokine signal

transduction inhibitor 3, Socs3) 负性调节 STAT3, 改变巨噬细胞、血管 SMC 中有关细胞类型的基因表达程序, 从而调节炎症反应、影响 AD。有研究证明在小鼠模型中抑制 STAT3 可抑制 AD [4], 该项研究得出: 巨噬细胞特异性缺失 Socs3 导致 STAT3 活化急性增强、巨噬细胞 M1 型分化、SMC 组织修复反应受抑制, 从而加重主动脉夹层; 相反, SMC 特异性缺失 Socs3 可导致慢性 STAT3 活化和主动脉壁的低度炎症反应、成纤维细胞活化, 巨噬细胞以 M2 为主分化, 外膜胶原沉积增多, 通过增强主动脉壁的抗拉强度, 从而保护主动脉。

2.2. CRP

CRP 作为实验室应用最广泛的急性时相蛋白, 被广泛认为是急性炎症反应的非特异性但敏感的标志物, 对心血管疾病具有重要的预测功能[7]。它主要在肝脏中通过许多细胞因子的刺激产生, 特别是通过 IL-6。其水平随炎症阶段的不同而变化, 在急性炎症性疾病中, CRP 水平在 4~6 h 内迅速升高, 并在 36~50 h 达到峰值, 然后随着炎症反应[8]的减弱而降低。研究显示入院时 CRP 水平升高表明 AD 患者的住院和中期死亡率增加[9]。在一项回顾观察中, 住院期间血清 CRP 峰值浓度与主动脉增大和氧合功能受损的程度呈正相关, 导致 AAD 患者的住院预后较差[10]。研究证明 CRP 水平对 AAD 患者预后具有预测价值, 是一个潜在的治疗靶点。

2.3. PCT

众所周知, 创伤、组织损伤、感染和炎症会导致 PCT 持续升高。由于全身炎症反应综合征(SIRS), 心脏手术可导致血清 PCT 水平升高和急性肾损伤。研究发现, 围术期 PCT 峰值以及术后 PCT 水平对 AD 患者预后评估具有一定的价值[11] PCT 水平可以有效预测术后肺部感染, 肾灌注不良以及死亡等。此外, PCT 的直接细胞毒性可加剧肾脏损伤。肾功能障碍导致 PCT 肾脏清除率下降, 间接导致 PCT 水平升高, 导致恶性循环。

2.4. SAA

SAA 是高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的特异性载脂蛋白, 参与急性期反应, 在心血管疾病中起重要作用。先前研究表明, SAA 在急性炎症阶段迅速增加, 是急性炎症和组织损伤的潜在生物标志物, 其通过促进炎症反应参与 AAD 的发生发展[12]。最近研究发现 SAA 的升高与 AAD 的不良预后相关[13], SAA 可以作为 AAD 患者长期不良事件的关键生物标志物。

2.5. 白细胞

临床检验中常见的白细胞包括中性粒细胞、淋巴细胞和单核/巨噬细胞等, 研究表明, 入院白细胞计数是 A 型和 B 型 AAD 短期结局不良的预测指标, 但其长期预后价值有限[14]。

2.5.1. 中性粒细胞

Kurihara 等人[15]通过建立小鼠模型发现中性粒细胞的积累是 AD 的结果, 中性粒细胞在形成夹层的主动脉外膜中大量积累, 未形成夹层的主动脉中的中性粒细胞可忽略不计, 同样破裂的主动脉中可观察到淋巴细胞和巨噬细胞, 但最终以中性粒细胞为主。这些白细胞聚集模式的特征与先前报道的人类 AAD 病理学一致[16]。该研究还发现受损的主动脉通过循环从其他地方募集中性粒细胞, 而不是局部增加中性粒细胞。外膜中性粒细胞作为 IL-6 的主要制造者, 在疾病进展和严重并发症中的关键作用。IL-6 的表达在 AngII 发作后 24 小时达到峰值, 这与白细胞浸润的时间进程相对应。在 AAD 反应中, 外膜细胞表达 CXCL1 和粒细胞集落刺激因子(G-CSF), 被称为中性粒细胞趋化因子[17]。这些变化出现在中性粒细胞聚

集之前。CXCL1 的产生, 导致中性粒细胞重新聚集到损伤部位。研究者利用了 CXCR2 的中和方法发现血液和主动脉中的中性粒细胞数量显著减少, 接受该抗体的 AAD 小鼠的存活率显著提高。CXCR2 中和也显著降低了 AngII 48 小时 CTA 证实的夹层长度和横截面直径[18]。CXCR2 中和的 AAD 小鼠的主动脉基因表达和血清 IL-6 浓度显著降低。缺乏 IL-6 的小鼠表现出改善的主动脉扩张和存活率。总的来说, 这些数据揭示了中性粒细胞衍生的 IL-6 的因果效应, 以及抗 CXCR2 或抗 IL-6 在预防 AAD 后致命并发症方面的潜在治疗作用。利用人类的夹层的主动脉组织进行的组织病理学检查显示, IL-6 在外膜中性粒细胞中的优势表达[18]。

总之, 主动脉夹层本身可诱导中性粒细胞趋化因子在主动脉外膜的表达, 可能是通过机械损伤和拉伸导致假腔的形成。随后趋化因子依赖信号通路的全身性变化导致中性粒细胞增多和大量中性粒细胞聚集在夹层的主动脉外膜, 通过产生 IL-6 导致主动脉扩张和破裂[17][18]。中性粒细胞产生 IL-6 的机制尚未被探索。破裂的主动可能脉释放其内源性成分, 中性粒细胞能够识别这些成分后产生或分泌 IL-6, 或者其他细胞感知它们并激活中性粒细胞产生细胞因子, 阻断这一途径可能是限制 AAD 进展的一种治疗策略。

2.5.2. 淋巴细胞

越来越多的研究表明, 炎症反应影响主动脉夹层预后, 因此建立了几种基于炎症和免疫的预后评分来监测全身炎症反应的状态。比如淋巴细胞相关血液参数(LRBP), 包括嗜中性粒细胞-淋巴细胞比率(NLR)、血小板-淋巴细胞比率和淋巴细胞-单核细胞比率。NLR 被报道优于中性粒细胞、淋巴细胞和白细胞计数, 因为它反映了先天(即中性粒细胞)和适应性(即淋巴细胞)免疫反应之间的平衡, 并且两种不同免疫途径的比例比单个白细胞参数更敏感, 这些参数可以通过水合状态和样品处理而改变[19]通过多变量分析显示, NLR 可作为院内死亡的独立预测因子[20], 也有学者通过 Meta 分析发现急性主动脉夹层患者院内死亡组 NLR 值较存活组明显升高, 但尚不确定 NLR 与死亡率正相关[21]。

全身炎症反应指数(SIRI)表示单核细胞计数乘以 NLR。全身免疫炎症指数(SII)是指血小板计数乘以 NLR。SII 和 SIRI 作为一种新的预后评分, 可以影响接受胸主动脉腔内修复术(TEVAR)的 TBAD 患者的短期和长期结果[22]。因此, SII 和 SIRI 可以被认为是 TEVAR 前风险分层和管理决策的有用且相对简单的工具。

2.5.3. 单核/巨噬细胞

单核/巨噬细胞是浸润主动脉中膜的主要炎症细胞。研究表明单核/巨噬细胞作为最先做出反应的免疫细胞, 介导 T 淋巴细胞和中性粒细胞从不同位置积累到主动脉, 加重主动脉炎症, 促进 AD 的形成[23]。AD 发生时, T 淋巴细胞、巨噬细胞和中性粒细胞同时浸润主动脉壁, 其中巨噬细胞是最丰富的细胞类型。在小鼠模型中靶向去除单核/巨噬细胞可显著抑制 AD 以及 T 淋巴细胞和中性粒细胞的浸润。将单核细胞输注到小鼠中可增强主动脉破裂, 这也支持单核细胞/巨噬细胞在 AD 发展中的关键作用[23]。最近的一项研究发现, 在小鼠模型中, 抑制单核/巨噬细胞的积累可降低 AD 和腹主动脉破裂的发生率[24]。

3. 主动脉夹层中的抗炎治疗

报告显示, 87~90%的 AAD 通过手术治疗, 药物治疗仅占 7~8%[25]。如果不积极给予干预, AD 预后不良。手术是 A 型 AD 金标准[26]虽然手术治疗能降低其死亡率, 但是部分患者预后差, 死亡率仍然很高, 这说明需要配合其他干预措施来进一步降低死亡率并且改善患者的长期预后。

3.1. 他汀类药物

琳达等人通过研究回顾性审查发现除了用于治疗 AAD 的血管紧张素受体阻滞剂和 β -受体阻滞剂外,

他汀类药物的使用频率正在增加。他汀类药物是降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平的经典药物, 具有抗炎和抗动脉粥样硬化作用[27]。研究表明, 他汀类药物通过改善内皮功能障碍、炎症、氧化应激和稳定动脉粥样硬化斑块对心血管系统具有多种有益作用[28]。表明他汀类药物可能延缓 AAD 的进展。

3.2. 乌司他丁

乌司他丁是一种尿胰蛋白酶抑制剂, 是一种糖蛋白和非特异性蛋白酶抑制剂, 可以抑制促炎细胞因子的升高并上调抗炎介质的释放[29]。最近的研究表明, 乌司他丁可以减轻肺损伤, 改善肺功能, 并改善心肺转流患者在重症监护病房的住院时间[30]。刘等人使用了一种新的炎症性主动脉夹层分类, 以创建对炎症反应的程度进行分类的新系统[31], 该研究分析确定了急性胸主动脉夹层两种不同的炎症亚型, 即低炎症亚型和高炎症亚型, 高炎症亚型患者使用乌司他丁治疗后与不使用乌司他丁的患者相比, 显著改善了通气功能。

3.3. 西维来司他钠

中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)通过激活和处理肿瘤坏死因子 α 、IL-1、IL-6、IL-8 等促炎细胞因子, 在炎症反应中发挥重要作用[32]。西维来司他钠是一种 NE 抑制剂, 能选择性抑制 NE 对肺组织的损伤, 减轻炎症反应。据报道, 手术后给予西维来司他钠可改善 SIRS 的病理生理状态和术后临床过程[33]。研究发现西维来司他钠改善了接受体外循环心脏手术和 ATAAD 术后患者的氧合指数和炎症反应, 尤其是那些术后呼吸机使用时间较长的患者[34][35]。该研究发现西维来司他钠组的死亡率低于对照组, 这表明西维来司他钠改善了患者的预后。

4. 总结与展望

主动脉夹层起病急, 病情进展快, 死亡率高, 对于病情发展迅速的 AD 来说, 找到能够迅速反应机体状态的实验室指标尤为重要。主动脉夹层病因尚未阐明, 随着研究的证实, 人们越来越认识到炎症参与 AD 的发生和发展。手术仍然是首要的治疗措施, 但是 AD 术后患者预后极差, 围术期对相关指标进行积极干预, 至少能延缓病情的进展, 甚至能改善预后。但除严格控制血压和心率外, 其他药物对 AAD 的作用仍存在争议, 缺乏有力的临床证据。因此, 为证实相关指标的实用性及干预措施的有效性。未来, 一方面仍然需要进一步研究主动脉夹层的炎症及其他生物标志物, 为 AD 的预防提供新的机遇。另一方面, 有必要阐明主动脉夹层的炎症机制, 寻找干预靶点, 为主动脉夹层的药物治疗提供新策略。

参考文献

- [1] Carrel, T., Sundt, T.M., von Kodolitsch, Y. and Czerny, M. (2023) Acute Aortic Dissection. *The Lancet*, **401**, 773-788. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01970-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01970-5)
- [2] 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 2022》概要[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2023, 31(7): 485-508.
- [3] 冯小航, 樊天斐, 侯杨峰, 等. 炎性细胞和主动脉固有细胞在主动脉夹层中的研究现状[J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(1): 92-98.
- [4] Ju, X., Ijaz, T., Sun, H., Ray, S., Lejeune, W., Lee, C., et al. (2013) Interleukin-6-Signal Transducer and Activator of Transcription-3 Signaling Mediates Aortic Dissections Induced by Angiotensin II via the T-Helper Lymphocyte 17-interleukin 17 Axis in C57BL/6 Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **33**, 1612-1621. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.112.301049>
- [5] Tieu, B.C., Lee, C., Sun, H., LeJeune, W., Recinos, A., Ju, X., et al. (2009) An Adventitial IL-6/MCP1 Amplification Loop Accelerates Macrophage-Mediated Vascular Inflammation Leading to Aortic Dissection in Mice. *Journal of Clinical Investigation*, **119**, 3637-3651. <https://doi.org/10.1172/jci38308>
- [6] O'Shea, J.J., Schwartz, D.M., Villarino, A.V., Gadina, M., McInnes, I.B. and Laurence, A. (2015) The JAK-STAT

- Pathway: Impact on Human Disease and Therapeutic Intervention. *Annual Review of Medicine*, **66**, 311-328.
<https://doi.org/10.1146/annurev-med-051113-024537>
- [7] 赵洁, 吴俊, 贾玫. 冠心病患者血液脂蛋白相关磷脂酶 A2 与超敏 C 反应蛋白及 D-二聚体的相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(3): 227-229
- [8] Yeh, E.T.H. (2005) High-sensitivity C-Reactive Protein as a Risk Assessment Tool for Cardiovascular Disease. *Clinical Cardiology*, **28**, 408-412. <https://doi.org/10.1002/clc.4960280905>
- [9] Vrsalović, M. and Vrsalović Presečki, A. (2019) Admission C-Reactive Protein and Outcomes in Acute Aortic Dissection: A Systematic Review. *Croatian Medical Journal*, **60**, 309-315. <https://doi.org/10.3325/cmj.2019.60.309>
- [10] Sugano, Y., Anzai, T., Yoshikawa, T., Satoh, T., Iwanaga, S., Hayashi, T., et al. (2005) Serum C-Reactive Protein Elevation Predicts Poor Clinical Outcome in Patients with Distal Type Acute Aortic Dissection: Association with the Occurrence of Oxygenation Impairment. *International Journal of Cardiology*, **102**, 39-45.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.03.076>
- [11] 汤庆, 李松, 钟元锋, 等. 血清降钙素原在 Stanford A 型主动脉夹层患者术后肺部感染的预测及预后评估价值[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(16): 2318-2321.
- [12] Liu, D., Chen, Y., Wang, Y., Lei, M., Chen, L., Liang, R., et al. (2020) Combination of Serum Amyloid a and C-Reactive Protein Exhibit Synergistic Effect in Angiogenesis by Inducing Inflammation and Vascular Network. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 576207. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.576207>
- [13] Wang, M., Gai, M., Wang, B., Maituxun, M., Yesitay, G., Chen, B., et al. (2023) The Diagnostic and Prognostic Value of SAA1 as a Novel Biomarker for Acute Aortic Dissection. *Journal of Proteomics*, **286**, Article ID: 104958.
<https://doi.org/10.1016/j.jprot.2023.104958>
- [14] Chen, Z.R., Huang, B., Lu, H.S., et al. (2017) Admission White Blood Cell Count Predicts Short-Term Clinical Outcomes in Patients with Uncomplicated Stanford Type B Acute Aortic Dissection. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*, **14**, 49-56.
- [15] Kurihara, T., Shimizu-Hirota, R., Shimoda, M., Adachi, T., Shimizu, H., Weiss, S.J., et al. (2012) Neutrophil-derived Matrix Metalloproteinase 9 Triggers Acute Aortic Dissection. *Circulation*, **126**, 3070-3080.
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.097097>
- [16] Xu, L. and Burke, A. (2013) Acute Medial Dissection of the Ascending Aorta: Evolution of Reactive Histologic Changes. *American Journal of Surgical Pathology*, **37**, 1275-1282. <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e318294adc3>
- [17] Sadik, C.D., Kim, N.D. and Luster, A.D. (2011) Neutrophils Cascading Their Way to Inflammation. *Trends in Immunology*, **32**, 452-460. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.06.008>
- [18] Anzai, A., Shimoda, M., Endo, J., Kohno, T., Katsumata, Y., Matsushashi, T., et al. (2015) Adventitial CXCL1/G-CSF Expression in Response to Acute Aortic Dissection Triggers Local Neutrophil Recruitment and Activation Leading to Aortic Rupture. *Circulation Research*, **116**, 612-623. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.304918>
- [19] Horne, B.D., Anderson, J.L., John, J.M., Weaver, A., Bair, T.L., Jensen, K.R., et al. (2005) Which White Blood Cell Subtypes Predict Increased Cardiovascular Risk? *Journal of the American College of Cardiology*, **45**, 1638-1643.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.054>
- [20] Yang, F., Liu, J., Chen, L., Fan, R., Zeng, H., Geng, Q., et al. (2021) Impact of Lymphocyte-Related Blood Parameters on Short- and Long-Term Outcomes of Patients Undergoing Thoracic Endovascular Aortic Repair. *Angiology*, **72**, 953-960. <https://doi.org/10.1177/00033197211012514>
- [21] 姬虹宇, 孟凡华, 李华垠, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与急性主动脉夹层患者短期预后关系的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(1): 67-72.
- [22] Zhao, Y., Jiang, J., Yuan, Y., Shu, X., Wang, E., Fu, W., et al. (2023) Prognostic Value of the Systemic Immune Inflammation Index after Thoracic Endovascular Aortic Repair in Patients with Type B Aortic Dissection. *Disease Markers*, **2023**, Article ID: 2126882. <https://doi.org/10.1155/2023/2126882>
- [23] Li, X., Liu, D., Zhao, L., Wang, L., Li, Y., Cho, K., et al. (2020) Targeted Depletion of Monocyte/Macrophage Suppresses Aortic Dissection with the Spatial Regulation of MMP-9 in the Aorta. *Life Sciences*, **254**, Article ID: 116927.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116927>
- [24] Tomida, S., Aizawa, K., Nishida, N., Aoki, H., Imai, Y., Nagai, R., et al. (2019) Indomethacin Reduces Rates of Aortic Dissection and Rupture of the Abdominal Aorta by Inhibiting Monocyte/Macrophage Accumulation in a Murine Model. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 10751. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46673-z>
- [25] Pape, L.A., Awais, M., Woznicki, E.M., et al. (2015) Presentation, Diagnosis, and Outcomes of Acute Aortic Dissection: 17-Year Trends from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Journal of the American College of Cardiology*, **66**, 350-358.

- [26] Malaisrie, S.C., Szeto, W.Y., Halas, M., Girardi, L.N., Coselli, J.S., Sundt, T.M., *et al.* (2021) 2021 the American Association for Thoracic Surgery Expert Consensus Document: Surgical Treatment of Acute Type A Aortic Dissection. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **162**, 735-758.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.04.053>
- [27] Kume, N., Cybulsky, M.I. and Gimbrone, M.A. (1992) Lysophosphatidylcholine, a Component of Atherogenic Lipoproteins, Induces Mononuclear Leukocyte Adhesion Molecules in Cultured Human and Rabbit Arterial Endothelial Cells. *Journal of Clinical Investigation*, **90**, 1138-1144. <https://doi.org/10.1172/jci115932>
- [28] Tsigkou, V., Siasos, G., Bletsas, E., Panoilia, M., Papastavrou, A., Kokosias, G., *et al.* (2018) Statins in Aortic Disease. *Current Pharmaceutical Design*, **23**, 7109-7120. <https://doi.org/10.2174/1381612823666171115100829>
- [29] Astrup, T. and Nissen, U. (1964) Urinary Trypsin Inhibitor (Mingin): Transformation into a New Trypsin Inhibitor by Acid Hydrolysis or by Sialidase. *Nature*, **203**, 255-257. <https://doi.org/10.1038/203255a0>
- [30] Zhenyu, H., Qiaoli, Y., Guangxiang, C. and Maohua, W. (2022) The Effect of Ulinastatin on Postoperative Course in Cardiopulmonary Bypass Patients in Asia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, **17**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1186/s13019-022-01811-z>
- [31] Liu, H., Sun, B., Tang, Z., Qian, S., Zheng, S., Wang, Q., *et al.* (2024) Anti-inflammatory Response-Based Risk Assessment in Acute Type A Aortic Dissection: A National Multicenter Cohort Study. *IJC Heart & Vasculature*, **50**, Article ID: 101341. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2024.101341>
- [32] Sun, Y., Ding, X., Cui, Y., Li, H., Wang, D., Liang, H., *et al.* (2022) Positive Effects of Neutrophil Elastase Inhibitor (Sivelestat) on Gut Microbiome and Metabolite Profiles of Septic Rats. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 818391. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.818391>
- [33] Maki, C., Inoue, Y., Ishihara, T., Hirano, Y., Kondo, Y., Sueyoshi, K., *et al.* (2019) Evaluation of Appropriate Indications for the Use of Sivelestat Sodium in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Acute Medicine & Surgery*, **7**, e471. <https://doi.org/10.1002/ams2.471>
- [34] Inoue, N., Oka, N., Kitamura, T., Shibata, K., Itatani, K., Tomoyasu, T., *et al.* (2013) Neutrophil Elastase Inhibitor Sivelestat Attenuates Perioperative Inflammatory Response in Pediatric Heart Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *International Heart Journal*, **54**, 149-153. <https://doi.org/10.1536/ihj.54.149>
- [35] Zhou, Y., Li, X., Chen, H., Zhong, X. and Ren, H. (2022) Efficacy and Safety of Sivelestat Sodium for the Treatment of Inflammatory Response in Acute Stanford Type A Aortic Dissection: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Thoracic Disease*, **14**, 3975-3982. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-1220>