

刘欣,唐红悦,郭畅,等. 血管平滑肌细胞表型转换与细胞焦亡在腹主动脉瘤中的作用及研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(11): 100-106.

Liu X, Tang HY, Guo C, et al. Research progress in the role of vascular smooth muscle cell phenotype switching and cell pyroptosis in abdominal aortic aneurysm [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(11): 100-106.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.11.013

血管平滑肌细胞表型转换与细胞焦亡在腹主动脉瘤中的作用及研究进展

刘欣^{1,5,6}, 唐红悦², 郭畅^{3,5,6}, 马冬⁴, 张明明^{5,6*}

(1.河北医科大学研究生学院,石家庄 050017;2.河北省人民医院输血科,石家庄 050051;
3.华北理工大学研究生院,河北唐山 063210;4.河北医科大学基础医学院生化研究室,石家庄 050017;
5.河北省人民医院临床医学研究中心,石家庄 050051;6.河北省代谢病重点实验室,石家庄 050051)

【摘要】 腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm,AAA)作为一种隐匿型致死性疾病,其背后的发展机制尚不清楚。研究已经发现血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell,VSMCs)表型转换和细胞焦亡(cell pyroptosis)是与AAA产生发展密切相关的两种生物学过程,可能会成为揭示AAA发生机制的重要学说,为AAA的诊断和治疗提供新的方向。本文将通过介绍VSMCs表型转换和细胞焦亡与AAA之间的调控关系展开论述。

【关键词】 细胞焦亡;表型转换;动脉粥样硬化性疾病;腹主动脉瘤

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2024)11-0100-07

Research progress in the role of vascular smooth muscle cell phenotype switching and cell pyroptosis in abdominal aortic aneurysm

LIU Xin^{1,5,6}, TANG Hongyue², GUO Chang^{3,5,6}, MA Dong⁴, ZHANG Mingming^{5,6*}

(1. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China. 2. Blood Transfusion Department, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051. 3. Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210. 4. Department of Biochemistry, School of Basic Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017. 5. Clinical Medicine Research Center, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051. 6. Hebei Key Laboratory of Metabolic Diseases, Shijiazhuang 050051)

【Abstract】 Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a hidden and fatal disease, but its underlying developmental mechanism remains unclear. Phenotypic switching of vascular smooth muscle cells and pyroptosis have been identified as biological processes closely related to the appearance and progression of AAA, with potentially important roles in the mechanism of AAA and in providing new directions for its diagnosis and treatment. In this review, we discuss phenotypic switching of vascular smooth muscle cells and the regulatory relationship between cell pyroptosis and AAA.

【Keywords】 cell pyroptosis; phenotypic switch; atherosclerotic disease; abdominal aortic aneurysm

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 国家自然科学基金(82270508);河北省自然科学基金面上项目(H2024307005);神经与血管生物学教育部重点实验室主任基金青年基金项目(NV20210006);河北省人社厅重点研发计划项目(A202105015)。

【作者简介】 刘欣(1999—),硕士研究生,研究方向:动脉粥样硬化性疾病研究。E-mail:22033100482@stu.hebmu.edu.cn

【通信作者】 张明明(1976—),女,博士,硕士生导师,研究方向:动脉粥样硬化性疾病研究。E-mail:zhangmm197612@hebmu.edu.cn

腹主动脉瘤 (abdominal aortic aneurysm, AAA) 是全世界范围内的严重医疗保健挑战,当主动脉壁直径超过正常腹主动脉的 50% 或 >30 mm 时可怀疑 AAA 产生,其通常能导致急性血管破裂并伴有极高的发病率和死亡率^[1]。AAA 常见的危险因素有血脂异常、高血压、吸烟、性别、家族史和动脉粥样硬化等^[2]。随着开放修复和血管内动脉瘤修复 (EVAR) 疗法的发展,直径 >5.5 cm (女性 >4.5 cm) 的动脉瘤可以得到有效治疗^[3]。然而,目前只有 10% 的患者符合手术条件,对于不能手术的患者尚无有效的药物治疗方法,因此早期的诊断和治疗极为重要。

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 是动脉壁平滑肌内的主要固有细胞,通过在正常主动脉中合成基质来维持主动脉结构、调节血管张力和血流^[4],在病理条件下,VSMCs 将会经历称为表型转换 (phenotypic switch) 的重塑过程,在这个过程中,VSMCs 失去收缩性并转化为合成表型,此时 VSMCs 会过度增殖并从中膜迁移到内膜,从而导致血管闭塞。越来越多的证据表明 VSMCs 可以直接参与 AAA 的发生,健康血管壁中的 VSMCs 表现出收缩表型以维持血管张力,当其收缩功能丧失时血管张力改变,使主动脉壁应力增加,促进 AAA 形成^[5]。

细胞焦亡 (cell pyroptosis) 是一种由气皮蛋白 (gasdermin, GSDM) 驱动的程序性坏死,与先天免疫和疾病高度相关^[6],其特征是炎性小体介导的半胱氨酸天冬酶-1 (caspase-1) 激活,诱导细胞焦亡执行子 (GSDMD) 裂解为 N 端 GSDMD 片段 (GSDMD-N),导致质膜孔形成,细胞裂解并释放促炎细胞因子^[7]。既往研究表明,细胞焦亡在 AAA 发展中起着至关重要的作用,其通过加速破坏主动脉壁血管壁弹力纤维,从而加速 AAA 的进展^[8],可能是 AAA 发生发展中的重要环节。本文综述了细胞焦亡、血管平滑肌细胞表型转化两个重要生物过程与腹主动脉瘤发生发展之间的关系。

1 血管平滑肌细胞表型转换与腹主动脉瘤

1.1 VSMCs 的正常生理功能

正常主动脉的生理构造大致由三级结构组成,依次是细胞内膜、中膜和外膜,其中内膜层主要由内皮细胞构成,中膜层由动脉血管平滑肌细胞构成,而外膜层则由成纤维细胞和细胞外基质

(extracellular matrix, ECM) 构成^[5]。生理情况下,动脉的弹性主要来源于 VSMCs 的主动收缩和由胶原及弹性蛋白纤维组成的弹性片的被动收缩,这种收缩特性使 VSMCs 能够调节血管直径、血压和血流分布。在大动脉中,VSMCs 在收缩射血期收缩以维持动脉的正常形状。而在小阻力动脉中 VSMCs 主要负责调节血流分布,缩小小阻力动脉的直径^[9]。此外自主神经系统、肾上腺激素、血管活性肽和活性氧分泌的活性物质均可调节 VSMCs 的收缩能力。

1.2 VSMCs 表型转换

VSMCs 可塑性极强,其完整分解后的结构呈纺锤状,并产生大量收缩蛋白,如调宁蛋白 (calponin)、 α 平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)、钙调蛋白结合蛋白 (caldesmon) 和肌动蛋白相关蛋白 (SM22 α)^[10-12]。病理条件下,VSMCs 可被转化生长因子 (transforming growth factor- β , TGF- β)、血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)、血管紧张素 II (angiotensin II, Ang-II) 等诱导转变为去分化的合成表型,去分化的 VSMCs 呈上皮样形状,收缩蛋白表达水平降低,合成蛋白,如骨桥蛋白 (osteopontin)、epiregulin (EGF 家族成员)、弹性蛋白原 (tropoelastin) 等表达水平升高,具有高增殖和迁移能力,并合成大量 ECM^[10,13],见表 1。

VSMCs 表型转化主要受基因转录、表观遗传修饰和信号转导的调控。在基因转录水平上,VSMCs 表型调控的关键在于血清反应因子 (serum response factor, SRF),心肌素作为 SRF 的一种转录辅激活因子,负责维持 VSMCs 收缩表型,其机制为在含有靶基因的 CA_TG 盒上,将心肌素与 SRF 结合,通过转录激活平滑肌特异性收缩表型标记,包括 α -SMA、SM22 和 SMMHC,因此 CA_TG-SRF-心肌素复合物的形成是维持 VSMCs 分化的关键,一旦复合物被破坏,就会发生 VSMCs 去分化/合成表型的调节^[14];在表观遗传修饰水平上,微小 RNA (microRNA, miRNA) 通过结合 3' UTR 抑制靶基因翻译,通过转录后调控影响表型转化。研究发现 miR-134-5p、miR-128-3p 和 miR-145 可以驱动 VSMCs 向分化表型的转变^[15-17],而 miR-199a-5p、miR-19a-3p 则可以驱动 VSMCs 向去分化表型的转变^[18-19],同时其他类型的非编码 RNA,如 circMAP3K5、circDcbl1 和 circLrp6 也可以调节 VSMCs 的表型转化^[20-22];在信号转导通路调控方面,有许多信号通路参与 VSMCs

表 1 血管平滑肌细胞表型转换标志物
Table 1 Phenotypic switch markers of vascular smooth muscle cells

标志物类型 Types of markers	标志物名称 Name of markers	功能 Function
合成表型 Synthetic phenotype	骨桥蛋白 Osteopontin	增殖、迁入血管内膜及合成细胞外基质蛋白 Proliferation, migration into the vascular intima, and synthesis of extracellular matrix proteins
	EGF 家族成员 Epregrulin	
	弹性蛋白原 Tropoelastin	
	血小板凝血酶敏感蛋白 Thrombospondin	
收缩表型 Phenotype of contraction	基质 Gla 蛋白 MGP	维持血管弹性和收缩血管 Maintain blood vessel elasticity and constrict blood vessels
	α 平滑肌肌动蛋白 α -SMA	
	调宁蛋白 Calponin	
	肌动蛋白相关蛋白 SM22 α	
	平滑肌肌球蛋白重链 SMMHC	
	钙调蛋白结合蛋白 Caldesmon	

表型转换,如 TGF- β /Smad 和 PI3K/Akt/mTOR 信号通路可以抑制 VSMCs 表型转换^[17],而 NF- κ B 和 MAPK 信号通路则可以促进 VSMCs 表型转换^[23-24]。

1.3 VSMCs 表型转换在 AAA 发生发展中的作用机制

VSMCs 在动脉瘤形成中起核心作用,促进 VSMCs 分化能够限制实验性 AAA 的形成。健康血管壁中的 VSMCs 表现出收缩表型以维持血管张力,收缩功能的丧失可能改变血管张力,增加主动脉壁应力,促进动脉瘤形成。在 AAA 疾病的初始阶段,可以观察到炎症细胞浸润主动脉壁,促炎介质的产生增加,然后浸润细胞触发炎症反应,促进 VSMCs 的表型转换^[25-27]。多种信号通路被发现参与 VSMCs 表型转换调控 AAA 的过程,作为经典信号通路,TGF- β 信号通路已被发现可以通过调节 VSMCs 表型影响 AAA 的产生和发展。Zhou 等^[28]研究发现,与健康对照组相比,AAA 主动脉样本中的 Runt 相关转录因子 3 (RUNX family transcription factor 3, RUNX3) 表达增加,导致 TGF- β 1 沉默,从而抑制 VSMCs 中 SM22、MYH11 和 CNN1 的表达,进而促进了 AAA 的进程;除此之外,NF- κ B 信号通路同样参与 VSMCs 表型转换过程,Jiang 等^[29]发现,海沙瑞林 (Hexarelin) 作为一种合成的生长激素释放肽,被证明对心肌梗死和动脉粥样硬化等心血管疾病有保护作用,其能够恢复平滑肌细胞的收缩表型,还能抑制炎症细胞浸润、NLRP3 炎性体活化和 IL-18 的产生。特别是,Hexarelin 能够抑制作为炎症反应关键发起者的 NF- κ B 信号通路,这些结果表明 Hexarelin 通过抑制 VSMCs 表型转换和 NF- κ B 信号介导的炎症反应来减轻 AAA 的发生^[29];同时,已

有令人信服的证据表明,PI3K/Akt 信号通路在维持各种血管疾病 VSMCs 的收缩表型中起关键作用,PI3K/Akt 通路对 VSMCs 表型调节的作用部分依赖于对 FoxO 转录因子活性的抑制,Lu 等^[30]研究发现 FoxO3a 通过 P62/LC3BII 自噬信号通路促进 VSMCs 表型转换,加速 AAA 的形成,降低 FoxO3a 表达的治疗方法可能阻止 AAA 的形成。VSMCs 表型转换的另一层控制是 miRNA,Shi 等^[31]研究发现,含心室区表达的 PH 结构域 1 蛋白作为 miR-126-5p 的靶点,可以促进 VSMCs 的收缩转换,从而减轻 Ang-II 诱导的小鼠 AAA 产生;miR-23b 最近已被证明在维持 VSMCs 收缩表型中起重要作用,Si 等^[32]对此展开了研究并得到结论,miR-23b 通过抑制 FoxO4 的表达从而抑制 VSMCs 表型转换来防止 AAA 的产生。

2 细胞焦亡与腹主动脉瘤

2.1 细胞焦亡的经典途径和非经典途径

典型的焦亡是由 caspase-1 介导的,主要发生在巨噬细胞中,其关键步骤是 caspase-1 的募集和激活^[33]。以 NLRP3 炎性小体为例,当 NLRP3 蛋白受到特异性病原相关分子模型 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 的刺激时,NLRP3 蛋白募集 ASC 和前 caspase-1,并在 NIMA 相关激酶 7 (NEK7) 的协助下组装成 NLRP3 炎性小体,见图 1。NLRP3 炎性小体组装激活前 caspase-1,激活后的 caspase-1 不仅可以介导 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和分泌,还可以直接裂解 GSDMD 生成 GSDMD-N。随后,GSDMD-N 通过膜脂相互作用与膜内表面的磷脂酰肌醇、磷脂酸、磷脂酰丝氨酸

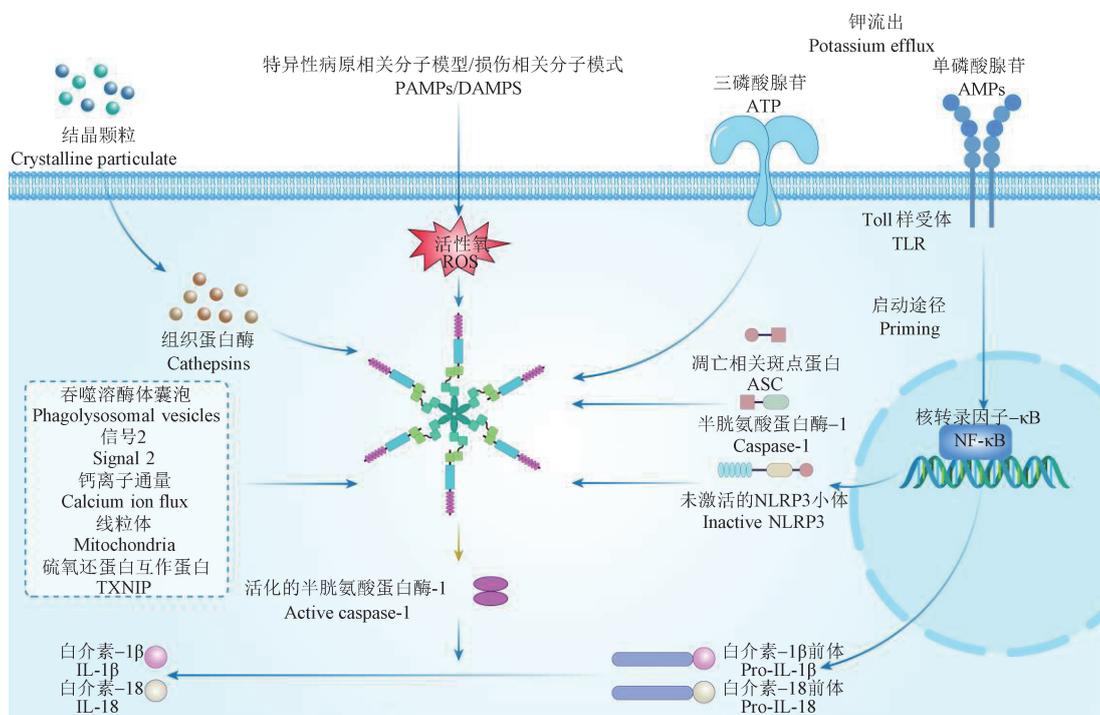


图 1 NLRP3 小体激活机制
Figure 1 NLRP3 activation mechanism

结合,在脂质双分子层形成内径为 10~20 nm 的低聚孔(GSDMS 孔),然后 LDH、IL-1β、IL-18 以及其他小的细胞质蛋白通过毛孔泄漏出来,最终导致焦亡^[34]。

研究发现与典型炎性 caspase-1 密切相关的人类效应物 caspase-4 和 caspase-5 以及啮齿动物中的 caspase-11 也作为受体发挥作用^[35]。caspase-4/5/11 的 CARD 结构域通过与脂多糖(LPS)中的脂质 A 结合,可导致 caspase 寡聚和激活,裂解 GSDMD 的 N 端,引起膜孔形成,分泌炎症介质,引发细胞死亡和炎症^[36]。

2.2 细胞焦亡相关蛋白

2.2.1 GSDMD 蛋白

Gasdermin (GSDM) 是近年来发现的一个成孔效应蛋白家族,其家族成员在不同的组织和细胞中表达不同。其中最为重要的 Gasdermin D (GSDMD) 是细胞焦亡的一种孔隙形成效应因子,炎性体复合物 caspase-11 和 caspase-8 可以导致 GSDMD 裂解,GSDMD N 端结构域 N-GSDMD 随后在巨噬细胞的质膜上寡聚并形成孔,形成 GSDMD 孔不仅导致胞质内容物的释放,而且还导致溶解性细胞死亡^[37]。

2.2.2 NLRP3 小体

NLRP3 炎性小体是一种应对细胞压力信号的

胞质免疫因子,一旦 NLRP3 炎性小体形成并被激活,就会激活 caspase-1,将 IL-1β 转化为活性形式,由于 IL-1β 是一种有效的促炎细胞因子,因此它释放时会导致周围组织的炎症。NLRP3 炎性小体具有活性需要经历两个过程。由于 NLRP3 和 pro-IL-1β 的蛋白水平在静息细胞中相对较低,启动信号通过启动 Toll 样受体 (TLRs) 或细胞因子受体介导的核因子-κB (NF-κB) 信号通路来上调这些蛋白水平,翻译后修饰 (post-translational modifications, PTMs),如去泛素化和磷酸化,也被证明可以诱导 NLRP3 蛋白的快速启动^[38]。随后,激活信号促进 NLRP3 炎性小体复合物的组装,并导致 caspase-1 激活,促进细胞焦亡产生^[39]。

2.2.3 Caspase 蛋白家族

Caspases 主要参与细胞凋亡和炎症反应,已被证明是生物体细胞发育性死亡的必需蛋白酶。在正常细胞中,caspase 通常以无活力的前酶状态 (pro-caspase) 存在,在氨基酸序列水解后,无活力的 caspase 可以变成有活力的 caspase,从而切割作用底物,使作用底物的激活、失活、重新定位或重塑^[40]。根据结构和功能的不同,caspase 可分为凋亡型和炎症型^[41]。凋亡型 caspase 与凋亡密切相关,包括 caspase-2/3/6/7/8/9/10,其中 caspase-3 最为重要;

炎症型 caspase 则介导炎症反应和细胞焦亡,包括 caspase-1/4/5/11/12/13/14^[42],其中 caspase-1 作用最大,介导焦亡的 caspase-1 依赖途径,而 caspase-4/5/11 则介导焦亡的非 caspase-1 依赖途径。

2.3 细胞焦亡在 AAA 发生发展中的作用机制

研究发现细胞焦亡与 AAA 的产生同样密切相关。在动物体实验中,Liao 等^[43]研究发现,对注射 Ang-Ⅱ 构建 AAA 模型的 C57BL/6J 小鼠进行 RNA 测序和生物信息学分析,结果显示 AAA 中与焦亡和炎症相关的基因显著上调;Fu 等^[8]同样构建 ApoE^{-/-}小鼠 AAA 模型,结果发现小鼠体内细胞焦亡效应物 GSDMD 和 NLRP3 炎性小体在腹主动脉中被激活,血清中炎症因子升高。对 AAA 患者进行实验同样可以得到相同的结果,Wortmann 等^[44]应用自体坏死细胞碎片作为损伤相关的分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs) 刺激 AAA 患者的人 VSMCs,发现 NLRP3 和 IL-1 β 的 mRNA 和蛋白表达水平高于对照细胞,VSMCs 转向炎症表型,证实 NLRP3 介导的炎症参与了 VSMCs 的功能障碍和焦亡,促进了 AAA 的发展。另一项研究发现 NLRP3 炎性小体或许是导致炎症性疾病 AAA 发生的关键介质,可能与以下机制有关:Ang-Ⅱ 刺激外源性巨噬细胞产生活性氧,导致 NLRP3 的激活,从而释放 IL-1 β 诱导血管炎症的产生,增强炎症反应,促进血管壁弹性层的破坏,导致 AAA 的形成^[45]。因此,可以认为 AAA 与细胞焦亡间存在相互作用机制,但具体作用仍不明确。

3 平滑肌细胞表型转换、细胞焦亡与 AAA 之间的调控关系

目前已经有大量的文献和研究分别叙述了 VSMCs 表型转换和细胞焦亡两个生物学过程调控 AAA 的相关机制,但是这两种过程之间是否同样存在相互作用和调控关系,从而影响 AAA 的产生和发展,临床相关研究还较少。

Gao 等^[46]研究通过腹腔注射 Ang-Ⅱ 构建 AAA 小鼠模型,其中单细胞转录组分析结果显示在 Ang-Ⅱ 诱导的 AAA 中,主动脉血管平滑肌细胞表达 GSDMD 上调,Western blot 结果显示 VSMCs 的特异性 GSDMD 缺乏会导致收缩表型蛋白 α -SMA、SM22 α 和钙-钙蛋白的表达水平升高,这 3 种蛋白在小干扰 RNA (siRNA) 诱导的 GSDMD 敲低的人主动脉平滑肌细胞 (HASMCs) 中也上调。综上所述,这些结果表明,VSMCs 的特异性 GSDMD 缺陷降低

了小鼠 AAA 的发生率,并可以使 VSMCs 维持在收缩表型状态。Burger 等^[47]通过构建小鼠模型展开了研究,分别进行了流式细胞术、ELISA 和细胞焦亡相关实验,来证明 ox-LDL 激活的单核细胞在 VSMCs 共培养体系中的直接作用,通过免疫荧光定量检测 NLRP3 炎性小体的激活和 VSMCs 表型转换,结果表明 ox-LDL 激活的单核细胞降低了 VSMCs 中 α -SMA、SM22 α 的表达,激活了 caspase-1,分泌了 IL-1 β ,促进了细胞焦亡,以上结果证明 NLRP3 炎性小体的激活可以促进 VSMCs 表型转换和细胞焦亡,是导致 AAA 产生的危险因素。NLRP3 小体的激活已经被证明与 VSMCs 表型转换相关,Bai 等^[48]发现来源于平滑肌 α -肌动蛋白基因的 circACTA2 在调节 VSMCs 表型转换和 NLRP3 介导的细胞焦亡中起重要作用,实验结果显示在 circACTA2 过表达时可以抑制 NLRP3 基因转录和炎性小体的活化,同时抑制 NLRP3 小体活化又促进 VSMCs 由合成表型向收缩表型转化,抑制细胞焦亡的产生从而减轻血管炎症,预防 AAA 的发生。Yang 等^[49]研究结果显示,泛素羧基末端水解酶 L5 (UCHL5) 是一种去泛素化酶,其在功能上被发现与 Smad2/3 和转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 信号通路密切相关,而此通路又被证实可以促进 VSMCs 的增殖、迁移和表型转换,因此怀疑 UCHL5 与 VSMCs 调控相关,实验结果表明 UCHL5 可以通过激活 NLRP3 炎性小体促进 VSMCs 的增殖、迁移和表型转换,是 AAA 发生的危险因素。研究发现,青蒿琥酯具有抗炎活性,在体外可以降低 NLRP3、caspase-1 和 IL-1 β 的表达,在 ApoE^{-/-} 小鼠体内则可以降低 NLRP3 和 CD68 的表达,同时随着 NLRP3 表达的减少,抑制发生细胞表型转换,防止 AAA 的发生^[50]。

4 总结与展望

由于 AAA 具有病因不明和破裂后的高死亡率的特点,是目前对公众健康的严重威胁之一,因此明确其发病机制,发现新的高效治疗方法仍是临床研究的首要目标。在 AAA 的诊断、治疗及预防领域均亟需基础研究的深入分析,从而全面改善 AAA 的综合诊治效果;在诊断方面,目前尚缺乏判断 AAA 破裂风险的标志物;在治疗方面,AAA 治疗以手术或介入治疗为主,缺乏有效药物;在预防方面,由于 AAA 的发病及进展机制尚未完全清楚,因此难以有效预防 AAA 发生。故探讨 AAA 的分子机制对其临

床诊治工作具有重要价值。已有研究发现 VSMCs 表型转换和细胞焦亡与 AAA 的发生发展密切相关,同时这两个调控过程均涉及到炎症反应和氧化应激^[46-49],因此未来我们会将研究重点放在筛选与炎症反应和氧化应激相关的基因、蛋白和信号通路上,为 AAA 的诊治提供新思路。目前的研究中 PI3K/Akt 信号通路、Smad/TGF- β 信号通路、NF- κ B 信号通路都被证实与这两种调控相关,尽管近年来动物模型和临床研究的越来越多的证据表明这两个过程可以参与调控 AAA 的发生发展,但是对于二者之间的联合调控作用仍知之甚少,因此从分子层面上明确 AAA 的发病机制,为 AAA 提供更加精准的治疗是研究的首要任务。同时由于 AAA 的特殊性,很难在人体中开展试验研究,因此缺乏相关的临床试验数据,未来在符合伦理的前提下,将开展更多针对于临床患者的研究,将新的标志物应用于 AAA 病情的评价,为后续筛选新药治疗提供思路。

参考文献:

- [1] GOLLEDGE J. Abdominal aortic aneurysm: update on pathogenesis and medical treatments [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4): 225-242.
- [2] LIU H, TIAN K, XIA C, et al. Kunming mouse strain is less susceptible to elastase-induced abdominal aortic aneurysms [J]. *Anim Model Exp Med*, 2022, 5(1): 72-80.
- [3] GALLITTO E, SOBOCINSKI J, MASCOLI C, et al. Fenestrated and branched thoraco-abdominal endografting after previous open abdominal aortic repair [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2020, 60(6): 843-852.
- [4] LAI C H, CHANG C W, LEE F T, et al. Targeting vascular smooth muscle cell dysfunction with xanthine derivative KMUP-3 inhibits abdominal aortic aneurysm in mice [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 297: 16-24.
- [5] QIAN G, ADEYANJU O, OLAJUYIN A, et al. Abdominal aortic aneurysm formation with a focus on vascular smooth muscle cells [J]. *Life*, 2022, 12(2): 191.
- [6] NEWTON K, DIXIT V M, KAYAGAKI N. Dying cells fan the flames of inflammation [J]. *Science*, 2021, 374(6571): 1076-1080.
- [7] YU P, ZHANG X, LIU N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 128.
- [8] FU H, SHEN Q R, ZHAO Y, et al. Activating α 7nAChR ameliorates abdominal aortic aneurysm through inhibiting pyroptosis mediated by NLRP3 inflammasome [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(10): 2585-2595.
- [9] CAO G, XUAN X, HU J, et al. How vascular smooth muscle cell phenotype switching contributes to vascular disease [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 180.
- [10] OH S, SON M, PARK C H, et al. Pyrogallol-phloroglucinol-6, 6-bieckolon attenuates vascular smooth muscle cell proliferation and phenotype switching in hyperlipidemia through modulation of chemokine receptor 5 [J]. *Mar Drugs*, 2020, 18(8): 393.
- [11] TIERNEY J W, EVANS B C, CHEUNG-FLYNN J, et al. Therapeutic MK2 inhibition blocks pathological vascular smooth muscle cell phenotype switch [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(19): e142339.
- [12] HE X, LIAN Z, YANG Y, et al. Long non-coding RNA PEBP1P2 suppresses proliferative VSMCs phenotypic switching and proliferation in atherosclerosis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 22: 84-98.
- [13] HE X, DENG J, YU X J, et al. Activation of M3AChR (type 3 muscarinic acetylcholine receptor) and Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) signaling by choline alleviates vascular smooth muscle cell phenotypic switching and vascular remodeling [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(11): 2649-2664.
- [14] LIANG M, CAI Z, JIANG Y, et al. SENP2 promotes VSMC phenotypic switching *via* myocardin de-SUMOylation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12637.
- [15] WANG Y, DONG C Q, PENG G Y, et al. MicroRNA-134-5p regulates media degeneration through inhibiting VSMC phenotypic switch and migration in thoracic aortic dissection [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 16: 284-294.
- [16] FARINA F M, HALL I F, SERIO S, et al. MiR-128-3p is a novel regulator of vascular smooth muscle cell phenotypic switch and vascular diseases [J]. *Circ Res*, 2020, 126(12): e120-e135.
- [17] ZHANG M, LI F, WANG X, et al. MiR-145 alleviates Hcy-induced VSMC proliferation, migration, and phenotypic switch through repression of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Histochem Cell Biol*, 2020, 153(5): 357-366.
- [18] CAO Y, CAO Z, WANG W, et al. MicroRNA-199a-5p regulates FOXC2 to control human vascular smooth muscle cell phenotypic switch [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(3): 627.
- [19] WANG W, WANG Y, PIAO H, et al. Bioinformatics analysis reveals microRNA-193a-3p regulates ACTG2 to control phenotype switch in human vascular smooth muscle cells [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 572707.
- [20] ZENG Z, XIA L, FAN S, et al. Circular RNA CircMAP3K5 acts as a microRNA-22-3p sponge to promote resolution of intimal hyperplasia *via* TET2-mediated smooth muscle cell differentiation [J]. *Circulation*, 2021, 143(4): 354-371.
- [21] RONG Z H, CHANG N B, YAO Q P, et al. Suppression of circDcbl1 alleviates intimal hyperplasia in rat carotid artery by targeting miR-145-3p/neuropilin-1 [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 999-1008.
- [22] HALL I F, CLIMENT M, QUINTAVALLE M, et al. Circ_Lrp6, a circular RNA enriched in vascular smooth muscle cells, acts as a sponge regulating miRNA-145 function [J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): 498-510.
- [23] WANG Z, LIU B, ZHU J, et al. Nicotine-mediated autophagy of

- vascular smooth muscle cell accelerates atherosclerosis *via* nAChRs/ROS/NF- κ B signaling pathway [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 284: 1–10.
- [24] HU C, HUANG W, XIONG N, et al. SP1-mediated transcriptional activation of PTTG1 regulates the migration and phenotypic switching of aortic vascular smooth muscle cells in aortic dissection through MAPK signaling [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 711: 109007.
- [25] BRANGSCH J, REIMANN C, KAUFMANN J O, et al. Concurrent molecular magnetic resonance imaging of inflammatory activity and extracellular matrix degradation for the prediction of aneurysm rupture [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(3): e008707.
- [26] QUINTANA R A, TAYLOR W R. Cellular mechanisms of aortic aneurysm formation [J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): 607–618.
- [27] MALECKI C, HAMBLY B D, JEREMY R W, et al. The role of inflammation and myeloperoxidase-related oxidative stress in the pathogenesis of genetically triggered thoracic aortic aneurysms [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7678.
- [28] ZHOU Z, ZHOU H, ZOU X, et al. RUNX3 is up-regulated in abdominal aortic aneurysm and regulates the function of vascular smooth muscle cells by regulating TGF- β 1 [J]. *J Mol Histol*, 2022, 53(1): 1–11.
- [29] JIANG B, WANG M, LI X, et al. Hexarelin attenuates abdominal aortic aneurysm formation by inhibiting SMC phenotype switch and inflammasome activation [J]. *Microvasc Res*, 2022, 140: 104280.
- [30] 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.
- [31] SHI X, MA W, PAN Y, et al. MiR-126-5p promotes contractile switching of aortic smooth muscle cells by targeting VEPHI and alleviates Ang II-induced abdominal aortic aneurysm in mice [J]. *Lab Invest*, 2020, 100(12): 1564–1574.
- [32] SI X, CHEN Q, ZHANG J, et al. MicroRNA-23b prevents aortic aneurysm formation by inhibiting smooth muscle cell phenotypic switching *via* FoxO4 suppression [J]. *Life Sci*, 2022, 288: 119092.
- [33] WANG X, LI H, LI W, et al. The role of Caspase-1/GSDMD-mediated pyroptosis in Taxol-induced cell death and a Taxol-resistant phenotype in nasopharyngeal carcinoma regulated by autophagy [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2020, 36(5): 437–457.
- [34] FRANK D, VINCE J E. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1): 99–114.
- [35] WRIGHT S S, VASUDEVAN S O, RATHINAM V A. Mechanisms and consequences of noncanonical inflammasome-mediated pyroptosis [J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4): 167245.
- [36] WANG M, JIANG S, ZHANG Y, et al. The multifaceted roles of pyroptotic cell death pathways in cancer [J]. *Cancers*, 2019, 11(9): 1313.
- [37] DAI Z, LIU W C, CHEN X Y, et al. Gasdermin D-mediated pyroptosis: mechanisms, diseases, and inhibitors [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1178662.
- [38] WEI S, FENG M, ZHANG S. Molecular characteristics of cell pyroptosis and its inhibitors: a review of activation, regulation, and inhibitors [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 16115.
- [39] LI Z, GUO J, BI L. Role of the NLRP3 inflammasome in autoimmune diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110542.
- [40] ZENG C, WANG R, TAN H. Role of pyroptosis in cardiovascular diseases and its therapeutic implications [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(7): 1345–1357.
- [41] KESAVARDHANA S, MALIREDDI R K S, KANNEGANTI T D. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 567–595.
- [42] ZENG Z, LI G, WU S, et al. Role of pyroptosis in cardiovascular disease [J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(2): e12563.
- [43] LIAO F, WANG L, WU Z, et al. Disulfiram protects against abdominal aortic aneurysm by ameliorating vascular smooth muscle cells pyroptosis [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37(6): 1–14.
- [44] WORTMANN M, SKORUBSKAYA E, PETERS A S, et al. Necrotic cell debris induces a NF- κ B-driven inflammasome response in vascular smooth muscle cells derived from abdominal aortic aneurysms (AAA-SMC) [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 511(2): 343–349.
- [45] USUI F, SHIRASUNA K, KIMURA H, et al. Inflammasome activation by mitochondrial oxidative stress in macrophages leads to the development of angiotensin II-induced aortic aneurysm [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(1): 127–136.
- [46] GAO J, CHEN Y, WANG H, et al. Gasdermin D deficiency in vascular smooth muscle cells ameliorates abdominal aortic aneurysm through reducing putrescine synthesis [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(5): e2204038.
- [47] BURGER F, BAPTISTA D, ROTH A, et al. NLRP3 inflammasome activation controls vascular smooth muscle cells phenotypic switch in atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 340.
- [48] BAI Y, ZHANG L, ZHENG B, et al. circACTA2 inhibits NLRP3 inflammasome-mediated inflammation *via* interacting with NF- κ B in vascular smooth muscle cells [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(8): 229.
- [49] YANG X, WANG C, ZHU G, et al. METTL14/YTHDF1 axis-modified UCHL5 aggravates atherosclerosis by activating the NLRP3 inflammasome [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 427(2): 113587.
- [50] LIU P, WANG Y, TIAN K, et al. Artesunate inhibits macrophage-like phenotype switching of vascular smooth muscle cells and attenuates vascular inflammatory injury in atherosclerosis *via* NLRP3 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 172: 116255.