

# 血管平滑肌细胞程序性死亡在主动脉夹层中的研究进展与展望

黄延鑫 姚园 吴星亮 刘力源 易欣

(武汉大学人民医院心血管内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430060)

**【摘要】** 主动脉夹层(AD)以胸背部剧烈疼痛为主要临床表现,是一种病情危急、发展迅速、病死率极高的心血管疾病,严重影响患者的生命安全。目前对于AD的发病机制研究主要集中在炎症反应、氧化应激、遗传因素等。近年来,研究发现血管平滑肌细胞(VSMC)死亡与AD的发生密切相关。因此,现以VSMC细胞程序性死亡为出发点,归纳目前已知的VSMC细胞程序性死亡类型、诱导因素及其在AD中的作用与发生机制,旨在探讨未来通过抑制VSMC细胞程序性死亡防治AD的潜在价值。

**【关键词】** 主动脉夹层;血管平滑肌细胞;细胞程序性死亡

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.08.009

## Programmed Cell Death of Vascular Smooth Muscle Cell in Aortic Dissection

HUANG Yanxin, YAO Yuan, WU Xingliang, LIU Liyuan, YI Xin

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute, Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, Hubei, China)

**【Abstract】** Aortic dissection (AD), with severe pain in the chest and back as its main clinical manifestation, is a cardiovascular disease characterized by critical condition, rapid development, and high mortality, seriously affecting patients' life safety. Currently, research on the pathogenesis of AD focuses on inflammatory response, oxidative stress, genetic factors, and so on. In recent years, it has been found that vascular smooth muscle cell death is closely related to the occurrence of AD. Therefore, this study will take vascular smooth muscle cell programmed cell death as the starting point, summarize the currently known types of vascular smooth muscle cell programmed cell death, inducing factors, and their roles and mechanisms of occurrence in AD, with the aim of exploring the potential value of preventing and treating AD by inhibiting vascular smooth muscle cell programmed death in the future.

**【Keywords】** Aortic dissection; Vascular smooth muscle cell; Programmed cell death

主动脉夹层(aortic dissection, AD)的发病人数为5/100万人年~30/100万人年,男性更常见,大多数AD发生在50~70岁。无并发症的急性B型AD患者的30d死亡率为10%,当急性B型AD患者出现并发症(如灌注不良或破裂)时,死亡率在第2天增加到20%,到第30天增加到25%<sup>[1]</sup>,因此早期发现并诊断AD、探索AD的机制并促进其向临床转化是十分迫切的。AD是在各种因素引起含有弹力纤维的主动脉中层破坏或坏死的基础上,受血管壁横向切应力作用影响,主动脉内膜撕裂,血流逆行或顺行冲击导致壁间血肿蔓延,形成动脉壁间假腔,并通过一个或数个破口与主动脉真腔相通,形成“夹层”<sup>[2]</sup>。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)是主动脉中膜的关键细胞,参与动脉重塑的过程;而动脉重塑是动

脉粥样硬化、动脉瘤及AD等心血管疾病的常见病理基础<sup>[3]</sup>。既往研究表明,VSMC的细胞程序性死亡如自噬、凋亡、铁死亡、细胞焦亡等,在动脉粥样硬化和动脉瘤等多种疾病中发挥重要作用,譬如促进VSMC自噬能显著抑制泡沫细胞的形成从而延缓动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[2]</sup>;铁抑素-1能通过抑制VSMC铁死亡改善动脉粥样硬化<sup>[4]</sup>;口服亚精胺补充剂能通过上调自噬相关蛋白来维持VSMC及主动脉的结构完整性,从而抑制实验性腹主动脉瘤的发展<sup>[5]</sup>。因此,深入研究VSMC细胞程序性死亡的调控机制,对于阐明AD的发病机制及防治AD具有重要的理论价值和临床意义。现根据VSMC细胞程序性死亡的不同类型分别阐述其在AD及AD相关危险因素中的作用,并探讨其潜在的临床转化思路和策略。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82370414);湖北省自然科学基金面上项目(2021CFB421,2022CFB250)

通信作者:易欣, E-mail: yixin321624@126.com

## 1 VSMC 细胞程序性死亡的机制及其临床转化的潜在性

细胞程序性死亡被认为是多数细胞病理生理过程中的关键影响因素,它可通过调节细胞的存活或死亡来维持自身稳态。常见的细胞程序性死亡包括自噬、凋亡、铁死亡、细胞焦亡等<sup>[6]</sup>。现对不同的细胞程序性死亡方式进行分别阐述并探讨其潜在的临床转化途径和方法。

### 1.1 VSMC 自噬的机制及其临床转化的潜在性

自噬在正常生命进程和病理生理过程中扮演平衡营养、维持细胞内稳态的重要角色。目前研究<sup>[7]</sup>发现参与自噬调控的主要包括哺乳动物雷帕霉素靶蛋白途径、AMP 活化的蛋白质激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 途径、c-Jun 氨基端激酶 1 途径和 p53 途径等,这些途径与自噬对 VSMC 的调控密切相关。对 VSMC 来说,自噬主要参与其细胞增殖、表型转化的过程<sup>[8]</sup>。适度自噬有助于维持 VSMC 表型和收缩功能,过度自噬在影响细胞存活的同时,还能促进 VSMC 由收缩表型向合成表型的转化,进而降低 VSMC 的收缩功能<sup>[9-10]</sup>。

研究<sup>[2]</sup>显示,自噬还在调节 VSMC 死亡和炎症反应中起关键作用,对主动脉壁稳态和修复具有重要调控作用。如 AMPK $\alpha$  激活可改善血管紧张素 II 诱导的 VSMC 表型转化,减少 AD 形成,且可减轻血管紧张素 II 诱导的巨噬细胞炎症激活<sup>[11]</sup>,其中巨噬细胞细胞因子信号抑制蛋白 3 维持 VSMC 的适当炎症反应和分化,从而促进纤维化愈合以防止组织破坏和 AD 的发展<sup>[12]</sup>,这表明自噬在调节 VSMC 死亡和炎症中发挥关键作用<sup>[2]</sup>。另有研究<sup>[13]</sup>发现,乙醛脱氢酶 2 (acetaldehyde dehydrogenase 2, ALDH2) 的缺乏会抑制人 VSMC 表型转化且抑制 miR-31-5p 的表达,这反过来会抑制肌球蛋白,然后促进促收缩基因的表达。因此,促收缩基因的表达可阻止 VSMC 表型转化并延缓急性主动脉夹层 (acute aortic dissection, AAD) 的发展<sup>[13]</sup>。ALDH2 多态性也与 AAD 的发病率存在相关性<sup>[14]</sup>。因此,靶向 ALDH2 和 miR-31-5p 对防止 AAD 的发生具有一定的临床潜力。

此外,研究发现甲基化与细胞自噬密切相关,在大鼠和人的 VSMC 中,甲基转移酶抑制剂针对常染色质组蛋白赖氨酸甲基转移酶 2 的短发夹 RNA (short hairpin RNA against euchromatic histone lysine methyltransferase 2, shEHMT2) 等通过调节螯合体 1 (sequestosome 1, SQSTM1) 或 BECN1 基因促进自噬死亡,这提示常染色质组蛋白赖氨酸甲基转移酶 2 (euchromatic histone lysine methyltransferase 2,

EHMT2) 有望成为自噬药物开发的新靶点。Zeste 同源物增强子 2 (enhancer of Zeste homolog 2, EZH2) 是一种甲基转移酶,它通过调节自噬相关基因 (autophagy related gene, ATG) 5 和 ATG7 表达以及 MEK1/2-ERK1/2 信号转导来调控 VSMC 的自噬性死亡,延缓 AD 的发生发展。可见, EZH2 的激活对 AD 具有治疗或预防的潜力。另外, JIB-04 作为组蛋白去甲基化酶广谱抑制剂,通过下调突触融合蛋白 17 (syntaxin 17, STX17) 和 RAB7 基因表达来抑制自噬体和溶酶体的融合来干扰自噬,从而抑制人类主动脉 VSMC 的增殖和迁移来延缓 AD 的进展<sup>[10]</sup>。以组蛋白甲基化修饰为核心,调控甲基化水平有望为 AD 的临床干预及药物研发提供新方向<sup>[15]</sup>。

### 1.2 VSMC 凋亡的机制及其临床转化的潜在性

细胞凋亡是一种重要的细胞程序性死亡方式,它是通过基因水平上的精细调节,导致受损细胞被有序有效地去除<sup>[16]</sup>。细胞凋亡存在两种经典途径:内源性和外源性途径。内源性凋亡途径,主要通过线粒体通透性转换孔开启,导致促凋亡蛋白释放到细胞质,激活细胞凋亡。细胞凋亡由缺乏细胞外促生存信号引起,促使促凋亡分子活化,核心为胱天蛋白酶 (caspase)-9 与凋亡蛋白酶激活因子 1 结合,通过 CARD 域互作形成复合物,活化 caspase-3,最终触发细胞凋亡<sup>[17]</sup>。外源性途径是指受体介导的细胞凋亡,其中死亡受体通过其跨膜区域锚定在细胞膜上,其激活取决于两个主要配体:肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 和 Fas 分子,通过 Fas 相关死亡结构域蛋白 (Fas-associated protein with death domain, FADD) 招募 caspase-8 形成死亡诱导信号复合体,触发细胞死亡<sup>[18]</sup>。

一系列针对 AAD 患者组织的研究表明,主动脉疾病中 VSMC 缺失与内在细胞凋亡途径的激活存在密切联系,例如:促凋亡介质 B 细胞淋巴瘤-2 相关 X 蛋白 (B-cell lymphoma 2 associated X protein, Bax) 的水平在 AAD 患者的 VSMC 中上调,而抗凋亡成员 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 降低,这表明 Bcl-2 家族的促凋亡和抗凋亡分子在 VSMC 死亡和 AAD 中的表达失衡。Andrographolide, 一种新型核因子  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 抑制剂,可通过 SHP-1-PP2A-p38MAPK 通路来促进 p53 磷酸化,然后增加促凋亡蛋白 Bax 的表达,从而导致 VSMC 凋亡。因此, p53 有望通过调控 VSMC 凋亡来治疗 AAD<sup>[19]</sup>。靶向细胞凋亡治疗 AAD 受到越来越多的关注与研究,包括泛 caspase 抑制剂 Q-VD-OPh 和 caspase-8 抑制剂 Z-IETD-FMK 等凋亡抑制剂,已被证明在腹主动脉瘤小

鼠模型中通过预防内侧变性、减小动脉瘤的体积来发挥作用<sup>[20]</sup>。由此可推测,使用类似的细胞凋亡抑制剂,减缓或抑制主动脉壁中的细胞凋亡水平,可能通过维持动脉壁的稳定性和弹性,从而进一步减少 AD 形成的风险或减缓其进展;因此,这类凋亡抑制剂在 AD 的治疗中也具有一定的开发前景。此外,长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA), 例如 lncRNA MEG3 通过作用于细胞凋亡相关的死亡受体和抑制绒毛外滋养层介导的 VSMC 凋亡来负调控动脉重塑<sup>[21]</sup>,因此调控这些 lncRNA 也可能成为 AD 的治疗靶点。此外,MKC3946 是一种小分子肌醇需求酶 1 核糖核酸内切酶结构域抑制剂,可通过阻断 X 盒结合蛋白 1 剪接形式 (X-box binding protein 1 spliced, XBP1s) 在体外和体内的信使 RNA 剪接来抑制 XBP1s 的表达,从而改善内质网应激并抑制活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生,进而减少 VSMC 的凋亡,延缓 AD 的形成和进展。因此靶向 XBP1s 可能为预防 AD 及相关疾病提供一种新的策略<sup>[22]</sup>。

### 1.3 VSMC 铁死亡的机制及其临床转化的潜在性

铁死亡是一种铁依赖性的并以铁过载和脂质过氧化物蓄积为特征的新型细胞程序性死亡方式。铁死亡有多种关键调节因子,包括最近发现的 AMPK、铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1) 和鼠双微体基因 2, 以及早期发现的谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)、胱氨酸/谷氨酸反向转运系统 Xc<sup>-</sup> (cystine/glutamate antiporter system Xc<sup>-</sup>, System Xc<sup>-</sup>) 和长链酰基辅酶 A 合成酶 4, 其中 System Xc<sup>-</sup> 包含 2 个亚基溶质载体家族 3 成员 2 (solute carrier family 3 member 2, SLC3A2) 和溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)<sup>[23]</sup>。既往有研究<sup>[24]</sup>指出,AD 患者的主动脉壁组织中存在过度氧化应激。为了验证以脂质过氧化物堆积为特征的铁死亡是否参与 VSMC 的死亡,有研究发现细胞铁死亡与 AD 中膜 VSMC 的丢失密切相关。甲基转移酶样蛋白 3 (methyltransferase-like 3, METTL3) 可负向调控铁死亡关键分子 SLC7A11 及 FSP1, 这提示 METTL3 很可能通过抑制 SLC7A11 及 FSP1 的表达促进 VSMC 铁死亡。进一步研究<sup>[25]</sup>发现, METTL3 过表达可促进铁死亡诱导剂 imidazole ketone erastin (IKE) 及胱氨酸缺乏诱导的 VSMC 铁死亡,且敲低 METTL3 可抑制 VSMC 铁死亡。Chen 等<sup>[26]</sup>发现组蛋白甲基转移酶抑制剂 BRD4770 可通过维持 System Xc<sup>-</sup>-GPX4、FSP1-辅酶 Q10 和鸟苷三磷酸环化水解酶 1-四氢生物蝶呤氧化还原系统的稳定,抑制主动脉 VSMC 的铁死亡。上述研究均表明,铁死亡

也是 VSMC 的重要死亡方式,在 AD 的发生发展中发挥重要作用。

在 AD 患者的主动脉中,铁死亡关键调节因子 SLC7A11 和 FSP1 的表达下调,这表明铁死亡可能是诱发 AD 的重要因素<sup>[27]</sup>。METTL3-SLC7A11/FSP1 信号通路可调控人类主动脉 VSMC 铁死亡并影响 AD 的发生,且铁死亡抑制剂 Liproxstatin-1 能明显延缓小鼠 AD 的发生,因此,靶向铁死亡有望成为延缓或治疗 AD 的新策略<sup>[25]</sup>。越来越多的研究报道炎症相关信号通路的激活与铁死亡密切相关。在 VSMC 铁死亡的过程中, NF- $\kappa$ B 信号通路被激活,促炎因子包括 TNF、C-X-C 基序趋化因子配体 (C-X-C motif chemokine ligand, CXCL) 1、CXCL8 和集落刺激因子 2 的释放增加,而 Trolox 等抗氧化剂对铁死亡的抑制降低了促炎因子 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$  和 IL-6 的释放<sup>[26]</sup>。因此,关注炎症尤其是经典的多功能信号通路,对于研究铁死亡相关疾病非常重要,对预防和治疗 AD 也具有重要意义。此外, BRD4770 和 METTL3 通过调控 VSMC 铁死亡影响 AD 的发生,表明表观遗传调控可能也在 AD 中发挥重要作用。但表观遗传标记的铁死亡调控可能影响包括正常细胞在内的非靶细胞。因此,研究细胞特异性的铁死亡有助于识别药物的副作用,以减少对非靶细胞的不良影响<sup>[28]</sup>。

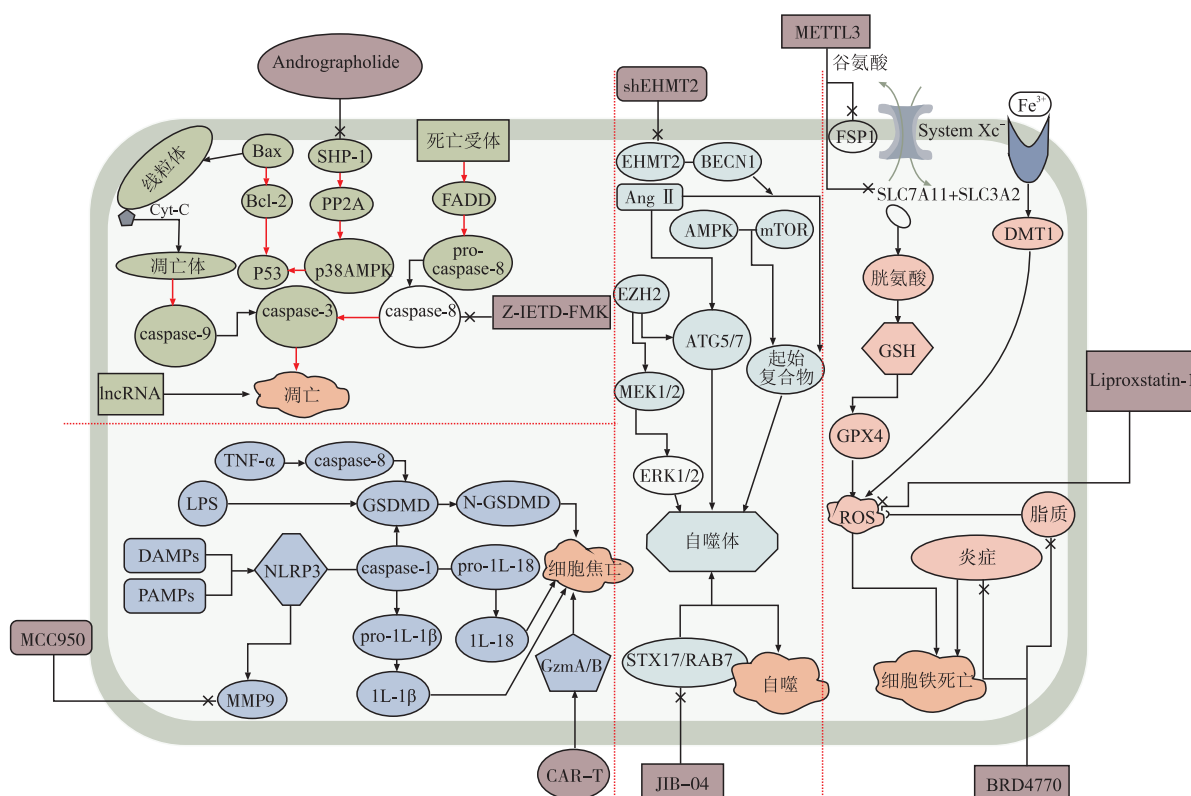
### 1.4 VSMC 细胞焦亡的机制及其临床转化的潜在性

细胞焦亡是依赖 caspase-1 的细胞程序性死亡,其特征是大量炎症因子释放。其经典途径通过病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP)/损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 刺激,形成炎症小体激活 caspase-1,裂解 gasdermin D 蛋白 (GSDMD) 和 pro-IL-1 $\beta$ /18,导致细胞死亡和 IL-1 $\beta$ /IL-18 释放。在非经典途径中,细胞质脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 激活 caspase-4/5/11 裂解 GSDMD。氧化 1-棕榈酰-2-花生四烯酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱抑制此过程。GSDMD 裂解引起 K<sup>+</sup> 外流,促核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体组装。caspase-11 激活诱导腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 释放,引起嘌呤能受体 P2X7 相关死亡。caspase-3 裂解 gasdermin E 蛋白 (GSDME), caspase-8 裂解 GSDMD 也可引发细胞焦亡。缺氧的情况下,程序性死亡受体配体 1 和 p-STAT3 调节 gasdermin C 蛋白 (GSDMC) 转录, TNF- $\alpha$  通过 caspase-8 激活转变为细胞焦亡。CAR-T 细胞通

过颗粒酶 B 激活靶细胞 caspase-3, 颗粒酶 A/B 通过穿孔素诱导细胞焦亡<sup>[29]</sup>。

有研究<sup>[30]</sup>发现与正常主动脉相比, AAD 的血管组织中 NLRP3、含有 CARD 的凋亡相关斑点样蛋白质、切割型 caspase-1 和黑色素瘤缺乏因子 2 的表达上调, 这提示细胞焦亡可能参与了 AAD 的发生。NLRP3 炎症小体的激活会导致 SMC 收缩功能障碍, 并导致收缩蛋白降解, 也会促进 SMC 的表型转变并参与一些不良刺激诱导的血管损伤。其中, ATP 结合和水解对于 NLRP3 炎症小体的功能至关重要<sup>[31-32]</sup>。目前很多研究<sup>[33]</sup>表明阻断 NLRP3 ATP 酶活性是抑制 NLRP3 的有效模式。MCC950 (CRID3) 是一种特异性的 NLRP3 信号抑制剂, 通过直接阻断体内基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 9 的激活, 有效阻碍主动脉扩张和 AAD 的发生<sup>[34]</sup>。针对 NLRP3 炎症小体的抑制剂无疑会成为通过细胞焦亡来治疗 AD 的热点。

既往研究<sup>[35]</sup>已表明, VSMC 细胞焦亡在促进动脉粥样硬化的进展中起重要作用, VSMC 的细胞焦亡一方面增加了斑块的不稳定性, 另一方面释放了大量的促炎因子, 引起持续的炎症反应并破坏血管壁的结构, 另外, GSDMD 是炎症小体信号转导的关键效应器, 其能控制细胞焦亡及由此产生的促炎细胞内容物的释放。通过抑制 NLRP3 炎症小体信号转导的关键效应器 GSDMD 可抑制细胞焦亡的发生<sup>[36]</sup>, GSDMD 敲除可减少动脉粥样硬化斑块坏死核心形成, 可见 GSDMD 抑制剂在治疗动脉粥样硬化具有潜在价值<sup>[37]</sup>。而动脉粥样硬化也是 AD 的重要危险因素, 靶向 GSDMD 也有望在 AD 的治疗中发挥作用。Polo 样激酶 1 (polo-like kinase 1, PLK1) 抑制剂已被证明可减少 Bax/caspase-3/GSDMD 通路介导的细胞焦亡, PLK1 抑制剂也可能是靶向 AAD 细胞焦亡的有力参照药物。



注: Cyt-C, 细胞色素 C; pro-caspase-8, 胱天蛋白酶 8 前体; LPS, 脂多糖; pro-IL-1 $\beta$ , 白细胞介素-1 $\beta$  前体; N-GSDMD, gasdermin D 蛋白的 N 片段; pro-IL-18, 白细胞介素-18 前体; GzmA/B, 颗粒酶 A/B; Ang II, 血管紧张素 II; GSH, 谷胱甘肽; DMT1, 二价金属离子转运体。

图 1 VSMC 细胞程序性死亡的调节机制及潜在的临床转化途径

## 2 结论与展望

越来越多的研究发现, VSMC 死亡与 AD 的发生与进展存在密切的联系。本文初步总结并归纳了目前已知的 VSMC 细胞程序性死亡及其调节机制, 包括

自噬、凋亡、铁死亡、细胞焦亡等, 调控这些死亡途径可能有助于减少 VSMC 死亡从而延缓 AD 的发生发展。调控细胞程序性死亡来抑制 AD 的发生可能是未来重要的临床转化方向, 例如: 靶向抑制铁死亡、研究

表观遗传学调节剂介导的铁死亡细胞或靶向 ALDH2 和 miR-31-5p 等。聚焦 VSMC 细胞程序性死亡的具体作用,尤其是各类细胞程序性死亡方式在 VSMC 中的调控机制以及不同死亡方式之间的相关性,对阐明 AD 的发病机制具有重要意义,对临床防治 AD 药物的研发具有重要的理论价值。

### 参 考 文 献

- [1] Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J 3rd, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 146(24): e334-e482.
- [2] Clément M, Chappell J, Raffort J, et al. Vascular smooth muscle cell plasticity and autophagy in dissecting aortic aneurysms[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(6): 1149-1159.
- [3] Qin HL, Bao JH, Tang JJ, et al. Arterial remodeling: the role of mitochondrial metabolism in vascular smooth muscle cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 324(1): C183-C192.
- [4] You J, Ouyang S, Xie Z, et al. The suppression of hyperlipid diet-induced ferroptosis of vascular smooth muscle cells protects against atherosclerosis independent of p53/SCL7A11/GPX4 axis[J]. *J Cell Physiol*, 2023, 238(8): 1891-1908.
- [5] Liu S, Huang T, Liu R, et al. Spermidine suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(8): e014757.
- [6] Kari S, Subramanian K, Altomonte IA, et al. Programmed cell death detection methods: a systematic review and a categorical comparison[J]. *Apoptosis*, 2022, 27(7-8): 482-508.
- [7] Gentle IE. Supramolecular complexes in cell death and inflammation and their regulation by autophagy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 73.
- [8] Lu W, Zhou Y, Zeng S, et al. Loss of FoxO3a prevents aortic aneurysm formation through maintenance of VSMC homeostasis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 378.
- [9] Li R, Wei X, Jiang DS. Protein methylation functions as the posttranslational modification switch to regulate autophagy[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(19): 3711-3722.
- [10] He Y, Yi X, Zhang Z, et al. JIB-04, a histone demethylase Jumoni C domain inhibitor, regulates phenotypic switching of vascular smooth muscle cells[J]. *Clin Epigenetics*, 2022, 14(1): 101.
- [11] Lei L, Zhou Y, Wang T, et al. Activation of AMP-activated protein kinase ablated the formation of aortic dissection by suppressing vascular inflammation and phenotypic switching of vascular smooth muscle cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 112: 109177.
- [12] Ohno-Urabe S, Aoki H, Nishihara M, et al. Role of macrophage Socs3 in the pathogenesis of aortic dissection[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(2): e007389.
- [13] Yang K, Ren J, Li X, et al. Prevention of aortic dissection and aneurysm via an ALDH2-mediated switch in vascular smooth muscle cell phenotype[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(26): 2442-2453.
- [14] Luo C, Zhou B, Cui Y, et al. ALDH2 knockout protects against aortic dissection[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 443.
- [15] Chen TQ, Hu N, Huo B, et al. EHMT2/G9a inhibits aortic smooth muscle cell death by suppressing autophagy activation[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(7): 1252-1263.
- [16] Pistritto G, Trisciuglio D, Ceci C, et al. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies[J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(4): 603-619.
- [17] D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(6): 582-592.
- [18] Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20180992.
- [19] Chen YY, Hsieh CY, Jayakumar T, et al. Andrographolide induces vascular smooth muscle cell apoptosis through a SHP-1-PP2A-p38MAPK-p53 cascade[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5651.
- [20] Chakraborty A, Li Y, Zhang C, et al. Programmed cell death in aortic aneurysm and dissection: a potential therapeutic target[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 163: 67-80.
- [21] Jiang N, Zhang X, Gu X, et al. Progress in understanding the role of lncRNA in programmed cell death[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 30.
- [22] Zhao G, Fu Y, Cai Z, et al. Unspliced XBPI confers VSMC homeostasis and prevents aortic aneurysm formation via FoxO4 interaction[J]. *Circ Res*, 2017, 121(12): 1331-1345.
- [23] Li P, Jiang M, Li K, et al. Glutathione peroxidase 4-regulated neutrophil ferroptosis induces systemic autoimmunity[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(9): 1107-1117.
- [24] Shi F, Wang Z, Wu Q, et al. Iron deficiency promotes aortic media degeneration by activating endoplasmic reticulum stress-mediated IRE1 signaling pathway[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 183: 106366.
- [25] Li N, Jiang W, Wang W, et al. Ferroptosis and its emerging roles in cardiovascular diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 166: 105466.
- [26] Chen Y, Fang ZM, Yi X, et al. The interaction between ferroptosis and inflammatory signaling pathways[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(3): 205.
- [27] Li N, Yi X, He Y, et al. Targeting ferroptosis as a novel approach to alleviate aortic dissection[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(10): 4118-4134.
- [28] Yang M, Luo H, Yi X, et al. The epigenetic regulatory mechanisms of ferroptosis and its implications for biological processes and diseases[J]. *MedComm (2020)*, 2023, 4(3): e267.
- [29] Yu P, Zhang X, Liu N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 128.
- [30] Chen Y, He Y, Wei X, et al. Targeting regulated cell death in aortic aneurysm and dissection therapy[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 176: 106048.
- [31] Billingham LK, Stoolman JS, Vasan K, et al. Mitochondrial electron transport chain is necessary for NLRP3 inflammasome activation[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(5): 692-704.
- [32] Brinkschulte R, Fußhöller DM, Hoss F, et al. ATP-binding and hydrolysis of human NLRP3[J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 1176.
- [33] Ma Q. Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome: structure, molecular activation, and inhibitor-NLRP3 interaction[J]. *Pharmacol Rev*, 2023, 75(3): 487-520.
- [34] Coll RC, Hill JR, Day CJ, et al. MCC950 directly targets the NLRP3 ATP-hydrolysis motif for inflammasome inhibition[J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(6): 556-559.
- [35] Li Z, Ji S, Jiang ML, et al. The regulation and modification of GSDMD signaling in diseases[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 893912.
- [36] Coll RC, Schroder K, Pelegrin P. NLRP3 and pyroptosis blockers for treating inflammatory diseases[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(8): 653-668.
- [37] Yang Z, Shi J, Chen L, et al. Role of pyroptosis and ferroptosis in the progression of atherosclerotic plaques[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 811196.

收稿日期: 2024-02-18