

血管平滑肌表型转化对主动脉夹层作用的研究进展

蔡馨¹, 孙铁峰¹, 刘丁豪¹, 张鑫¹, 刘新梅^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院心脏重症医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年1月6日; 录用日期: 2026年1月30日; 发布日期: 2026年2月10日

摘要

主动脉夹层(aortic dissection, AD)是一类发病急促、病死率极高的严重心血管急症, 其病理机制复杂, 涉及血管壁结构破坏、细胞功能异常等多个方面。血管平滑肌细胞(Vascular Smooth Muscle Cells, VSMCs)作为主动脉血管壁的核心功能细胞, 其表型转化(从收缩表型向合成表型转变)已被证实是AD发生发展的关键病理环节。本文基于近年来相关研究文献, 阐述了血管平滑肌细胞表型转化对主动脉夹层作用研究的最新进展, 为AD的治疗与研究提供可靠的理论依据。

关键词

主动脉夹层, 血管平滑肌细胞, 表型转化, 信号通路, 治疗靶点

Research Progress on the Role of Vascular Smooth Muscle Phenotypic Switching in Aortic Dissection

Xin Cai¹, Tiehao Sun¹, Dinghao Liu¹, Xin Zhang¹, Xinmei Liu^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Cardiovascular Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: January 6, 2026; accepted: January 30, 2026; published: February 10, 2026

*通讯作者。

文章引用: 蔡馨, 孙铁峰, 刘丁豪, 张鑫, 刘新梅. 血管平滑肌表型转化对主动脉夹层作用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 2049-2057. DOI: 10.12677/acm.2026.162602

Abstract

Aortic dissection (AD) is a severe cardiovascular emergency characterised by rapid onset and extremely high mortality. Its pathological mechanisms are complex, involving multiple aspects such as structural disruption of the vascular wall and cellular dysfunction. Vascular smooth muscle cells (VSMCs), as the core functional cells of the aortic vascular wall, have been demonstrated to undergo a phenotypic switching (from a contractile phenotype to a synthetic phenotype), which constitutes a key pathological mechanism in the development and progression of aortic dissection. This paper reviews recent research literature to outline the latest advances in investigating the role of vascular smooth muscle cell phenotypic conversion in aortic dissection, thereby providing a robust theoretical foundation for the treatment and research of AD.

Keywords

Aortic Dissection, Vascular Smooth Muscle Cells, Phenotypic Switching, Signalling Pathways, Therapeutic Targets

Copyright © 2026 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

主动脉夹层(aortic dissection, AD)是临床上的一种急危重症, 它是由于多种因素造成主动脉内膜与部分中层发生撕裂, 而后受到血管内血流的冲击, 并沿着纵轴剥离形成相通或不通的主动脉壁真假两腔的分离状态[1]。传统观点认为, 主动脉壁结构退行性变、血流动力学异常及炎症反应等是 AD 发生的重要诱因[2]。近年来, 越来越多的研究证实, VSMCs 表型转化在 AD 的病理进程中发挥着核心作用[3], 这一现象在动脉粥样硬化等其他心血管疾病中也得到了广泛验证[4]。

正常生理状态下, 具有合成表型的 VSMCs 较少, VSMCs 以收缩表型为主, 表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、平滑肌肌球蛋白重链 11 (MYH11)、肌动蛋白结合蛋白(SM22 α)等特异性标志物, 其核心功能是维持血管张力与弹性[5]。而在血管损伤或其他胞外刺激的作用下, VSMCs 会发生表型转化, 转变为合成型 VSMCs, 其收缩功能减弱, 增殖与迁移能力显著增强, 同时分泌大量基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)、炎症因子等生物活性物质, 导致血管壁结构破坏、血管弹性下降, 最终促进 AD 的发生与进展。AD 中 VSMCs 表型转化呈现出显著的可塑性与多样性, 且受多种因素调控, 比如生长因子、细胞因子、整合素、ECM 等[6][7]。本文将围绕 VSMCs 表型转化调控 AD 的病理生理过程及相关研究进展展开综述。

2. 遗传缺陷与表观调控: 收缩表型维持机制的失守

2.1. 关键功能基因

整联蛋白(integrin)又称整合素是一类介导细胞间以及细胞和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)之间连接的跨膜受体, 可通过多种信号通路, 调控细胞黏附、迁移、增殖、分化等过程。在胸主动脉夹层病变组织中, 黏附斑激酶通路的表达具有明显差异性。ITGA9 作为整合素亚基, 是调节黏附斑激酶通核心基因之一。在胸主动脉夹层病变组织中, ITGA9 基因低表达可诱导 VSMCs 从收缩表型向合成表型转化,

不仅会导致 VSMCs 功能障碍,还会降低细胞间及细胞与 ECM 的黏附能力,参与 ECM 重塑和多条信号通路的交叉调控,最终促进胸主动脉壁中膜退行性病变[2]。SM22 α 是收缩型 VSMCs 的特异性标志物,其表达具有时空特异性,SM22 α 基因的甲基化修饰会导致其表达活性下降,使 VSMCs 在慢性微环境刺激或血管壁急性损伤后发生表型转化,参与 ECM 重塑并降低血管壁中膜弹性,可能加速 AD 进展[8]。

2.2. 调控相关基因

在多种 G 蛋白信号调节蛋白(regulator of G protein signaling, RGS)中, RGS2 在 VSMCs 中高表达,可调控血管收缩和舒张[9]。RGS2 基因在血管紧张素 II (AngII)诱导的 AD 模型中发挥重要作用, RGS2 上调可促进 VSMCs 从收缩表型向合成表型转化,而 RGS2 敲低则能抑制该表型转变,降低 AD 发生率,提示 RGS2 可作为 AD 的潜在治疗靶点[10]。TRIM40 通过调控 VSMCs 表型转化参与胸主动脉夹层(TAD)的发生,过表达 TRIM40 可使 SM22 α 表达增加,骨桥蛋白(OPN)表达减少,从而抑制 VSMCs 向合成表型的转化;反之,抑制 TRIM40 表达则会促进该转化过程,其机制与 TRIM40 作为泛素化 E3 连接酶调控 p38 蛋白表达相关[11]。此外,二硫键氧化还原酶类似蛋白(Disulfide-bond-A oxidoreductase-like protein, DsbA-L)基因可通过激活 AMPK-mTOR-ULK1 信号通路增加 VSMCs 自噬水平,减轻其表型转化和凋亡;而 DsbA-L 表达下降则会抑制该信号通路,促进 VSMCs 表型转化和凋亡,导致主动脉中膜结构受损[12]。

2.3. 表观遗传相关基因

组蛋白修饰相关基因同样参与 VSMCs 表型转化的调控。例如,HDAC 家族成员(HDAC1、HDAC3 等)可精准调控 AD 关键致病基因和 VSMCs 表型转化基因的表达谱,在 PDGF-BB 诱导的 VSMCs 表型转化过程中,敲低 HDAC1 可促进 SM22 α 和 α -SMA 等收缩蛋白的表达,降低 VSMCs 的增殖和迁移能力[13]。精氨酸甲基转移酶 1 (PRMT1)作为组蛋白精氨酸甲基化酶,对 VSMCs 的收缩功能和机械应力反应至关重要,VSMCs 特异缺乏 PRMT1 会导致其从收缩型转化为合成型,进而引发主动脉夹层等血管疾病[14]。

2.4. 非编码 RNA

miRNA 是一类内源性非编码 RNA (长度约为 19~25 个核苷酸),其异常表达可能是 VSMC 表型转化的基础。例如,miR-145 可通过直接调节 KLF4 表达,调控机械牵张诱导的 VSMCs 表型转化,进而影响 AD 的发生发展[15]。在动脉粥样硬化中,miR-143/145 通过与 KLF4 的 mRNA 3'UTR 区域结合抑制其表达,维持 VSMCs 的收缩表型[16],提示 miRNA 对 KLF4 的调控可能是心血管疾病中 VSMCs 表型转化的共性机制之一。除了 miRNA 之外,一些长链非编码 RNA (LncRNA)可以通过表观遗传、转录以及转录后修饰等环节调整基因表达,参与 VSMCs 表型转化、ECM 重塑及血管炎症等 AD 相关病理过程[17]。

3. VSMCs 特异性亚群转分化及异质性调控

传统观点将 VSMCs 表型转化局限于“收缩型-合成型”二元模式,而近年单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)技术证实,在病理应激状态下,VSMCs 存在显著的谱系可塑性,可转分化为巨噬细胞样、成骨细胞样、纤维肌细胞样等多种功能亚群,这些亚群通过独特的分子特征参与 AD 进展,为 AD 病理机制的研究提供了全新视角。

3.1. VSMCs 向促炎性巨噬细胞样细胞的转分化

在动脉粥样硬化等血管疾病中,scRNA-seq 研究明确提出由 VSMC 转分化而来的、同时表达平滑肌标志物(如 ACTA2)和巨噬细胞相关基因(如 LGALS3, CD74)的细胞亚群[18]。这表明 VSMC 具有向免疫

样细胞转分化的强大可塑性。在主动脉夹层中, 类似的细胞表观遗传重编程和转录失调也被认为是疾病发生的关键环节[19] [20]。该亚群是由中膜 VSMCs 通过表观遗传重编程转化而来, 这一转化过程的核心驱动因子是转录激活因子蛋白-1 (AP-1)复合物。AP-1 复合物(尤其是 c-JUN 亚基)在 AD 的病变 VSMCs 中被特异性激活, 并作为核心调控因子, 启动了包含促炎、基质降解和免疫调节基因的“血管退行性转录程序” [20]。该程序直接驱动 VSMCs 获得巨噬细胞样表型, 使其具备强大的吞噬能力、抗原呈递功能, 并能持续分泌 IL-6、IL-1 β 等多种促炎细胞因子, 从而在血管壁局部构建并维持慢性破坏性炎症微环境 [20]。这一过程伴随着广泛的表观遗传重塑, 包括组蛋白修饰和染色质可及性的改变, 导致 VSMCs 的身份维持基因沉默, 而炎症基因程序持续激活。

3.2. VSMCs 向促钙化成骨/软骨细胞样细胞的转分化

研究表明, VSMCs 的表观遗传重编程可使其获得成骨/软骨细胞样表型, 这一过程与疾病进展相关 [19]。该亚群高表达成骨/软骨主调控因子(如 RUNX2、SOX9)以及细胞外基质蛋白(如 SPP1、COL2A1)。这一转变同样受到表观遗传机制的调控, 研究表明, 组蛋白修饰等表观遗传改变在驱动 VSMCs 向成骨样细胞转分化及血管钙化中扮演关键角色[19]。值得注意的是, AP-1 复合物所驱动的促炎程序与成骨程序并非相互独立。AP-1 复合物可能通过调控下游靶基因, 驱动了一个促进炎症反应与基质重塑的退行性转录程序, 从而加速血管壁的退行性变和脆性增加[20]。同时, 表观遗传的重塑可能进一步固化了这种致病性细胞状态[19] [20]。

4. 炎症与代谢微环境驱动: 促转化信号的汇聚与放大

4.1. 转化生长因子- β

生长因子是一组调节 VSMCs 表型转化的典型分子, 其中转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)是 VSMCs 表型转化的重要驱动因子。TGF- β 是一种多功能细胞因子, AD 患者主动脉组织中 TGF- β 蛋白水平显著高于正常对照组, 且 TGF- β 可诱导 VSMCs 向合成表型转化, 促进 MMPs 分泌, 破坏细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)合成与降解的平衡[21]。TGF- β 超家族成员蛋白之一的生长分化因子 11 (Growth Differentiation Factor 11, GDF11)可能促进 VSMCs 从合成型向收缩型的表型转化[22]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导的 VSMCs 增殖、迁移和侵袭, 可促进其从收缩表型转为合成表型, 加速 AD 进展, 而 GDF11 可能逆转 TNF- α 诱导的这些病理变化[23]。

4.2. 脂联素

脂联素(Adiponectin, APN)是主要由脂肪组织分泌的细胞因子。APN 通过抑制钙调神经磷酸酶-活化 T 细胞核因子(CaN-NFAT)信号通路激活, 减少 VSMCs 由收缩表型向合成表型的转化, 在急性主动脉夹层(AAD)的疾病发生过程中发挥保护作用[24]。

4.3. 瘦素

肥胖是导致胸主动脉夹层(TAD)的重要危险因素, 瘦素(Leptin)是一种由脂肪组织分泌的激素。瘦素可能通过促进血管平滑肌细胞由收缩型向合成型的表型转化, 加重胸主动脉夹层的形成[25]。瘦素可通过与 VSMCs 表面的瘦素受体结合, 激活 JAK-STAT3 通路, 上调 Socs3 转录活性, 进而负调控 Nrip2 表达, 促进 VSMCs 表型转化和 AD 进展, 增加 Nrip2 的表达活性可逆转这一过程[26]。

4.4. 趋化素样因子 1

趋化素样因子 1 (Chemokine-like Factor 1, CKLF1)是 2001 年由我国科学家新发现的具有广谱趋化活

性的分子。CKLF1 过表达可增强 VSMCs 的增殖、迁移及抗凋亡能力,促进其向合成型表型转化;而 CKLF1 敲低则会降低这些能力,提示 CKLF1 可能通过调控 VSMCs 表型转化参与 AD 的发生[27]。

4.5. TGF- β /SMAD 信号通路

TGF- β 信号通路的功能复杂且具有双重性。TGF- β 可参与维持 VSMCs 收缩表型, TGF- β 与受体结合后激活下游 SMAD2/3/4 转录因子, 调控目标基因表达[28]。例如, TGF- β 可通过 Smad3/4 信号通路上调 miRNA143/145 表达, 维持 VSMCs 的收缩表型[29]。TGF- β 也可抑制 VSMCs 收缩蛋白表达, 促进其向合成型转化, 且编码 TGF- β 配体、受体或 SMAD 的基因发生突变时, 胸主动脉疾病的发生风险会显著升高[21]; 转录因子 Foxp1 可通过抑制 TGF- β 1 诱导的 VSMCs 表型转化, 参与 AD 发生进展[30]。

4.6. AKT 信号通路

AKT 通路是调节细胞存活、增殖和分化的核心信号通路, 其磷酸化状态是 VSMCs 应对炎症刺激的重要指标[23]。TNF- α 可通过激活 AKT 磷酸化, 诱导 VSMCs 从收缩型转为合成型, 促进 AD 进展; 而 GDF11 可抑制 AKT 磷酸化, 逆转 TNF- α 诱导的 VSMCs 表型转化和基因改变, 同时抑制 M1 型巨噬细胞极化, 发挥抗炎和保护血管的作用[23]。尿胰蛋白酶抑制剂通过 AKT/eNOS/NO/cGMP 信号通路抑制 PDGF-BB 诱导的 VSMC 表型转化[31]。高良姜素可通过调节 PI3K/AKT/mTOR 通路, 抑制 VSMCs 的表型转化[32]。

4.7. NF- κ B 信号通路

核因子 κ B (NF- κ B)信号通路在炎症反应和 VSMCs 表型转化中起关键调控作用[33]。脂多糖(LPS)可通过激活 NF- κ B 信号通路, 诱导 VSMCs 从收缩表型向合成型转化, 增加其增殖、迁移能力及 MMP-9 表达; 而仙茅苷可通过抑制 NF- κ B 蛋白表达, 逆转 LPS 诱导的 VSMCs 表型转化, 为 AD 治疗提供了潜在药物[33]。此外, 染色盒蛋白同源物 3 (Chromobox protein homolog 3, Cbx3)可通过上调 NF- κ B 通路, 促进巨噬细胞向 M1 型极化, 间接促进 VSMCs 向合成型转化, 加速 AD 发生发展[34]。

4.8. RAGE/RhoA/ROCK 信号通路

晚期糖基化终产物受体(RAGE)与晚期糖基化终产物(AGEs)结合形成 AGE-RAGE 轴, 可激活 RhoA/ROCK 信号通路。RhoA 是一种小 GTP 酶蛋白, 其下游效应子 ROCK 在调节 VSMCs 肌动蛋白细胞骨架动力学和肌动蛋白-肌球蛋白收缩性中发挥关键作用[35]。研究证实, 梓醇(CAT)可通过抑制 RAGE/RhoA/ROCK 信号通路激活, 减少 AD 中 VSMCs 的表型转化, 为 AD 治疗提供了潜在药物靶点[36]。

4.9. CaN-NFAT 信号通路

CaN-NFAT 信号通路参与 VSMCs 分化状态的维持和心血管疾病的发生过程。在 AngII诱导的 AAD 模型中, 该通路相关蛋白 Calcineurin A 和 Nfatc1 表达上调, 促进 VSMCs 表型转化; 而 APN 可通过抑制该信号通路激活, 减轻 VSMCs 表型转化和主动脉损伤[24]。CaN 抑制剂(如环孢素 A、他克莫司)及 VIVIT(选择性阻止 CaN 与 NFAT 相互作用的肽类)可有效抑制该通路, 逆转 VSMCs 表型转化, 为 AAD 治疗提供了新思路[24]。

4.10. 炎症反应

合成表型 VSMCs 可分泌 IL-6、INF- γ 、TNF- α 等炎症因子, 加剧血管炎症反应, 而炎症因子又会进

一步诱导 VSMCs 表型转化, 形成级联放大效应[37]。例如, AAD 中 VSMCs 从收缩表型转向促炎的合成表型, 释放炎症因子加速炎症进展[24]。

5. 异常力学信号传导与细胞响应失衡

5.1. MAPK 通路

MAPK (ERK1/2、JNK1 及 p38)通路对细胞表型转化具有重要的调控作用, MAPK 通路的异常活化可导致主动脉 VSMC 由收缩表型转化为合成表型。在 AD 形成过程中, Ang II 可以诱导 VSMCs 的表型转化, 同时下调 miR143/145 基因簇, p38/MAPK 信号通路介导了这一过程[38]。TAD 发生时, p38 活化可导致 VSMCs 由收缩型向合成型转化, 而 TRIM40 过表达可下调 p38 表达, 抑制该表型转化过程, 发挥保护作用[11]。M1 型巨噬细胞可通过 NF- κ Bp65 核易位影响 CX3C-趋化因子配体 1 (CX3C-chemokineligand1, CX3CL1)表达, 作用于 VSMCs 上的 CX3CR1, 激活 ERK 通路调控 VSMC 表型转化[37]; 积雪草酸(AA)可通过抑制 NF- κ Bp65 核易位, 促进巨噬细胞向 M2 型极化, 减少 CX3CL1 表达及 VSMC 中 ERK 通路磷酸化, 改善 VSMCs 表型转化[37]。

5.2. Hippo-YAP 信号通路

AD 的发病具有昼夜变化规律[39], 隐花色素基因 1 (cryptochrome1, CRY1)所编码的蛋白 CRY1 是生物钟标志蛋白之一, CRY1 可抑制 AngII诱导的 VSMCs 表型转化和增殖, 这一过程与 Hippo-YAP 信号通路相关, 转染 pcDNA-CRY1 可增加 VSMCs 收缩型标志物表达, 减弱 YAP1 表达及 VSMCs 增殖[40]。

5.3. 血流动力学适应障碍

VSMCs 通过收缩调节血流动力学, 并凭借其固有刚度承受主动脉的机械应力[41]。VSMCs 表型转化导致血管壁弹性下降、中膜退行性变, 使主动脉壁无法抵抗异常血流切应力, 最终诱发内膜撕裂和夹层形成[2]。例如, ITGA9 基因低表达会降低细胞与 ECM 的黏附能力, 使胸主动脉壁中膜无法抵抗异常血流切应力[2]; 机械牵张可通过上调 KLF4 或诱导 C/EBP α 、PIK3C2A 表达, 促进 VSMCs 表型转化, 而 miR-145 可通过调节 KLF4 表达, 或下调 C/EBP α 表达抑制机械牵张导致的自噬激活, 逆转 VSMCs 表型转变[15] [42]。

5.4. ECM 重塑

VSMCs 向合成表型转化后, 会分泌大量基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs), 如 MMP-2、MMP-9, 这些酶类通过水解弹性纤维和胶原纤维, 降低血管壁厚度和抗机械能力, 同时促进收缩表型 VSMCs 凋亡, 形成恶性循环[43]。例如, ITGA9 基因低表达、LMCD1 过表达均会通过促进 VSMCs 表型转化, 增加 MMP-2、MMP-9 分泌, 加剧 ECM 降解和主动脉壁结构破坏[2] [43]; 而 GDF11、仙茅苷等则可通过抑制 VSMCs 表型转化, 减少 MMPs 分泌, 维持 ECM 合成与降解的平衡[23] [33]。

6. 总结与展望

综上所述, 本文阐述了血管平滑肌细胞表型转化对主动脉夹层作用研究的最新进展。VSMCs 表型转化是 AD 发生发展的核心病理环节, 其过程受到多种因子、基因及信号通路的复杂调控, 且与 ECM 重塑、炎症反应及血流动力学适应障碍等病理过程密切相关。尽管当前研究对 VSMCs 表型转化从不同的角度进行了探索, 但其复杂的调控机制现阶段尚未完全阐明。多数研究仅聚焦于单一信号通路或调控分子, 而 AD 发病是多因素、多通路交叉作用的结果, 继续深入探索多信号通路间的交叉调控以及表观遗传修饰(如 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化), 明确 VSMCs 表型转化的核心调控节点, 尤其是不同通路间的协同

或拮抗关系,为开发靶向治疗药物提供精准靶点。目前研究多依赖于小鼠等动物模型,但其生理结构、病理过程等均与人类存在差异,研究结论的适用性有待提高。完善动物模型和临床前研究,并且进行大规模临床样本验证,可以推动其向临床转化。当前研究对 VSMCs 表型转化的可逆性研究不足,尚未明确能否在 AD 进展中通过干预使合成型 VSMCs 重新逆转为收缩型,深入探索 VSMCs 表型转化的可逆性机制,寻找诱导逆转 VSMCs 表型转化的关键分子或信号通路,为血管壁功能修复提供新思路。未来通过多学科交叉合作,进一步阐明 VSMCs 表型转化的分子网络和临床意义,有望为 AD 的早期诊断、精准治疗提供新的思路和策略。

参考文献

- [1] Erbel, R., Aboyans, V., Boileau, C., *et al.* (2014) 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases: Document Covering Acute and Chronic Aortic Diseases of the Thoracic and Abdominal Aorta of the Adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, **35**, 2873-2926.
- [2] 彭智攀, 孔瑞泽, 龚昆梅. 马凡综合征患者胸主动脉夹层发病机制研究进展[J]. 山东医药, 2024, 64(24): 100-102.
- [3] Hulsmans, M. and Nahrendorf, M. (2020) Proliferative, Degradative Smooth Muscle Cells Promote Aortic Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 1096-1098. <https://doi.org/10.1172/jci134019>
- [4] Basatemur, G.L., Jørgensen, H.F., Clarke, M.C.H., Bennett, M.R. and Mallat, Z. (2019) Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, **16**, 727-744. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0227-9>
- [5] Owens, G.K., Kumar, M.S. and Wamhoff, B.R. (2004) Molecular Regulation of Vascular Smooth Muscle Cell Differentiation in Development and Disease. *Physiological Reviews*, **84**, 767-801. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2003>
- [6] Chakraborty, R., Chatterjee, P., Dave, J.M., Ostriker, A.C., Greif, D.M., Rzucidlo, E.M., *et al.* (2021) Targeting Smooth Muscle Cell Phenotypic Switching in Vascular Disease. *JVS-Vascular Science*, **2**, 79-94. <https://doi.org/10.1016/j.jvssci.2021.04.001>
- [7] Rombouts, K.B., van Merriënboer, T.A.R., Ket, J.C.F., Bogunovic, N., van der Velden, J. and Yeung, K.K. (2021) The Role of Vascular Smooth Muscle Cells in the Development of Aortic Aneurysms and Dissections. *European Journal of Clinical Investigation*, **52**, e13697. <https://doi.org/10.1111/eci.13697>
- [8] Cho, M.J., Lee, M. and Park, J. (2023) Aortic Aneurysms: Current Pathogenesis and Therapeutic Targets. *Experimental & Molecular Medicine*, **55**, 2519-2530. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01130-w>
- [9] Phan, H.T.N., Jackson, W.F., Shaw, V.S., Watts, S.W. and Neubig, R.R. (2019) Loss-of-Function Mutations in Human Regulator of G Protein Signaling RGS2 Differentially Regulate Pharmacological Reactivity of Resistance Vasculature. *Molecular Pharmacology*, **96**, 826-834. <https://doi.org/10.1124/mol.119.116822>
- [10] 王庆功, 薛雅萍, 孙海霞, 等. 基于 G 蛋白信号调节因子 2 敲低探讨血管紧张素 II 诱导的主动脉夹层形成的机制[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(7): 1188-1194.
- [11] 范兴例. TRIM40 调控血管平滑肌细胞表型转化在胸主动脉夹层中作用及机制的研究[D]: [博士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2023.
- [12] 丁宁. DsbA-L 基因在主动脉夹层发病中的作用及其机制研究[D]: [博士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2023.
- [13] 张学霖. 组蛋白变体 H3.3B 在小鼠主动脉夹层中的作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2023.
- [14] Chen, T., Hu, N., Huo, B., Masau, J.F., Yi, X., Zhong, X., *et al.* (2020) Ehmt2/g9a Inhibits Aortic Smooth Muscle Cell Death by Suppressing Autophagy Activation. *International Journal of Biological Sciences*, **16**, 1252-1263. <https://doi.org/10.7150/ijbs.38835>
- [15] 何健. miR-145 通过 KLF4 在机械牵张诱导主动脉夹层血管平滑肌细胞表型转化中的作用及机制[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2021.
- [16] Cordes, K.R., Sheehy, N.T., White, M.P., Berry, E.C., Morton, S.U., Muth, A.N., *et al.* (2009) Mir-145 and Mir-143 Regulate Smooth Muscle Cell Fate and Plasticity. *Nature*, **460**, 705-710. <https://doi.org/10.1038/nature08195>
- [17] 李思平, 刘丽平, 周荣. 长链非编码 RNA 在主动脉夹层发病机制中作用的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(7): 121-127.
- [18] Wirka, R.C., Wagh, D., Paik, D.T., Pjanic, M., Nguyen, T., Miller, C.L., *et al.* (2019) Atheroprotective Roles of Smooth Muscle Cell Phenotypic Modulation and the TCF21 Disease Gene as Revealed by Single-Cell Analysis. *Nature Medicine*,

- 25, 1280-1289. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0512-5>
- [19] Chakraborty, A., Li, Y., Zhang, C., Li, Y., Rebello, K.R., Li, S., *et al.* (2023) Epigenetic Induction of Smooth Muscle Cell Phenotypic Alterations in Aortic Aneurysms and Dissections. *Circulation*, **148**, 959-977. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.123.063332>
- [20] Luo, Y., Luo, J., An, P., Zhao, Y., Zhao, W., Fang, Z., *et al.* (2023) The Activator Protein-1 Complex Governs a Vascular Degenerative Transcriptional Programme in Smooth Muscle Cells to Trigger Aortic Dissection and Rupture. *European Heart Journal*, **45**, 287-305. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad534>
- [21] 赵远斐, 姜文剑, 张宏家. 非马方主动脉夹层转化生长因子 β 对血管平滑肌细胞表型转化中的作用研究[J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40(8): 872-877.
- [22] Ren, K., Li, B., Liu, Z., Xia, L., Zhai, M., Wei, X., *et al.* (2021) GDF11 Prevents the Formation of Thoracic Aortic Dissection in Mice: Promotion of Contractile Transition of Aortic SMCs. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 4623-4636. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16312>
- [23] 胡成成. GDF11 通过抑制 AKT 磷酸化延缓主动脉夹层平滑肌细胞表型转化的研究[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 昆明医科大学, 2024.
- [24] 刘梦龙. 脂联素调控 Calcineurin-NFAT 信号通路在急性主动脉夹层发生中的作用及机制初探[D]: [硕士学位论文]. 遵义: 遵义医科大学, 2024.
- [25] Chen, L., Zhu, Y., Yang, X., Wu, J., Chen, K., Huang, W., *et al.* (2025) Leptin Aggravates Thoracic Aortic Dissection through Impairment of Energy Metabolism in Nrip2(+) Smooth Muscle Cells. *Advanced Science*, **12**, e02027. <https://doi.org/10.1002/advs.202502027>
- [26] 陈领. Leptin 通过下调 Nrip2 的表达引起主动脉血管变性、夹层和破裂[D]: [博士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2023.
- [27] 邓见青. 趋化素样因子 1 (CKLF1)在主动脉夹层/胸主动脉瘤中的表达及作用研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2022.
- [28] Sharmin, N., Nganwuchu, C.C. and Nasim, M.T. (2021) Targeting the TGF- β Signaling Pathway for Resolution of Pulmonary Arterial Hypertension. *Trends in Pharmacological Sciences*, **42**, 510-513. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.04.002>
- [29] Long, X. and Miano, J.M. (2011) Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1) Utilizes Distinct Pathways for the Transcriptional Activation of MicroRNA 143/145 in Human Coronary Artery Smooth Muscle Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **286**, 30119-30129. <https://doi.org/10.1074/jbc.m111.258814>
- [30] 蓝林辉, 王志维. 转录因子 Foxp1 在 TGF- β 1 诱导的 VSMC 表型转化中的作用[J]. 武汉大学学报(医学版), 2022, 43(4): 613-617.
- [31] Huang, C., Huang, W., Wang, R. and He, Y. (2020) Ulinastatin Inhibits the Proliferation, Invasion and Phenotypic Switching of PDGF-BB-Induced VSMCs via Akt/eNOS/NO/cGMP Signaling Pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, **14**, 5505-5514. <https://doi.org/10.2147/ddt.s275488>
- [32] Wu, B., Xu, C., Ding, H., Qiu, L., Gao, J., Li, M., *et al.* (2022) Galangin Inhibits Neointima Formation Induced by Vascular Injury via Regulating the PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Food & Function*, **13**, 12077-12092. <https://doi.org/10.1039/d2fo02441a>
- [33] 贾鑫, 王锋, 刘宝辉, 等. 仙茅苷对脂多糖诱导血管平滑肌细胞增殖、迁移及表型转化的影响[J]. 药学研究, 2022, 41(9): 570-573.
- [34] 张诚. Cbx3 通过 NF- κ B 信号通路调控巨噬细胞极性转化促进主动脉夹层发生发展的作用及机制[D]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2023.
- [35] Oliveira, A.L., Medeiros, M.L., de Oliveira, M.G., Teixeira, C.J., Mónica, F.Z. and Antunes, E. (2022) Enhanced RAGE Expression and Excess Reactive-Oxygen Species Production Mediates Rho Kinase-Dependent Detrusor Overactivity after Methylglyoxal Exposure. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article ID: 860342. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.860342>
- [36] 李强, 侯钦茂, 孙会. 梓醇调节 RAGE/Rho/ROCK 信号通路对主动脉夹层血管平滑肌细胞表型转化的影响[J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(8): 2001-2005.
- [37] 张恒. 积雪草酸通过调控巨噬细胞极化促进主动脉夹层血管正向重构的作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2023.
- [38] Li, B., Wang, Z., Hu, Z., Zhang, M., Ren, Z., Zhou, Z., *et al.* (2017) P38 MAPK Signaling Pathway Mediates Angiotensin II-Induced Mir143/145 Gene Cluster Downregulation during Aortic Dissection Formation. *Annals of Vascular Surgery*, **40**, 262-273. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.09.016>

-
- [39] Mehta, R.H., Manfredini, R., Bossone, E., Hutchison, S., Evangelista, A., Boari, B., *et al.* (2005) Does Circadian and Seasonal Variation in Occurrence of Acute Aortic Dissection Influence In-hospital Outcomes? *Chronobiology International*, **22**, 343-351. <https://doi.org/10.1081/cbi-200053576>
- [40] 岳秀青, 宋其泰, 刘超利, 等. 生物钟蛋白 CRY1 抑制 Ang II 诱导的小鼠主动脉平滑肌细胞表型蛋白标志物变化 [J]. 基础医学与临床, 2023, 43(4): 588-595.
- [41] Shi, Y., Xie, X., Sun, Y., Chen, Y. and Chen, G. (2025) Vascular Smooth Muscle Cell Metabolic Disorders in the Occurrence and Development of Aortic Aneurysms and Dissections: Implications for Therapy. *Biomedicines*, **13**, Article No. 3072. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13123072>
- [42] 卢衡. C/EBP α 转录调节 PIK3C2A 促进自噬激活影响主动脉血管平滑肌细胞表型改变在主动脉夹层中的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2023.
- [43] 姜宏雪. LMCD1 在胸主动脉夹层发生发展中的作用和机制研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2021.