

血管平滑肌细胞线粒体与腹主动脉瘤发生发展的研究进展

周强 曹勛 王睿

(南京医科大学附属南京医院 南京市第一医院心胸外科, 江苏 南京 210006)

【摘要】 腹主动脉瘤 (AAA) 是以腹主动脉壁发生持续性扩张为主要特点的血管疾病, 破裂后常导致严重后果。血管平滑肌细胞 (VSMCs) 是构成血管中膜的重要组成部分, 负责调节血管的直径和血流, 以维持正常的血液循环和血压。VSMCs 线粒体作为 VSMCs 氧化代谢的中心, 在能量产生和细胞代谢中发挥重要作用。近年来, 越来越多的研究表明, VSMCs 线粒体功能障碍与 AAA 的发生发展密切相关。现从 VSMCs 线粒体与氧化应激和炎症、线粒体 DNA 损伤、线粒体动力学异常和细胞代谢四个方面探讨 VSMCs 线粒体损伤在 AAA 发生发展中的研究进展, 旨在为 AAA 未来的治疗和预防提供新的策略。

【关键词】 腹主动脉瘤; 血管平滑肌细胞; 线粒体; 氧化应激; 线粒体 DNA 损伤

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.05.014

Vascular Smooth Muscle Cell Mitochondria and Abdominal Aortic Aneurysm Formation and Development

ZHOU Qiang, CAO Xu, WANG Rui

(Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University/Nanjing First Hospital, Nanjing 210006, Jiangsu, China)

【Abstract】 Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a vascular disease characterized by the continuous dilation of the abdominal aorta wall, and its rupture often leads to severe consequences. Vascular smooth muscle cells (VSMCs) are a crucial component of the vascular wall, responsible for regulating vessel diameter and blood flow to maintain normal blood circulation and pressure. The mitochondria of VSMCs serve as the center of cellular oxidative metabolism, playing a significant role in energy production and cell metabolism. In recent years, an increasing amount of research has shown a close association between mitochondrial dysfunction in VSMCs and the development of AAA. This article explores the research progress on VSMCs' mitochondrial damage in the context of AAA development, focusing on four aspects: mitochondrial involvement in oxidative stress and inflammation, mitochondrial DNA damage, mitochondrial dynamics abnormalities, and cell metabolism. The aim is to provide new strategies for the future treatment and prevention of AAA.

【Keywords】 Abdominal aortic aneurysm; Vascular smooth muscle cells; Mitochondria; Oxidative stress; Mitochondrial DNA damage

腹主动脉瘤 (abdominal aortic aneurysm, AAA) 是一种退行性病变, 表现为主动脉壁的持续性扩张, 当腹主动脉的直径扩张至正常直径的 1.5 倍时, 称为 AAA^[1]。AAA 与男性、高龄和吸烟呈正相关^[2], 大多数的 AAA 并无临床症状, 通常在检查时被发现^[3], 部分 AAA 也可因各种并发症而被发现, 如肠道缺血产生的腹痛、肾脏缺血产生的腰痛, 以及血栓栓塞产生的下肢疼痛等^[4]。当腹主动脉扩张到一定的程度时, 血管不能支持血液循环的压力, 就会发生腹主动脉夹层和 AAA 破裂, 这也是 AAA 最严重的两个并发症。如果未得到及时的诊断治疗, 死亡率为 89% ~ 95%^[5]。腹主动脉血管壁主要由三层组成: 内膜、中膜和外膜。血管平滑肌细胞 (vascular

smooth muscle cells, VSMCs) 是一种特殊类型的平滑肌细胞, 这些细胞位于血管壁的中膜, 负责塑造和调整血管的外观和尺寸以管理血液流动, 确保各种组织和器官获得足够的氧气和养分供应, 同时维持适宜的血压水平^[6]。VSMCs 线粒体是一种在 VSMCs 内广泛存在的双膜结构细胞器, 其最重要的功能是通过三羧酸循环及氧化磷酸化产生三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 向细胞提供能量, 这一过程也同时产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS)^[7]。

1 AAA 的严重并发症

1.1 腹主动脉夹层

腹主动脉夹层是指在血液压力的作用下, 血液进

基金项目: 南京市卫生科技发展专项资金项目 (ZKX20038)

通信作者: 王睿, E-mail: wr1582@njmu.edu.cn

入动脉内膜层和外膜层之间的裂隙,最终形成夹层^[8]。腹主动脉夹层的临床症状多样化,常表现为剧烈的持续性胸背痛、腹痛等症状。此外,患者还可能出现心悸、呼吸困难、出汗、面色苍白等表现。影像学检查在腹主动脉夹层的诊断中起着关键作用,包括超声检查、CT 血管造影、磁共振成像。其中 CT 血管造影能清晰地显示腹主动脉夹层的位置、范围和解剖结构,有助于明确诊断^[9]。腹主动脉夹层的治疗方案包括保守治疗和手术治疗。保守治疗主要包括药物治疗控制血压和心率、戒烟、限酒、控制体重等。当夹层无法通过保守治疗控制或出现严重并发症时,手术治疗是一种有效的治疗选择,主要包括开放手术和胸腔镜手术两种方式^[10]。

1.2 AAA 破裂

当腹主动脉夹层进一步进展,血液在压力的作用下突破动脉壁的外膜层,即会发生破裂。临床表现主要包括疼痛、休克和腹部体征等方面^[11]。患者通常会有剧烈的腹背部疼痛,疼痛呈“刀割样”或“爆裂样”,并向下腹部放射,常伴面色苍白、出冷汗、四肢厥冷等休克症状。同时,患者可能会出现腹部膨隆,腹部压痛、反跳痛等明显体征。结合影像学检查结果,可明确诊断^[12]。AAA 破裂是一种危及生命的急性状况,诊断明确后需立即实施急救处理。首要任务是维持患者的生命体征稳定,包括维持呼吸、循环,控制出血等。另外,要辅以药物镇痛、抗休克、抗感染,为外科手术争取宝贵时间。

2 AAA 的病理概述与 VSMCs 线粒体功能的关系

AAA 的病理过程涉及 VSMCs 的凋亡与表型转变,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解,蛋白水解酶的作用,以及炎症免疫微环境的变化^[13]。许多研究已证实 AAA 中膜的 VSMCs 一部分由收缩型转化为合成型^[14]。相较于收缩型 VSMCs,合成型 VSMCs 收缩力下降,腹主动脉更容易形成瘤;同时,合成型 VSMCs 分泌基质金属蛋白酶,导致 ECM 的广泛降解,破坏了 ECM 与 VSMCs 之间的连接,最终造成腹主动脉的顺应性降低;另一方面,合成型 VSMCs 分泌炎症因子和趋化因子介导免疫细胞浸润腹主动脉,进一步加重慢性炎症^[15]。上述的病理改变最终导致腹主动脉中膜受损,动脉壁失去弹性,无法承受血流压力,逐渐扩张形成 AAA。VSMCs 线粒体是 VSMCs 内的能量生产中心,最主要的功能是通过氧化磷酸化产生 ATP,这一过程同时也产生 ROS。如图 1 所示,在 VSMCs 线粒体内膜上存在氧化呼吸链,本质是通过还原反应进行电子传递,同时传递 H^+ ,形成 H^+ 跨膜梯度,最终产生 ATP 及 H_2O ^[16]。然而,其中有部分漏出

的电子会与氧直接反应形成超氧阴离子自由基($O_2^{\cdot-}$), $O_2^{\cdot-}$ 是 ROS 的重要来源^[17]。VSMCs 在维持血管张力方面需大量的能量,如果 VSMCs 线粒体的功能受到损害,VSMCs 将面临能量供应不足的问题,这会导致其收缩和分泌功能受损,从而对血管的结构和功能产生负面影响。此外,VSMCs 线粒体产生的过量氧自由基可损害细胞内的蛋白质、脂质和 DNA,从而引发细胞受损^[18]。另外,当线粒体受损时,可能释放细胞凋亡信号分子,如细胞色素 C、凋亡诱导因子等^[19];同时,线粒体外膜通透性转换孔将会开放,线粒体失去膜的选择通透性,释放氧化还原物质,细胞内钙离子大量流入线粒体,引起线粒体钙超载,触发细胞凋亡途径,导致 VSMCs 凋亡^[20-21]。总而言之,VSMCs 线粒体与 AAA 之间存在密切联系,VSMCs 线粒体的功能损害可能引发 VSMCs 的结构和功能异常,导致 VSMCs 的表型转变、凋亡,ECM 的降解等。VSMCs 作为腹主动脉中膜的主要成分,其损害会影响腹主动脉的正常生理状态,从而促进 AAA 的发生发展。

3 VSMCs 线粒体损伤在 AAA 中的研究

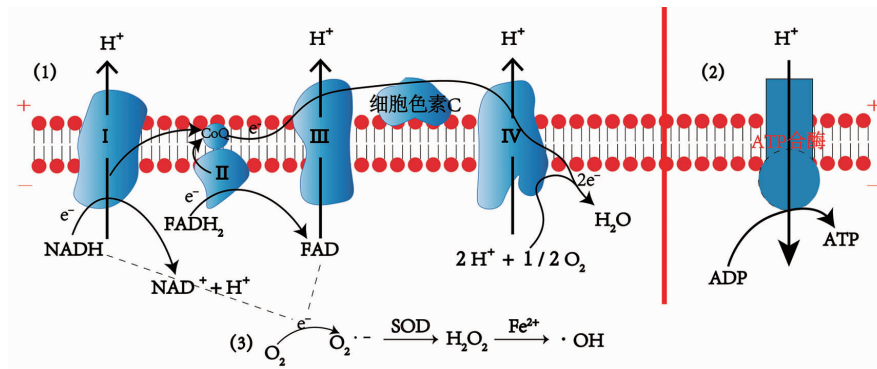
在 AAA 研究领域,VSMCs 线粒体损伤备受瞩目。近年来,学者们深入研究此现象,探究其在 AAA 形成和进展中的具体作用机制。VSMCs 是主动脉壁的重要组成部分,在 AAA 的病理生理过程中扮演关键角色。线粒体作为细胞的能量中心和重要调节器,对 VSMCs 的生存和功能具有重要影响。根据最新研究,AAA 中的 VSMCs 线粒体损伤主要与氧化应激和炎症、线粒体 DNA 损伤、线粒体动力学异常以及细胞代谢等方面密切相关(图 2)。

3.1 VSMCs 线粒体与氧化应激和炎症

氧化应激是指当细胞受到内外部的刺激、损伤或应激时,ROS 的产生明显增加,超过细胞的清除能力,细胞内的氧化还原平衡被打破,进而引起脂质过氧化、蛋白质氧化、DNA 损伤等,导致细胞结构和功能的异常。VSMCs 线粒体是 VSMCs 内主要的氧化应激源,在 AAA 的 VSMCs 中,普遍存在线粒体功能障碍,氧化呼吸链受影响,使其无法正常产生 ATP。同时,电子传递过程也会受到影响,导致 H^+ 跨膜梯度受损,进而引起线粒体膜电位的降低^[22]。此时,线粒体功能受损,ROS 的产生大幅度增加,进一步损伤 VSMCs 线粒体 DNA,引发线粒体基因的突变及表达异常,形成恶性循环。呼吸链功能异常也会直接影响 VSMCs 线粒体的产能效率,增加 VSMCs 代谢应激,从而影响其生存。在一项研究中发现线粒体功能障碍能诱导高血压和 AAA 的发生,这一过程与二氢叶酸还原酶的缺失有

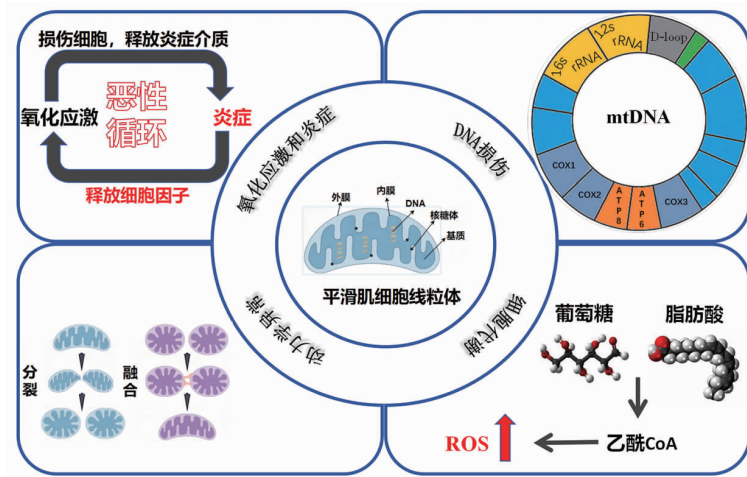
关^[23]。此外,VSMCs 发生氧化应激的同时,也会刺激炎症因子的释放,发挥促炎作用^[24]。有研究表明 ROS

可激活炎症信号通路,促进炎症因子的产生^[25],而血管炎症是 AAA 发展过程中的主要病理生理特征^[26]。



注:线粒体内膜上存在氧化呼吸链,包括复合体 I、II、III 和 IV。(1)还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)将电子(e⁻)传递给复合体 I,同时被氧化成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺);黄素腺嘌呤二核苷酸(FADH₂)将 e⁻传递给复合体 II,同时被氧化成黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD);它们都通过辅酶 Q(CoQ)将 e⁻传递给复合体 III,最后通过细胞色素 C 传递到复合体 IV。质子(H⁺)与复合体 IV 传递的 e⁻结合,产生 H₂O。(2)这一过程中,膜内的 H⁺不断被消耗,同时复合体不断向膜外泵出 H⁺,形成线粒体膜内外 H⁺ 跨膜梯度。H⁺ 跨膜梯度驱动 ATP 合酶将二磷酸腺苷(ADP)转化为 ATP。(3)有部分漏出的 e⁻会在复合体 I 和复合体 III 的水平上与 O₂ 直接反应形成 O₂⁻。O₂⁻ 在超氧化物歧化酶(SOD)的作用下生成过氧化氢(H₂O₂)。H₂O₂ 又可与 Fe²⁺ 反应形成毒性更强的羟自由基(·OH)。其中,O₂⁻、H₂O₂、·OH 均属于 ROS 的成员。

图 1 线粒体氧化呼吸链



注:mtDNA,线粒体 DNA;rRNA,核糖体 RNA;COX,环氧化酶;D-loop,D 环。

图 2 VSMCs 线粒体损伤在 AAA 中的研究

3.2 VSMCs 线粒体 DNA 损伤

Footte 等^[27]发现线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的完整性和线粒体的功能降低会直接促进血管衰老。另外,Mercer 等^[28]的研究结果显示在载脂蛋白 E 基因敲除小鼠中,恢复 VSMCs mtDNA 的完整性可防止 VSMCs 的凋亡。mtDNA 参与线粒体呼吸链的能量产生^[29],与核 DNA 相比,mtDNA 在线粒体内靠近内膜氧化呼吸链,且缺乏组蛋白的保护,具有较高的突变率。mtDNA 的异质性是指不同线粒体中的

DNA 序列可能存在变异或突变,导致它们在结构和序列上有所不同。当细胞内突变的 mtDNA 数量较少时,线粒体拥有一些内在的自我修复机制来应对 mtDNA 损伤,如 mtDNA 的修复酶,DNA 骨架蛋白维持 mtDNA 的结构等。然而,这种自我修复的能力存在阈值,当突变的 mtDNA 数量过多,超过其自身的修复能力时,将导致病理进展^[30]。同样,VSMCs 线粒体内也存在一定的阈值,一旦达到这个阈值,VSMCs 线粒体将不再能维持足够的能量产生和其他功能,VSMCs 可能会

代谢紊乱,甚至死亡。总的来说,AAA 的形成与 VSMCs mtDNA 的损伤有关,mtDNA 的损伤会导致 VSMCs 线粒体功能受损,进而影响 VSMCs 的正常功能。

3.3 VSMCs 线粒体动力学异常

线粒体动力学包括线粒体沿细胞骨架的运动,线粒体结构的调节,以及持续的分裂、融合等动态过程^[31],这一过程对于维持细胞内线粒体的健康状态、能量平衡以及应对细胞环境的变化至关重要。线粒体分裂由多种蛋白质复合体调控,其中动力相关蛋白 1 (dynamitin-related protein 1, Drp1) 和其受体蛋白如线粒体分裂蛋白 1 (fission 1, Fis1) 在此过程中起核心作用。Drp1 能识别线粒体外膜上特定的结合位点,并通过鸟苷三磷酸依赖性的机制使线粒体发生分裂。与此相反,线粒体融合主要由线粒体融合蛋白 1、线粒体融合蛋白 2 和线粒体内膜融合蛋白等蛋白质调控^[32]。这两种过程不是孤立的,它们在细胞内部相互关联,相互平衡,并且二者的改变都会影响线粒体的形态和分布。研究^[33]显示,线粒体融合蛋白 2 可抑制 VSMCs 的增殖并诱导其凋亡。此外,Cooper 等^[34]发现,在 AAA 中,血管紧张素 II 诱导 Drp1 磷酸化和线粒体分裂,后者随着 Drp1 和 Mdivi-1 (线粒体分裂抑制剂) 的沉默而减弱。血管紧张素 II 还能诱导血管细胞黏附分子-1 的表达,增强 VSMCs 的白细胞黏附和线粒体耗氧量,而 Mdivi-1 能减弱这一作用,表明线粒体分裂与 AAA 密切相关。VSMCs 线粒体处于不断的融合分裂当中,生理状态下,融合与分裂的速度相当,线粒体的数目与形态保持稳定。VSMCs 线粒体融合减少会导致线粒体 DNA 丢失,从而产生呼吸链障碍的线粒体^[35]。线粒体自身存在一种清除受损线粒体并维持正常线粒体活性的机制,称之为线粒体自噬^[36],即功能障碍的线粒体会被感知和标记,随后被包裹在自噬体中并与溶酶体融合,从而完成线粒体的降解,细胞利用其中成分合成新的细胞器和蛋白。VSMCs 线粒体自噬可清除受损的 VSMCs 线粒体,避免 ROS 的过量积累和对平滑肌的损伤,从而保护 VSMCs 免遭进一步的破坏。为了维持 VSMCs 线粒体的稳态,其融合和分裂必须保持活跃,低效的融合和分裂会加速 VSMCs 老化^[37]。总的来说,VSMCs 线粒体的动力学异常会导致线粒体稳态的破坏,最终导致 VSMCs 的损伤和凋亡,加速 AAA 的发生发展。

3.4 VSMCs 线粒体与细胞代谢

线粒体是细胞动力源和重要的代谢反应场所,对于维持代谢和能量平衡是必不可少的。AAA 的形成和发展需大量的能量供应,而 VSMCs 线粒体的功能异

常会导致能量代谢的失衡,影响 VSMCs 的正常功能。在调控 VSMCs 代谢的过程中,多种信号分子和通路发挥重要作用,如丝裂原激活蛋白激酶是一种能感知细胞能量状态并调节代谢的重要信号分子,其活化能促进葡萄糖摄取和氧化磷酸化^[38]。线粒体代谢功能主要包括三大方面:氧化磷酸化、三羧酸循环和脂肪酸氧化。日常摄入的营养物质在体内会被分解为各种代谢产物(如脂肪酸、葡萄糖等)^[39],当线粒体发生代谢障碍,代谢产物会在体内大量蓄积,诱发慢性代谢疾病,如肥胖、2 型糖尿病和动脉粥样硬化^[40]。同时由于体内葡萄糖和游离脂肪酸水平升高,会促进乙酰辅酶 A 的产生,高水平的乙酰辅酶 A 会刺激线粒体产生过量 ROS^[41]。ROS 可损伤 VSMCs 内的 DNA、蛋白质和脂质,导致 VSMCs 损伤和炎症反应,进而促进 AAA 的形成。

4 AAA 的治疗及其潜在治疗靶点

目前 AAA 的主要治疗方案是传统开放手术修复(open surgical repair, OSR) 和腔内动脉瘤修复术(endovascular aneurysm repair, EVAR),尚缺乏有效的药物可延缓或逆转 AAA 的进展^[42]。传统的 OSR 是一种标准的治疗方式,在处理 AAA 时需外科医生切开患者的腹部,直接剥离瘤体并缝合人工血管。尽管该方法历史悠久且在一些复杂情况下仍是首选治疗方法,但其致命弱点包括手术创伤大、患者恢复时间长和并发症风险高等^[43]。近年来,EVAR 已成为治疗 AAA 的主流选择,其基本原理是将一种特殊的支架,也称为覆膜支架,通过体内小切口,用导管将支架引入到 AAA 内,覆膜支架在目标位置释放后,会自行展开,贴合主动脉壁,从而在不需开腹的情况下隔离瘤体并恢复血管的正常血流。与 OSR 相比,EVAR 具有很多显著优点,包括创伤更小、围手术期死亡率较低、住院时间缩短以及短期生活质量改善^[44]。然而,EVAR 也有其局限性,包括支架移位、术后内漏以及需长期监控,这些都必须通过长期的随访来管理^[45]。对于每个患者来说,选择哪种手术方式应该由医生根据具体情况来决定。

针对 VSMCs 线粒体的 AAA 临床药物实验及应用仍较为有限,尽管如此,关于二者关系的研究仍在积极进行中。近年来,研究者对 AAA 中的分子标记物的作用进行了深入探究,尝试发现新的治疗靶点。核受体 NR1D1 是配体反应性转录因子的核受体超家族的一员,参与昼夜节律、代谢、炎症和心血管过程。Sun 等^[46]的一项基础研究显示,核受体 NR1D1 通过靶向 VSMCs 线粒体三羧酸循环关键酶顺乌头酸酶 2 来调节 AAA 的发展,补充 α -酮戊二酸(顺乌头酸酶 2 的下

游代谢产物)有利于预防和治疗小鼠的 AAA。Fis1 是线粒体动力学中的一个关键分子,参与调控线粒体的分裂过程,影响线粒体的形态和数量。Cooper 等^[34]发现,Fis1 可抑制 VSMCs 线粒体分裂,并阻止 AAA 的形成。这些发现指出,NR1D1 和 Fis1 在 AAA 中可能作为调节 VSMCs 功能的关键分子,它们的异常表达与 AAA 的发展密切相关。因此,对它们的表达调控及其信号传导途径的理解,有助于将这些蛋白作为潜在的治疗靶点,从而开发出新的治疗 AAA 的策略。

5 小结及展望

总之,VSMCs 的线粒体损伤在 AAA 的发生发展中起到至关重要的作用。氧化应激、炎症、线粒体 DNA 损伤、动力学异常和代谢障碍均会促进 AAA 的发生发展。目前对于 AAA 的治疗主要是外科手术修复或血管内介入,尚无有效的药物来治愈或缓解 AAA。随着研究的深入和技术的进步,未来可能会出现更为精细化和个性化的治疗方法,这既包括新的手术技术,也包括基于分子机制的靶向药物治疗。药物治疗的目的是在 AAA 进展的早期延缓甚至逆转主动脉扩张,避免造成主动脉夹层破裂。研究人员正在寻找与 AAA 形成和发展相关的关键蛋白质靶点,药物可设计成针对这些蛋白质的特定结构或功能,以干预疾病的进展。因此,以 VSMCs 线粒体为治疗靶点,通过调节主动脉 VSMCs 线粒体功能,维持其稳态,或许是未来 AAA 药物治疗的新思路。

参考文献

- [1] Sawada H, Lu HS, Cassis LA, et al. Twenty years of studying Ang II (angiotensin II)-induced abdominal aortic pathologies in mice: continuing questions and challenges to provide insight into the human disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(3):277-288.
- [2] Haque K, Bhargava P. Abdominal aortic aneurysm [J]. *Am Fam Physician*, 2022, 106(2):165-172.
- [3] Sprynger M, Willems M, van Damme H, et al. Screening program of abdominal aortic aneurysm [J]. *Angiology*, 2019, 70(5):407-413.
- [4] 陈忠, 杨耀国. 血管外科急诊诊治中值得关注的几个问题 [J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(12):1349-1351, 1390.
- [5] Tadayon N, Mozafar M, Zarrintan S. In-hospital outcomes of ruptured abdominal aortic aneurysms: a single center experience [J]. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2022, 14(1):61-66.
- [6] Zhuge Y, Zhang J, Qian F, et al. Role of smooth muscle cells in cardiovascular disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(14):2741-2751.
- [7] Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2):85-100.
- [8] Li Y, Jiao Y, Li W, et al. Management of isolated abdominal aortic dissection: indications and strategies for treatment [J]. *Ann Vasc Surg*, 2023, 99:117-124.
- [9] 丁建华. 胸腹血管 CTA 在胸腹主动脉夹层诊断中的应用研究 [J]. *保健文汇*, 2023, 24(32):117-120.
- [10] Hanandeh A, Weaver M, Baidoun F. Identification and management of abdominal aortic dissection with concurrent aneurysm [J]. *Cureus*, 2021, 13(7):e16621.
- [11] Moreira M, Antunes L, Moreira J, et al. Unusual presentation of ruptured abdominal aortic aneurysm [J]. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc*, 2019, 26(1):71-73.
- [12] 李长山, 夏国亮. 腹主动脉瘤破裂的 CT 征象 [J]. *实用医技杂志*, 2008, 15(23):3053-3054.
- [13] Accarino G, Giordano AN, Falcone M, et al. Abdominal aortic aneurysm: natural history, pathophysiology and translational perspectives [J]. *Transl Med UniSa*, 2022, 24(2):30-40.
- [14] Petsophonsakul P, Furmanik M, Forsythe R, et al. Role of vascular smooth muscle cell phenotypic switching and calcification in aortic aneurysm formation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(7):1351-1368.
- [15] 李彩娟, 赵自刚. 细胞自噬促进血管平滑肌细胞向合成表型转化的作用与机制 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(2):358-363.
- [16] Guan S, Zhao L, Peng R. Mitochondrial respiratory chain supercomplexes: from structure to function [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22):13880.
- [17] Fernandez-Vizarra E, Zeviani M. Mitochondrial disorders of the OXPHOS system [J]. *FEBS Lett*, 2021, 595(8):1062-1106.
- [18] Gordon CA, Madamanchi NR, Runge MS, et al. Effect of oxidative stress on telomere maintenance in aortic smooth muscle cells [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022, 1868(7):166397.
- [19] Reinhardt C, Arena G, Nedara K, et al. AIF meets the CHCHD4/Mia40-dependent mitochondrial import pathway [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(6):165746.
- [20] Neginskaya MA, Pavlov EV, Sheu SS. Electrophysiological properties of the mitochondrial permeability transition pores: channel diversity and disease implication [J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2021, 1862(3):148357.
- [21] Bonora M, Giorgi C, Pinton P. Molecular mechanisms and consequences of mitochondrial permeability transition [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(4):266-285.
- [22] Xia D, Chen Y, Luo G, et al. Atherosclerosis: from the disruption of mitochondrial membrane potential to the potential interventional strategies [J]. *Curr Med Chem*, 2023, 30(38):4355-4373.
- [23] Li Q, Youn JY, Siu KL, et al. Knockout of dihydrofolate reductase in mice induces hypertension and abdominal aortic aneurysm via mitochondrial dysfunction [J]. *Redox Biol*, 2019, 24:101185.
- [24] Zhao J, Li J, Li G, et al. The role of mitochondria-associated membranes mediated ROS on NLRP3 inflammasome in cardiovascular diseases [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:1059576.
- [25] 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.
- [26] Márquez-Sánchez AC, Koltsova EK. Immune and inflammatory mechanisms of abdominal aortic aneurysm [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:989933.
- [27] Foote K, Reinhold J, Yu EPK, et al. Restoring mitochondrial DNA copy number preserves mitochondrial function and delays vascular aging in mice [J]. *Aging Cell*, 2018, 17(4):e12773.
- [28] Mercer JR, Cheng KK, Figg N, et al. DNA damage links mitochondrial dysfunction to atherosclerosis and the metabolic syndrome [J]. *Circ Res*, 2010, 107(8):1021-31.
- [29] Nadalutti CA, Ayala-Peña S, Santos JH. Mitochondrial DNA damage as driver of cellular outcomes [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 322(2):C136-C150.
- [30] Fontana GA, Gahlon HL. Mechanisms of replication and repair in mitochondrial DNA deletion formation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(20):11244-11258.
- [31] Chan DC. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease [J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15:235-259.

- J, 2024, 269:167-178.
- [26] van Mieghem NM, Unverdorben M, Hengstenberg C, et al. Edoxaban versus vitamin K antagonist for atrial fibrillation after TAVR[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(23):2150-2160.
- [27] Kirchhof P, Toennis T, Goette A, et al. Anticoagulation with edoxaban in patients with atrial high-rate episodes[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(13):1167-1179.
- [28] Becher N, Toennis T, Bertaglia E, et al. Anticoagulation with edoxaban in patients with long atrial high-rate episodes ≥ 24 hours[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(10):837-849.
- [29] Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease; second update of the CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2021, 160(6):e545-e608.
- [30] Nakamura M, Yamada N, Asamura T, et al. Safety and effectiveness of edoxaban in Japanese venous thromboembolism patients—Final analysis of one-year follow-up data from a Japanese postmarketing observational study (ETNA-VTE-Japan) [J]. *Circ Rep*, 2020, 2(3):192-202.
- [31] Yamashita Y, Fukasawa T, Takeda C, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with venous thromboembolism receiving edoxaban in the real world [J]. *Circ J*, 2024, 88(3):371-379.
- [32] Li JL, Zhang M, Mai JL, et al. Short-term efficacy and safety of edoxaban for venous thromboembolism after total hip or knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(15):5540-5552.
- [33] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS); The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(3):1901647.
- [34] Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(7):615-624.
- [35] Grifoni E, Baroncelli A, Pinto G, et al. Efficacy and safety of edoxaban in cancer-associated venous thromboembolism: a real world retrospective study[J]. *TH Open*, 2022, 6(2):e99-e106.
- [36] Yamashita Y, Morimoto T, Muraoka N, et al. Edoxaban for 12 months versus 3 months in patients with cancer with isolated distal deep vein thrombosis (ONCO DVT study): an open-label, multicenter, randomized clinical trial[J]. *Circulation*, 2023, 148(21):1665-1676.
- [37] Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's choice—European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2021, 61(1):9-82.
- [38] Toyoda K, Arakawa S, Ezura M, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity: prespecified subgroup analysis of the ANNEXA-4 study in Japan [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2024, 31(3):201-213.
- [39] Gomez-Outes A, Alcubilla P, Calvo-Rojas G, et al. Meta-analysis of reversal agents for severe bleeding associated with direct oral anticoagulants [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(24):2987-3001.
- [40] Meijers J, Bakhtiari K, Zwiers A, et al. OKL-1111, a modified cyclodextrin as a potential universal reversal agent for anticoagulants [J]. *Thromb Res*, 2023, 227:17-24.

收稿日期:2024-01-01

(上接第 446 页)

- [32] Tokuyama T, Yanagi S. Role of mitochondrial dynamics in heart diseases [J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(10):1876.
- [33] Guo X, Chen KH, Guo Y, et al. Mitofusin 2 triggers vascular smooth muscle cell apoptosis via mitochondrial death pathway [J]. *Circ Res*, 2007, 101(11):1113-1122.
- [34] Cooper HA, Cicalese S, Preston KJ, et al. Targeting mitochondrial fission as a potential therapeutic for abdominal aortic aneurysm [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(3):971-982.
- [35] Cheng J, Wei L, Li M. Progress in regulation of mitochondrial dynamics and mitochondrial autophagy [J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2020, 72(4):475-487.
- [36] Ng MYW, Wai T, Simonsen A. Quality control of the mitochondrion [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(7):881-905.
- [37] Adebayo M, Singh S, Singh AP, et al. Mitochondrial fusion and fission: the fine-tune balance for cellular homeostasis [J]. *FASEB J*, 2021, 35(6):e21620.
- [38] Yang L, Shen L, Gao P, et al. Effect of AMPK signal pathway on pathogenesis of abdominal aortic aneurysms [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(54):92827-92840.
- [39] Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(10):165838.
- [40] Martínez-Reyes I, Chandel NS. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):102.
- [41] Cavestro C, Diodato D, Tiranti V, et al. Inherited disorders of coenzyme A biosynthesis: models, mechanisms, and treatments [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6):5951.
- [42] Golledge J. Abdominal aortic aneurysm: update on pathogenesis and medical treatments [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4):225-242.
- [43] van Bochove CA, Burgers LT, Vahl AC, et al. Cost-effectiveness of open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm [J]. *J Vasc Surg*, 2016, 63(3):827-838. e2.
- [44] Wang LJ, Prabhakar AM, Kwolek CJ. Current status of the treatment of infrarenal abdominal aortic aneurysms [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2018, 8(suppl 1):S191-S199.
- [45] 黄弘伟. 腹主动脉夹层腔内修复手术的研究进展 [J]. *中外医学研究*, 2022, 20(7):178-181.
- [46] Sun LY, Lyu YY, Zhang HY, 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.

收稿日期:2023-12-05