

单细胞与空间组学视角下主动脉夹层血管壁细胞异质性及细胞互作

曾照红^{1,2*}, 刘 峰^{1,2}

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院心胸外科, 江西 赣州

收稿日期: 2026年6月23日; 录用日期: 2026年7月16日; 发布日期: 2026年7月24日

摘 要

主动脉夹层(aortic dissection, AD)进展快, 血管壁失稳会牵涉到结构细胞状态改变、细胞外基质破坏、免疫炎症反应及异常力学应力等多个环节; 单细胞RNA测序和空间组学能把细胞组成、状态变化与组织定位联系起来, 补充了传统组织学和批量转录组学在细胞分辨率方面的不足。本综述围绕AD血管壁细胞异质性与细胞互作, 梳理血管平滑肌细胞和巨噬细胞等关键细胞的连续表型谱、主要驱动因素及潜在可逆性, 归纳趋化、代谢、内皮屏障和细胞外基质重塑相关网络, 并把候选生物标志物、实验性干预靶点以及主动脉组织单细胞与空间组学研究的方法学挑战纳入同一框架。现有研究显示, AD血管壁损伤并不是由某一个孤立细胞亚群造成, 而是多类结构细胞和免疫细胞在特定空间微环境中持续互作后共同推动病变进展; 后续研究还需要在标准化取材、单细胞与单核测序选择、空间组学验证和多组学整合方面继续完善, 从而推动细胞图谱发现向机制解释和临床转化延伸。

关键词

主动脉夹层, 单细胞RNA测序, 空间组学, 细胞异质性, 血管平滑肌细胞, 免疫微环境, 细胞互作

Cellular Heterogeneity and Intercellular Communication in the Aortic Wall of Aortic Dissection: Insights from Single-Cell and Spatial Omics

Zhaohong Zeng^{1,2*}, Feng Liu^{1,2}

¹The First Clinical Medical College, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Department of Cardiothoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou

*通讯作者。

文章引用: 曾照红, 刘峰. 单细胞与空间组学视角下主动脉夹层血管壁细胞异质性及细胞互作[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 2137-2146. DOI: 10.12677/acm.2026.1672742

Abstract

Aortic dissection (AD) is a rapidly progressive aortic disease in which vascular-wall destabilization involves structural-cell remodeling, extracellular matrix disruption, immune inflammation, and abnormal mechanical stress. Single-cell RNA sequencing and spatial omics link cellular composition, state changes, and tissue localization, thereby complementing conventional histology and bulk transcriptomics. This review focuses on cellular heterogeneity and intercellular communication in the dissected aortic wall, summarizes the continuous phenotypic spectra, major driving factors, and potential reversibility of key cell types such as vascular smooth muscle cells and macrophages, integrates interaction networks related to chemotaxis, metabolism, endothelial barrier function, and extracellular matrix remodeling, and incorporates candidate biomarkers, experimental therapeutic targets, and methodological challenges into a unified framework. Current studies suggest that aortic-wall injury in AD is not driven by a single isolated cell subset but by sustained interactions among structural and immune cells within specific spatial microenvironments. Future work should further improve standardized sampling, selection between single-cell and single-nucleus sequencing, spatial validation, and multi-omics integration, so as to advance cellular atlas findings toward mechanistic interpretation and clinical translation.

Keywords

Aortic Dissection, Single-Cell RNA Sequencing, Spatial Omics, Cellular Heterogeneity, Vascular Smooth Muscle Cells, Immune Microenvironment, Intercellular Communication

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

AD 多从主动脉内膜撕裂开始, 血液进入中膜后形成真腔和假腔, 病变可沿主动脉纵轴扩展, 患者常表现为起病急、进展快和病死率高; AD 的发生与 VSMCs 功能失衡、ECM 破坏、炎症反应及机械应力异常等因素有关[1] [2]。

传统组织学和批量转录组学主要反映组织平均变化, 对低丰度细胞、过渡状态和局部空间关系的分辨能力有限; scRNA-seq 能够识别细胞类型和细胞状态, 空间组学可以保留组织位置, 两类技术结合后, AD 血管壁微环境中的细胞组成和局部互作可以得到更清楚的呈现[3]。

近年研究已从细胞图谱逐渐转向细胞状态、空间定位和互作网络, VSMCs、ECs、FBs 和免疫细胞的亚群变化被陆续发现, 代谢应激、免疫募集和 ECM 重塑之间的关系也得到更多关注[4]-[6]; 这些结果分散在不同细胞类型和不同信号轴中, 不同研究的取材部位、疾病分期、对照来源和分析流程又不一致, 细胞组成、功能状态和空间分布可放到同一框架下分析, 这样更有利于理解 AD 血管壁从局部损伤走向持续失稳的过程。

本综述以 AD 血管壁细胞异质性和细胞互作为主线, 归纳结构细胞和免疫细胞的亚群特征、状态变

化和空间分布, 整理趋化、代谢、内皮屏障和 ECM 重塑相关网络, 并讨论候选生物标志物、实验性干预靶点以及主动脉组织单细胞与空间组学研究中的方法学问题; 由此可建立从细胞组成、状态变化到空间互作的分析思路, 以呈现 AD 血管壁失稳的多细胞病理基础和潜在转化方向。

文献检索主要使用 PubMed 数据库, 并追溯纳入文献的参考文献, 检索时限截至 2026 年 6 月; 检索主题包括主动脉夹层、单细胞 RNA 测序、单核 RNA 测序、空间转录组学、细胞异质性和细胞互作, 纳入文献以 AD 患者组织和动物模型的原始研究为主, 也包括少量主动脉壁细胞图谱、空间技术和共同病理机制相关研究。

2. 主动脉夹层血管壁细胞的全局异质性

正常主动脉壁由 VSMCs、ECs、FBs 和多类免疫细胞组成, 单细胞和单核转录组研究已经在人升主动脉中识别到主要细胞类型和多个亚群, 这些数据为正常组织与病变组织的比较提供了参照[7][8]; 主动脉不同解剖区域本身存在细胞组成和功能差异, 正常对照也不是完全一致的背景, AD 相关变化的解释需要关注取材部位和对照来源是否相对匹配。

不同研究对 AD 组织内细胞比例的观察并不一致, 全组织分析常见急性 A 型主动脉夹层中巨噬细胞相对比例升高, 而 CD45 阳性细胞富集研究中, 正常组织内巨噬细胞的相对比例反而较高[5][6]。

取材部位、疾病阶段、组织消化、细胞富集方式和样本规模都会影响细胞比例结果; 单细胞数据中的比例属于组成性指标, 某类细胞比例升高可能来自该细胞真实增加, 也可能来自其他细胞回收率下降, 这一变化需要结合患者层面的统计、组织学定量和空间定位来理解比例变化; 细胞比例变化可以反映组织构成变化, 但其功能含义还需要联系细胞状态、组织位置和功能实验。

单细胞图谱能区分细胞类型和转录状态, 空间组学能把这些信息定位到具体病变区域; AD 单细胞和空间整合研究显示, 代谢应激 VSMCs、炎症相关巨噬细胞与特定 FB 亚群在病灶内邻近分布, ENO1-MIF 候选互作轴也有相应的区域分布[4]。人胸主动脉瘤组织的单分子空间转录研究识别到与钙化有关的 CARTPT 表达 VSMCs [9], 同一种细胞状态在破口周围、假腔边缘和相对完整区域中的分布并不相同, 蛋白共定位、细胞特异性干预和功能实验可以进一步说明这些细胞之间的联系。

不同病因背景下, AD 血管壁会形成不同的细胞图谱, 高血压相关 AD 与马凡综合征相关 AD 在 VSMCs、FBs 和免疫细胞亚群分布方面存在差异, 这些差异提示遗传性基质缺陷和血流动力学负荷可能通过不同路径削弱血管壁稳定性[10]; FBs 中的 LOX 高表达亚群可以分泌 COL5A1 等 ECM 成分, 并改变 VSMCs 状态, 富含 FBN1 的弹性相关亚群会随年龄增长减少, 在 AD 组织中的耗竭也更明显[4][11]。ECs 中的 ACKR1 高表达亚群能够通过 ACKR1/NF- κ B/SPP1 轴调节巨噬细胞迁移和功能, 部分 ECs 还呈现内皮-间充质转化相关特征[12][13], 这些结构细胞的状态变化会共同影响局部免疫环境和基质环境。

AD 细胞异质性可以从几个层面理解: 不同细胞来源形成了组成差异, 同一细胞类型在代谢、炎症和修复方向上形成了状态差异, 不同壁层和病变区域又造成了空间差异; 这些变化会影响局部应激的结局, 局部组织可能恢复稳态, 也可能继续发展为结构破坏, 单靠细胞比例或单个标志基因分类往往难以解释病变扩展和患者差异。

3. 血管平滑肌细胞的表型转换与功能重塑

VSMCs 是主动脉中膜的主要细胞, 其收缩装置与 ECM 之间存在力学连接, 主动脉依靠这种连接适应持续的脉动负荷[14]; 病理状态出现后, ACTA2、MYH11 等收缩标志物会下降, 部分细胞会出现 ECM 合成、炎症反应或应激相关特征。人 AD 组织中已经识别到纤维化相关、炎症相关和应激相关 VSMCs 亚群, 小鼠模型中也观察到基质型向炎症型变化的转录轨迹[13][15], 这些发现扩展了传统的收缩型-合成

型二分模式; 拟时序和 RNA 速度可以描绘转录状态的连续变化, 真实谱系转换仍需要谱系追踪等实验确认。

VSMCs 状态重塑受到生长因子、代谢和钙稳态等因素影响, PDGF 信号增强会使细胞丧失收缩表型, 实验模型中的通路抑制已经能部分逆转这一变化[16]; 缺氧诱导的 ENO1 依赖性糖酵解增强会削弱 VSMCs 收缩功能, 并增加 MIF 分泌, MIF 增加后, 巨噬细胞募集和激活会加强[4]。APOE、PLTP 等胆固醇代谢相关基因以及线粒体能量代谢障碍均与 VSMCs 状态改变有关[17] [18]; CASQ2 下调会造成钙稳态紊乱和内质网应激, 并促进成骨软骨样状态, 中膜钙化和主动脉扩张也会随之加重[19]。这些通路作用于不同环节, 但共同指向收缩稳态丧失和细胞对损伤环境的适应性重编程。

VSMCs 更像一组连续、可变的的状态谱, 而不是几个彼此分开的固定亚群; 损伤早期 ECM 合成增加可能有助于维持局部结构, 收缩功能持续下降后, 炎症和蛋白水解程序会被激活, 同一修复反应可能转向中膜失稳。VSMCs 表型调制主要指同一谱系内的状态变化, 包括收缩、合成、炎症、纤维化、代谢应激和成骨软骨样状态; 谱系转化则涉及细胞身份改变, 例如 EndMT, 单细胞转录图谱、拟时序和空间定位更适合描述状态变化方向, 而谱系转化需要谱系追踪、遗传标记或时间序列实验支持。PDGF 通路抑制、ENO1 敲低、CASQ2 过表达和瘦素受体阻断等结果提示, 部分异常 VSMCs 状态可能存在可逆空间。

4. 免疫微环境的动态重塑

AD 免疫微环境主要表现为髓系细胞募集和功能分化, 病变成形后, 循环单核细胞进入血管壁, 并与组织驻留巨噬细胞共同形成多种功能状态; 单细胞研究已经识别到 IL-1 β 高表达、FABP5 高表达和 SPP1 高表达等巨噬细胞群, IL-1 β 高表达和 FABP5 高表达巨噬细胞多与炎症放大、脂质代谢紊乱和弹性纤维损伤相关, 高血压相关模型中的 SPP1 高表达纤维化巨噬细胞可以促进胶原重塑, 并增强血管壁稳定性[5] [20]-[22]。损伤性状态和修复性状态可以同时存在, 巨噬细胞功能也会出现双向变化, 传统 M1/M2 二分框架难以概括这些连续的转录和功能特征[23]。

巨噬细胞状态受到力学环境和代谢变化共同调控, 循环拉伸可以增强糖酵解, 并激活促炎相关转录程序, 这一过程涉及 Piezo1-RBPJ-PDK1 轴[24]; 受损 FBs 造成的局部脂质积聚, 有利于 FABP5 高表达巨噬细胞形成[20], 缺氧 VSMCs 分泌的 MIF 还会把结构细胞的代谢应激传递给髓系细胞。机械负荷、代谢重编程和免疫激活会相互促进, 相关过程形成持续放大的链条, 使单一炎症因子阻断在复杂血管壁微环境中的作用受到限制。

中性粒细胞及其中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)会参与血管壁炎症和基质损伤, CXCL3/CXCR2 及 CXCL5 相关信号与中性粒细胞募集和 NETs 形成有关, 阻断相应通路后, 动物模型中的 AD 进展可以减轻[25] [26]; AD 组织内 T 细胞、NK 细胞和 B 细胞的比例及活化状态也会改变, 部分 CD4⁺ T 细胞呈 Th17 样特征, 相关认识主要来自组织转录特征和细胞组成分析, 细胞特异性干预及纵向观察资料仍较少[6] [16]。肥大细胞可能参与空气污染相关炎症反应[27]; 主动脉周围淋巴管减少和引流受损也会改变免疫细胞转运, 促进淋巴管生成在动物模型中表现出保护作用[28]; S100A8/A9 高表达巨噬细胞与急性 A 型主动脉夹层术后急性肾损伤相关, 该结果提示局部炎症还能通过循环及器官间信号扩展为系统性损伤[29]。

巨噬细胞异质性更像连续功能谱, 而不是几个孤立亚群, 募集来源、局部力学环境、代谢状态和修复需求都会塑造这一功能谱; IL-1 β 高表达和 FABP5 高表达巨噬细胞多与炎症放大和 ECM 破坏相关, SPP1 高表达纤维化巨噬细胞更可能参与胶原沉积和组织稳定。不同状态之间不是简单的有害或保护关系, 巨噬细胞功能取决于病程阶段和空间位置; 机械牵张、糖酵解重编程、脂质积聚、VSMCs 来源 MIF 和淋巴引流改变, 都会推动巨噬细胞在炎症效应和修复反应之间变化(见表 1)。

Table 1. Phenotypic continuum of VSMCs and macrophages and key drivers of state transitions
表 1. VSMCs 与巨噬细胞连续状态谱及其主要驱动因素

状态阶段	主要表现	驱动因素或调控信号	研究提示
VSMCs			
收缩状态	ACTA2、MYH11 等收缩标志物下降，收缩功能减弱	主动脉壁损伤环境；收缩装置与 ECM 之间的力学连接受影响	收缩稳态丧失是后续状态改变的基础环节[14]
ECM 合成/修复相关状态	部分细胞出现 ECM 合成和修复相关特征	LOX 高表达 FBs、COL5A1 等 ECM 成分改变 VSMCs 状态	损伤早期的 ECM 合成可能有助于维持局部结构[11] [13]
炎症或应激相关状态	人 AD 组织可见纤维化、炎症和应激相关 VSMCs 亚群；小鼠模型可见基质型向炎症型变化轨迹	PDGF 信号增强；缺氧相关 ENO1-MIF 轴	PDGF 通路抑制、ENO1 敲低提示部分异常状态存在调控空间[4] [13] [15]-[16]
代谢重编程状态	胆固醇代谢、线粒体能量代谢和糖酵解异常参与状态改变	APOE、PLTP；瘦素-Nrip2 阳性 VSMCs；ENO1 依赖性糖酵解	代谢异常可把 VSMCs 功能变化与免疫细胞募集联系起来[4] [17] [18]
成骨软骨样状态	细胞出现钙化相关改变，中膜钙化和主动脉扩张加重	CASQ2 下调、钙稳态紊乱、内质网应激	CASQ2 过表达研究提示该状态具有一定干预可能[19]
巨噬细胞			
组织驻留/单核来源状态	循环单核细胞进入血管壁，并与组织驻留巨噬细胞共同形成多种功能状态	CCL2、CXCL3/CXCR2、CXCL5 等趋化信号	巨噬细胞组成变化需要结合取材方式和空间位置解释[5] [6] [25] [26]
IL-1 β 高表达炎症状态	该状态多与炎症放大和弹性纤维损伤相关	炎症因子释放、髓系细胞募集	抗 IL-1 β 研究提示炎症启动环节具有干预价值[22]
FABP5 高表达脂质代谢状态	该状态与脂质代谢紊乱和局部炎症有关	受损 FBs 造成的局部脂质积聚	局部代谢环境可推动巨噬细胞向炎症相关状态转变[20]
机械转导相关促炎状态	循环拉伸可增强糖酵解并激活促炎转录程序	Piezo1-RBPJ-PDK1 轴	力学刺激可通过代谢重编程改变巨噬细胞功能[24]
SPP1 高表达纤维化修复状态	该状态可促进胶原重塑，并增强血管壁稳定性	高血压相关微环境、组织修复需求	巨噬细胞并非单纯损伤性细胞，其功能与病程阶段和空间位置有关[21] [23]

5. 细胞互作网络及关键作用轴

配体 - 受体分析根据转录表达和既有数据库推断候选互作，算法选择、配体 - 受体资源和阈值设定都会改变预测结果，空间邻近、蛋白表达、下游信号活性和阻断实验可以帮助判断这些联系是否有功能意义[30] [31]；目前识别到的互作中，结构细胞与髓系细胞之间的趋化联系较突出，BASP1 高表达单核细胞可能在病变早期进入主动脉壁，CCL2、CXCL5 和 CXCL12 等趋化因子参与单核细胞及中性粒细胞募集，合成状态 VSMCs 来源的 CXCL12 还可能作用于中性粒细胞表面的 CXCR4 和 FBs 表面的 ACKR3 [26] [32] [33]。趋化信号影响细胞是否进入病灶，细胞进入组织后，其功能状态还会受到代谢、局部信号和组织微环境调节。

代谢异常会使细胞互作持续存在，缺氧 VSMCs 通过 ENO1-MIF 信号促进巨噬细胞募集和激活，SPHK1 高表达巨噬细胞可能经 S1P-S1PR2/3-RhoA-ROCK1 通路加重炎症损伤[4] [34]；ECs 位于血液与血管壁组织之间，ECs 的屏障状态和趋化信号会影响炎症细胞跨内皮迁移，ACKR1 高表达 ECs 能够调节巨噬细胞行为，内皮氧化应激也会增加免疫细胞进入血管壁的机会[12] [32]。内皮改变可以由炎症引起，也会反过来维持炎症细胞持续募集。

FBs 与 VSMCs 或巨噬细胞之间的交流, 多数会汇聚到 ECM 重塑, LOX 高表达 FBs 能够分泌 ECM 蛋白, 并改变 VSMCs 状态; FAP 与巨噬细胞表面的 PLAUR 结合后, 会激活 ITGB1/FAK 信号, 并促进炎症相关极化[11] [35]。HGF、PDGF、BMP 和 PI3K-Akt 等信号把结构细胞的增殖、迁移和状态转换联系起来[16] [36]; ECM 并不是被动承受降解的结构支架, ECM 的力学性质、黏附信号和细胞因子储存功能也能反向调节 VSMCs 及免疫细胞[37]。

趋化、代谢、内皮屏障和 ECM 相关信号在病变过程中承担不同作用, 趋化轴影响细胞进入病灶, 代谢轴维持细胞激活, 内皮屏障改变募集效率, ECM 轴决定炎症和应激是否进一步发展为结构损伤; 这些信号并非彼此平行, 而是在多个环节相互耦联, 位于交汇处的细胞状态或信号节点往往能更完整地反映疾病进展, 干预效果也会受到病程阶段和组织特异性影响。

6. 单细胞与空间组学提供的生物标志物与实验性靶点

单细胞数据与代谢组学、遗传学及临床资料的整合分析, 已经将 HIF1A、HGF、APOE、PLTP 和 FPR1 等列为 AD 候选相关分子[17] [36] [38]; 这些分子大多参与缺氧、代谢、炎症或组织重塑等共性应激过程, 疾病特异性相对有限。部分预测模型在内部数据集中获得了较高的受试者工作特征曲线下面积, 但小样本、数据重复使用和外部验证不足均可能使模型性能被高估; 血浆瓜氨酸化组蛋白 H3 等 NETs 相关指标与主动脉不良事件存在关联, 它们的增量预测价值和疾病特异性仍未在独立队列中得到充分评价[25]。

临床前干预已经覆盖炎症启动、髓系效应、VSMCs 稳态和组织修复等多个环节, 抗 IL-1 β 和 FPR1 抑制主要作用于炎症启动与放大[22] [38], NETs 或 SPHK1 阻断主要针对髓系效应阶段[25] [34], ACKR1 相关信号调节能够改变内皮-巨噬细胞交流[12]; ENO1 敲低、CASQ2 过表达及瘦素受体阻断可以改善 VSMCs 的代谢或钙稳态异常[4] [18] [19], 促进淋巴管生成和调节 SPP1 高表达巨噬细胞更多影响组织修复及血管壁稳定[21] [28]。不同靶点位于病程链条的不同位置, 它们的保护效应会呈现环节和阶段差异, 急性炎症期与修复期需要的干预方向也不相同。

候选标志物和治疗靶点的研究涵盖公共数据库与细胞通讯分析、患者组织表达与空间定位、体外功能实验、动物模型干预和临床队列研究; 公共数据分析及通讯预测多用于筛选候选分子和构建机制假设[30] [31], 患者组织研究用于描述表达差异和空间分布, 细胞及动物实验可观察通路干预后的功能变化, 临床队列用于评估诊断、预后和跨人群可重复性。胸主动脉疾病内部存在明显的细胞异质性, 单一标志物在不同病因和病程中的适用范围会受到影响[39]; 候选发现走向临床应用, 通常还要经过组织定位、功能实验、动物模型和多中心临床研究等过程, 较高的 AUC 值、分子对接或网络关联多用于候选筛选, 不能直接作为临床诊疗依据。

7. 单细胞与空间组学应用于主动脉组织的方法学挑战与对策

主动脉壁含有大量弹性纤维、胶原和蛋白多糖, 细胞嵌入致密 ECM 中, AD 标本还常伴有血栓、钙化、炎症浸润和壁层结构破坏, 这些特点会让组织解离成为影响单细胞结果的重要环节; 酶消化不足会使 VSMCs、FBs 和 ECM 相关细胞难以释放, 酶消化过强会降低细胞活率, 并诱导应激基因表达。免疫细胞较容易被释放, 结构细胞损失后, 免疫细胞比例可能被相对放大; 主动脉单细胞研究中, 取材部位、壁层范围、消化方案、细胞活率、过滤标准和每例患者的细胞组成应尽量报告, 组织解离带来的偏好也应纳入分析, 合并后的总细胞数量不宜单独代表样本规模。

scRNA-seq 和单核 RNA 测序(single-nucleus RNA sequencing, snRNA-seq)的适用场景并不相同, scRNA-seq 更适合新鲜组织和免疫细胞分析, 也能获得较完整的细胞质转录信息; 主动脉壁较难解离, VSMCs 和 FBs 在 scRNA-seq 中容易丢失, 而 snRNA-seq 适合冻存组织、纤维化组织和解离困难的主动

脉样本，并能减少解离过程带来的细胞选择偏倚。snRNA-seq 对细胞质 RNA 和部分分泌相关基因的捕获较少；技术路线可根据样本状态和研究重点确定，免疫细胞研究更适合优先采用 scRNA-seq，结构细胞图谱和多中心冻存样本研究更适合采用 snRNA-seq；两种技术联合使用时，批次效应和细胞注释不一致仍需处理(见表 2)。

Table 2. Applicability of scRNA-seq versus snRNA-seq in Studies of Aortic Tissue
表 2. scRNA-seq 与 snRNA-seq 在主动脉组织研究中的适用性比较

技术路线	主要价值与适用情境	局限与解读要点
scRNA-seq	保留较完整的细胞转录信息，适合新鲜手术标本、免疫微环境分析、细胞质 RNA 分析和候选细胞状态初筛[5] [6] [10] [13] [15] [16] [33]。	依赖高质量活细胞；主动脉组织解离可造成 VSMCs 和 FBs 损失，也可能诱导应激转录，需报告消化方案和细胞活率[3] [5] [6]。
snRNA-seq	适合冻存组织、纤维化组织和难解离的主动脉样本，可减少解离造成的细胞选择偏倚，更利于结构细胞图谱和多中心样本研究[3] [8]。	细胞质 RNA 和部分分泌相关基因捕获较少，免疫细胞状态信息可能不完整，细胞注释需结合已知标志物和组织背景[3] [8]。
联合策略	scRNA-seq 偏向活细胞和免疫细胞信息，snRNA-seq 更利于结构细胞和冻存组织分析，二者联合可用于建立主动脉组织参考图谱[3] [7] [8]。	联合分析需处理批次效应、细胞注释差异和测序深度差异，并统一质控标准、样本单位和亚群命名规则[3] [7] [8]。

空间组学能把单细胞注释放回组织结构中，也是理解 AD 局部病变的重要方法；捕获式空间转录组适合比较破口周围、假腔边缘、中膜断裂区和外膜炎症区，但普通分辨率下一个捕获点可能包含多个细胞。高分辨率或成像式空间转录组能更准确地定位稀有细胞状态和细胞邻近关系，成像式技术通常需要预先设计基因面板；多重免疫荧光、RNAscope、CODEX 和 IMC 等方法可以验证关键基因或蛋白的位置，它们的通量较低，且依赖抗体或探针质量，空间结果需要与组织病理、细胞注释和功能实验一起分析，单靠空间邻近不能证明细胞之间一定存在真实互作(见表 3)。

Table 3. Applicability of spatial omics technologies in aortic tissue research
表 3. 不同空间组学技术在主动脉组织研究中的适用性比较

技术类型	代表方法	主要用途	局限与解读要点
捕获式空间转录组	Visium、Visium HD 等	保留组织结构，适合比较破口周围、假腔边缘、中膜断裂区和外膜炎症区的区域差异[3] [4]。	普通分辨率下一个捕获点可混合多个细胞，更适合区域层面分析；细胞互作判断需结合单细胞注释和蛋白验证[3] [4] [30] [31]。
成像式空间转录组	MERFISH、Xenium、CosMx 等	空间分辨率较高，适合定位稀有细胞状态，并观察 VSMCs、巨噬细胞、FBs 和 ECs 之间的邻近关系[3] [9]。	通常需要预设基因面板，成本、样本质量和图像分析流程会影响结果；适合验证重点通路，不宜替代全转录组发现[3] [9]。
靶向原位验证	RNAscope、多重免疫荧光等	适合验证关键基因、蛋白和候选细胞状态的位置，可用于确认单细胞发现是否位于特定病变区域[4] [9] [12] [25]。	通量较低，需要已有候选靶点；结果解释依赖探针或抗体质量，以及与组织病理区域的对应关系[4] [9] [12]。
空间蛋白组或 多重成像	CODEX、IMC 等	直接观察蛋白水平和免疫细胞定位，适合与单细胞和空间转录结果共同验证炎症微环境、细胞邻近和功能蛋白表达[3] [25] [27] [30] [31]。	高度依赖抗体质量和面板设计，更适合功能验证和细胞互作确认，对发现新的转录状态帮助有限[3] [25] [27]。

多组学整合不是简单增加数据类型，其核心在于建立细胞身份、空间位置、调控状态和功能表型之

间的对应关系; 单细胞数据可用于细胞注释, 空间组学可定位病变区域, 代谢组、蛋白组和遗传学信息则有助于解释调控环节。不同平台、不同病因、不同取材位置 and 不同疾病阶段都会带来批次差异, 公共数据整合应统一质量控制、细胞注释和统计单位; 配体-受体分析还应结合空间邻近、蛋白表达和阻断实验, 跨物种比较可以帮助选择动物模型, 但人组织验证仍然不能被动物模型替代。对于 AD 研究而言, 方法学设计本身就是结果解释的一部分。

8. 结论与展望

AD 血管壁细胞异质性和互作网络研究显示, VSMCs 状态转换、ECs 与 FBs 功能改变以及髓系免疫细胞募集, 共同构成血管壁失稳的细胞基础; 趋化、代谢、内皮屏障和 ECM 重塑信号相互影响, 局部中膜损伤会逐渐扩展为跨壁层炎症和结构破坏。空间组学显示, 不同细胞状态在病变区域中分布不同; 方法学研究也提示, 组织解离、测序方式和空间技术选择会影响结果解释。

现有研究多基于急性期手术标本、动物模型和横断面数据, 对照来源、取材部位、组织解离和分析流程的差异会影响细胞比例、亚群命名和互作推断的可比性; 拟时序、RNA 速度和配体-受体分析可以提出机制假设, 但细胞来源、时间顺序和功能因果还需要时序研究、谱系追踪和干预实验验证, 候选标志物与靶点的临床价值也需要前瞻性、多中心队列支持。

后续研究应依托标准化、多中心样本, 可结合单核 RNA 测序、空间组学、纵向采样、谱系追踪和跨物种比较, 解析细胞状态的时空变化, 并提高动物模型与人类疾病的一致性[40], 还应将组学特征与病因、影像和长期预后结合, 相关整合有助于推动候选标志物和干预靶点进入临床验证。

参考文献

- [1] Michel, J.B., Jondeau, G. and Milewicz, D.M. (2018) From Genetics to Response to Injury: Vascular Smooth Muscle Cells in Aneurysms and Dissections of the Ascending Aorta. *Cardiovascular Research*, **114**, 578-589. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy006>
- [2] Lu, H.S., Sawada, H. and Wu, C. (2022) Aortic Aneurysm and Dissection: Heterogeneity and Molecular Mechanisms. *Biomolecules*, **12**, Article 1536. <https://doi.org/10.3390/biom12101536>
- [3] Longo, S.K., Guo, M.G., Ji, A.L. and Khavari, P.A. (2021) Integrating Single-Cell and Spatial Transcriptomics to Elucidate Intercellular Tissue Dynamics. *Nature Reviews Genetics*, **22**, 627-644. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00370-8>
- [4] Tao, J., Yang, H., Yong, J., Chen, X., Zhao, Q., Wu, X., *et al.* (2026) Integrated Single-Cell and Spatial Analysis Reveals a Metabolic-Immune Axis Driving Aortic Dissection. *Advanced Science*. <https://doi.org/10.1002/advs.75509>
- [5] Zhang, B., Zeng, K., Guan, R., Jiang, H., Qiang, Y., Zhang, Q., *et al.* (2023) Single-Cell RNA-Seq Analysis Reveals Macrophages Are Involved in the Pathogenesis of Human Sporadic Acute Type A Aortic Dissection. *Biomolecules*, **13**, Article 399. <https://doi.org/10.3390/biom13020399>
- [6] Liu, Y., Zou, L., Tang, H., Li, J., Liu, H., Jiang, X., *et al.* (2022) Single-Cell Sequencing of Immune Cells in Human Aortic Dissection Tissue Provides Insights into Immune Cell Heterogeneity. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 791875. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.791875>
- [7] Li, Y., Ren, P., Dawson, A., Vasquez, H.G., Ageedi, W., Zhang, C., *et al.* (2020) Single-Cell Transcriptome Analysis Reveals Dynamic Cell Populations and Differential Gene Expression Patterns in Control and Aneurysmal Human Aortic Tissue. *Circulation*, **142**, 1374-1388. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.046528>
- [8] Chou, E.L., Chaffin, M., Simonson, B., Pirruccello, J.P., Akkad, A., Nekoui, M., *et al.* (2022) Aortic Cellular Diversity and Quantitative Genome-Wide Association Study Trait Prioritization through Single-Nuclear RNA Sequencing of the Aneurysmal Human Aorta. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **42**, 1355-1374. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.122.317953>
- [9] Mizrak, D., Zhao, Y., Feng, H., Macaulay, J., Tang, Y., Sultan, Z., *et al.* (2023) Single-molecule Spatial Transcriptomics of Human Thoracic Aortic Aneurysms Uncovers Calcification-Related *CARTPT*-Expressing Smooth Muscle Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **43**, 2285-2297. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.123.319329>
- [10] Zhang, L., Qiu, Z., Zheng, H., Yang, X., Ye, J., He, J., *et al.* (2022) Single Cell RNA Sequencing Reveals the

- Pathogenesis of Aortic Dissection Caused by Hypertension and Marfan Syndrome. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article 880320. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.880320>
- [11] Chen, Y., Zhang, T., Yao, F., Gao, X., Li, D., Fu, S., *et al.* (2022) Dysregulation of Interaction between LOX^{high} Fibroblast and Smooth Muscle Cells Contributes to the Pathogenesis of Aortic Dissection. *Theranostics*, **12**, 910-928. <https://doi.org/10.7150/thno.66059>
 - [12] Wang, Y., Jia, X., Zhang, Y., Zhang, B., Zhou, Y., Li, X., *et al.* (2025) ACKR1^{hi}ECs Promote Aortic Dissection through Adjusting Macrophage Behavior. *Circulation Research*, **136**, 211-228. <https://doi.org/10.1161/circresaha.124.325458>
 - [13] Shao, L., Hu, F., Zhao, L., Luo, J., Zou, P., Liu, X., *et al.* (2026) Single-Cell Transcriptomics Reveals Cellular Heterogeneity and Phenotypic Transitions of Smooth Muscle Cells in Aortic Dissection. *iMeta*, **5**, e70124. <https://doi.org/10.1002/imt2.70124>
 - [14] Rombouts, K.B., van Merrienboer, T.A.R., Ket, J.C.F., Bogunovic, N., van der Velden, J. and Yeung, K.K. (2022) 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>
 - [15] Xu, C., Liu, X., Fang, X., Yu, L., Lau, H.C., Li, D., *et al.* (2022) Single-Cell RNA Sequencing Reveals Smooth Muscle Cells Heterogeneity in Experimental Aortic Dissection. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article 836593. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.836593>
 - [16] Han, Y., Cui, Y., Liu, J., Wang, D., Zou, G., Qi, X., *et al.* (2024) Single-Cell RNA-Seq Reveals Injuries in Aortic Dissection and Identifies PDGF Signalling Pathway as a Potential Therapeutic Target. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **28**, e70293. <https://doi.org/10.1111/jcmm.70293>
 - [17] Yao, C., Wang, G., Wu, Q., Pan, Y., Chen, Z., Guo, J., *et al.* (2025) Gene-Metabolite Interactions in Aortic Dissection: Insights from Metabolic and Single-Cell Analyses. *Medicine*, **104**, e45846. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000045846>
 - [18] 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>
 - [19] Chen, K., Wang, M., Zhang, Z., Chen, Y., Zhu, H., Yang, T., *et al.* (2026) Loss of CASQ2 Promotes Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Switching in Aortic Dissection Uncovered by Integrated Single-Cell Transcriptomics. *BMC Medical Genomics*. <https://doi.org/10.1186/s12920-026-02410-w>
 - [20] Chen, X., Chen, R., Wu, Y., Yu, A., Wang, F., Ying, C., *et al.* (2024) FABP5⁺ Macrophages Contribute to Lipid Metabolism Dysregulation in Type A Aortic Dissection. *International Immunopharmacology*, **143**, 113438. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113438>
 - [21] Zhao, S., Hua, X., Zhu, D., Li, P., Cui, H., Sun, Z., *et al.* (2026) SPP1^{high} Fibrogenic Macrophages Mediate Protective Fibrotic Remodeling and Promote Vascular Stability in Hypertension-Associated Aortic Dissection. *BMC Medicine*, **24**, Article No. 262. <https://doi.org/10.1186/s12916-026-04798-9>
 - [22] Inoue, T., Emoto, T., Yamanaka, K., Chomei, S., Miyahara, S., Takahashi, H., *et al.* (2024) Intense Impact of Il-1 β Expressing Inflammatory Macrophages in Acute Aortic Dissection. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 14893. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-65931-3>
 - [23] Murray, P.J., Allen, J.E., Biswas, S.K., Fisher, E.A., Gilroy, D.W., Goerdt, S., *et al.* (2014) Macrophage Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines. *Immunity*, **41**, 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.008>
 - [24] Yin, Z., Wen, T., Cao, X., Lv, Z., Su, Y., Liang, L., *et al.* (2025) The Transcription Factor RBPJ Is Required for Inflammatory Macrophage Activation in Thoracic Aortic Dissection by Mediating Mechanotransduction-Induced Glycolysis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **82**, Article No. 370. <https://doi.org/10.1007/s00018-025-05908-1>
 - [25] Zhao, Y., Zuo, Z., Li, Z., Yuan, Y., Hong, S., Fu, W., *et al.* (2024) Integrated Multi-Omics Profiling Reveals Neutrophil Extracellular Traps Potentiate Aortic Dissection Progression. *Nature Communications*, **15**, Article No. 10736. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-55038-8>
 - [26] Xue, C., Jiang, L., Zhang, B., Sun, J., Zhu, H., Lu, L., *et al.* (2024) Integrative Analysis Reveals Chemokines CCL2 and CXCL5 Mediated Shear Stress-Induced Aortic Dissection Formation. *Heliyon*, **10**, e23312. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23312>
 - [27] Lin, M., Yan, J., Tang, J., Han, S., Guo, P., Wu, S., *et al.* (2024) Air Pollutants and Mortality Risk in Patients with Aortic Dissection: Evidence from a Clinical Cohort, Single-Cell Sequencing, and Proteomics. *Environmental Science & Technology*, **58**, 6509-6518. <https://doi.org/10.1021/acs.est.4c00534>
 - [28] Pei, Y., Lin, W., Zhang, T., Chu, X., Xu, H., Sun, Y., *et al.* (2025) Periaortic Lymphatic Vessels Protect against Thoracic Aortic Dissection through Mobilizing Immune Response. *Cardiovascular Research*, **121**, 2594-2609. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaf215>

- [29] Cai, X., Li, X., Shi, J., Tang, L., Yang, J., Yu, R., *et al.* (2025) S100A8/A9 High-Expression Macrophages Mediate Renal Tubular Epithelial Cell Damage in Acute Kidney Injury Following Acute Type A Aortic Dissection Surgery. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **12**, Article 1530741. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2025.1530741>
- [30] Armingol, E., Officer, A., Harismendy, O. and Lewis, N.E. (2021) Deciphering Cell-Cell Interactions and Communication from Gene Expression. *Nature Reviews Genetics*, **22**, 71-88. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-00292-x>
- [31] Dimitrov, D., Türe, D., Garrido-Rodriguez, M., Burmedi, P.L., Nagai, J.S., Boys, C., *et al.* (2022) Comparison of Methods and Resources for Cell-Cell Communication Inference from Single-Cell RNA-Seq Data. *Nature Communications*, **13**, Article No. 3224. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30755-0>
- [32] He, W., Yu, S., Li, J., Li, S., Chen, Z., Zhang, J., *et al.* (2025) From Inflammation to Remodelling: A Novel BASP1+ Monocyte Subset as a Catalyst for Acute Aortic Dissection. *Journal of Advanced Research*, **78**, 647-666. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.03.003>
- [33] He, Y., Jin, H., Zhao, J., Wang, C., Ma, W., Xing, J., *et al.* (2022) Single-Cell Transcriptomic Analysis Reveals Differential Cell Subpopulations and Distinct Phenotype Transition in Normal and Dissected Ascending Aorta. *Molecular Medicine*, **28**, Article No. 158. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00584-4>
- [34] Tang, D., Han, Y., Jiang, H., Uzokov, J., Li, F., Wang, Z., *et al.* (2026) Single-Cell Transcriptomics Identifies a Pivotal Role of SPHK1⁺ Macrophage-Driven Inflammation in Mechanism of Aortic Dissection and Highlights SPHK1 as a Therapeutic Target. *Inflammation*, **49**, Article No. 143. <https://doi.org/10.1007/s10753-026-02505-7>
- [35] Zhu, H., Wu, J., Xu, Z., Pei, Y., Jing, Z., Zhou, J., *et al.* (2026) Fibroblast Activation Protein Promotes Thoracic Aortic Dissection via PLAUR/ITGB1-Mediated Pro-Inflammatory Macrophage Polarization. *Advanced Science*, **13**, e14786. <https://doi.org/10.1002/advs.202514786>
- [36] Li, H., Liu, C., Mao, X., Yuan, S., Li, L. and Cong, X. (2024) Identifying HIF1A and HGF as Two Hub Genes in Aortic Dissection and Function Analysis by Integrating RNA Sequencing and Single-Cell RNA Sequencing Data. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **11**, Article 1475991. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1475991>
- [37] Wang, Y., Gao, P., Li, F. and Du, J. (2022) Insights on Aortic Aneurysm and Dissection: Role of the Extracellular Environment in Vascular Homeostasis. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **171**, 90-101. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.06.010>
- [38] Liu, Z., Ran, H., Tang, Y., Li, L., Gao, Z., Li, Z., *et al.* (2026) Revealing FPR1 as a Potential Pathogenic Biomarker for Aortic Dissection Based on Mendelian Randomization, Single-Cell Transcriptome and Clinical Data Analysis. *Biology Direct*, **21**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/s13062-026-00732-4>
- [39] Mizrak, D., Feng, H. and Yang, B. (2022) Dissecting the Heterogeneity of Human Thoracic Aortic Aneurysms Using Single-Cell Transcriptomics. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **42**, 919-930. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.122.317484>
- [40] Cao, G., Qiu, S., Hu, C., Kan, Y., Li, Z., Li, S., *et al.* (2026) Cross-Species scRNA-Seq Finds Ideal Mouse Models for Aortic Dissection Mechanisms. *iScience*, **29**, 115147. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2026.115147>