

• 综 述 •

成纤维细胞在胸主动脉瘤及夹层中作用机制的研究进展*

胡乃星¹,段艳宇^{2△}

(1. 赣南医科大学基础医学院,江西 赣州 341000;2. 赣南医科大学第一附属医院罕见病中心,江西 赣州 341000)

[摘 要] 胸主动脉瘤及夹层是一类与高发病率和高死亡率有关的心血管系统疾病。截至目前胸主动脉瘤发病机制尚无定论。通常主动脉壁分为 3 层,其中外膜主要由成纤维细胞组成。外膜成纤维细胞对细胞外基质的影响及成纤维细胞的活化等作用均参与胸主动脉瘤及夹层的发生发展。因此,该文探讨了成纤维细胞相关作用对主动脉瘤及夹层产生的影响,进一步阐明成纤维细胞对于胸主动脉瘤及夹层发病机制的价值。

[关键词] 成纤维细胞; 胸主动脉瘤; 胸主动脉夹层; 细胞外基质; 作用机制; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.01.037 中图法分类号:R543.1⁺⁶

文章编号:1009-5519(2025)01-0172-04 文献标识码:A

Research progress on the mechanism of fibroblast in thoracic aortic aneurysms and dissection*

HU Naixing¹,DUAN Yanyu^{2△}

(1. School of Basic Medicine, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000, China;

2. The Center of Rare Disease, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000, China)

[Abstract] Thoracic aortic aneurysm and dissection are a class of cardiovascular system disease associated with high morbidity and mortality. Up to now, its pathogenesis is still inconclusive. Generally, the aortic wall is divided into three layers, of which the adventitia is mainly composed of fibroblasts. The effect of adventitial fibroblasts on extracellular matrix and the activation of fibroblasts are involved in the occurrence and development of thoracic aortic aneurysms and dissections. Therefore, this article explored the effects of fibroblast-related functions on aortic aneurysms and dissections, and further clarify the value of fibroblasts in the pathogenesis of thoracic aortic aneurysms and dissections.

[Key words] Fibroblasts; Thoracic aortic aneurysm; Thoracic aortic dissection; Extracellular matrix; Mechanism of action; Review

胸主动脉瘤及夹层(TAAD)及其相关并发症是一类常常危及生命的疾病,死亡率很高。据主动脉瘤纲要简介中显示,TAAD 的患病率为 0.16%~0.34%,发病率为每年 7.6/10 万人^[1]。在西方国家,TAAD 占有所有死亡人数的 1%~2%^[2]。但由于大部分 TAAD 起病隐匿,绝大多数患者患病初期通常没有任何症状,直到其因动脉瘤破裂或夹层突然出现严重的背部或胸部疼痛时才去就医。因此对 TAAD 高危患者的早期发现及治疗迫在眉睫。

随着近些年来对 TAAD 研究的进一步深入,研究人员发现了许多与 TAAD 相关的危险因素。包括年龄、吸烟、高血压、高脂血症、男性、冠心病和外周动

脉相关疾病等^[3-5]。这些因素的改变导致主动脉壁的不利重塑和永久性局部扩张,最终产生主动脉破裂发展为危及生命的后果^[6]。但主动脉破裂不仅仅与主动脉直径扩张有关,也涉及主动脉壁 3 层结构的特征性变化。主动脉的组织层各有其特征成分,其中内膜形成主动脉的管腔界面,主要由位于基底膜上的内皮细胞组成;中膜含有纤维结构蛋白和弹性蛋白,排列在螺旋状薄片,散布着胶原蛋白、平滑肌细胞和一些成纤维细胞,其中的血管平滑肌细胞是中膜中发挥着主要作用的细胞类型;而外膜由松散的结缔组织、胶原蛋白等组成,是成纤维细胞的主要储存库。虽然中膜的血管平滑肌细胞一直被认为是影响 TAAD 的

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82260332)。
△ 通信作者, E-mail: hugrainbow@dingtalk.com。

关键结构,但随着血管重构在 TAAD 的发生发展中越来越被重视,以血管重构“前哨细胞”著称的成纤维细胞,也深入影响包含 TAAD 等心血管疾病的病程发生、发展及预后^[7-8]。因此,阐明成纤维细胞的发病机制对于更好地了解 TAAD 的发生和发展,以及制定更好的治疗策略至关重要。

1 主动脉夹层(AD)的分型

根据 2022 年美国心脏协会和美国心脏病学会临床实践指南联合委员会的报告明确划分 AD 常用的 2 种解剖分类系统,即 DeBakey 系统和 Stanford 系统^[9]。DeBakey 系统依据主动脉内膜撕裂的起源和解剖程度分为 I、II 和 III 型。其中 I 型夹层撕裂起源于升主动脉,并向远端传播,影响范围包含主动脉弓及降主动脉;II 型夹层撕裂则仅限于升主动脉;III 型夹层撕裂起源于降主动脉,并根据病变范围是否发展至膈肌以下分为 DeBakey-III-A 型(局限于膈肌以上)和 DeBakey-III-B 型(发展至膈肌以下)。另一方面,Stanford 系统无论起源部位,根据是否涉及升主动脉将解剖分为 A、B 两型。A 型为所有累及升主动脉的夹层;B 型是所有不累及升主动脉的夹层(包括累及主动脉弓但保留升主动脉的夹层)。同时,2020 年血管外科学会和胸外科医师学会报告中依据夹层症状出现的时间分为超急性(<24 h)、急性(1~14 d)、亚急性(15~90 d)及慢性(>90 d)^[10]。

除此之外,根据主动脉以外的器官系统是否异常将 TAAD 分为综合征型 TAAD(异常)和非综合征型 TAAD(无异常)。目前已知有超过 15 种不同的已知遗传病可以部分表现在综合征型 TAAD 中,常见的有马凡综合征(MFS)、Ehlers-Danlos 综合征等。非综合征型 TAAD 的遗传模式通常是常染色体显性遗传,其更早地受到夹层的影响。非综合征型 TAAD 也进一步分为家族性和散发性 TAAD,家族性 TAAD 通常出现在年龄较小和动脉瘤生长速度较快的情况下,与散发性 TAAD 相比致命性增加^[11]。

总而言之,无论是根据解剖分类、症状出现时间分类还是根据主动脉以外的器官系统是否异常分类,本质上都是通过判断正确治疗时机并做出正确的干预措施以改善患者的预后。

2 成纤维细胞影响 TAAD 的作用机制

2.1 维持主动脉血管壁结构 成纤维细胞起源于胚胎阶段的间充质细胞,在主动脉外膜中含量丰富,可合成包括 I、III 型胶原蛋白,弹性蛋白及纤维连接蛋白在内的细胞外基质(ECM),连续分泌的 ECM 对维持主动脉壁的结构和完整性至关重要,可以提供力量并防止主动脉壁过度拉伸^[12]。其中,I 型胶原蛋白的

结构更加稳定和坚固,有助于承受压力负荷,维持血管壁的正常结构^[13]。同时,较大的外膜胶原纤维在双轴应变下的方向比较多样化,而较小的中膜纤维则在拉伸时保持环形排列^[14]。在纵向上,动脉外膜比中膜更坚硬,而中膜则承担了轴向的负荷。因此,在生理状态下外膜重塑其胶原结构,以保护主动脉搏管壁在高压下依然维持主动脉壁的正常结构和完整性。

2.2 调节 ECM 的合成和降解 前文提到了成纤维细胞合成的胶原纤维等 ECM 维持主动脉血管壁的结构,但 ECM 代谢失调也会导致 TAAD 进一步发生发展。正常情况下,成纤维细胞通常处于静止、未分化的状态。但当出现损伤和应激源时,成纤维细胞则立刻活化,表现出明显的增殖,改变 ECM 的产生。成纤维细胞可以通过调节各种转录因子和细胞信号通路的活动来控制 ECM 合成和降解。例如,转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子等细胞因子可以刺激成纤维细胞合成胶原和基质黏附分子,胶原和黏附分子发挥负调节作用参与炎症过程,从而促进 ECM 的降解^[15]。

另一方面,成纤维细胞也可以通过调节基质金属蛋白酶(MMPs)和组织抑制蛋白酶(TIMPs)的合成和分泌来控制 ECM 的降解^[16]。有证据显示,在主动脉瘤和升主动脉夹层中均能检测到 MMPs,因为 MMPs 能够裂解主动脉 ECM 的关键成分弹性蛋白和胶原蛋白。正如 MMP-1 是一种参与胶原纤维蛋白水解的酶,其基因表达增加是主动脉瘤发生的标志物;MMP-2 则由成纤维细胞和平滑肌细胞合成,其结构的变化导致血管病理变化和小动脉瘤的形成;由上皮组织细胞和成纤维细胞产生的 MMP-3 表达增加可以启动和促进炎症细胞的浸润和释放,有助于 TAAD 的发生^[12]。除此之外,MMP-12 可以降解弹性蛋白,并在巨噬细胞迁移中起关键作用^[17]。而 TIMPs 可以抑制 MMPs 的作用,从而保护 ECM 的完整性。

2.3 响应机械力 为了维持机械稳态,达到维持组织的完整性和功能的目的,一些特定细胞维持着 ECM 的特定构型,这些细胞能够检测其所处的机械环境,并通过降解和产生 ECM 蛋白做出相应的反应^[18-20]。由于弹性蛋白和胶原蛋白均是高压下的承载蛋白,所以胶原蛋白和弹性蛋白对主动脉的机械性能也至关重要。其中弹性蛋白提供弹性,胶原蛋白对主动脉壁有拉伸作用,因此二者之间比例基本上决定了血管壁的机械性能^[21]。正如文章报道,COL3A1 或 COL5A1 的杂合突变是决定胶原基质减弱和动脉瘤易感性的因素^[22-23];原纤维蛋白-1(FBN1)突变是 MFS 的致病因素,而 MFS 是一种结缔组织形态紊

乱,其后果之一就是弹性蛋白纤维碎裂,因此猜测这可能是 MFS 相关主动脉瘤的原因^[24]。

事实上,一些对这些细胞的体外研究已经证明,弹性蛋白和胶原蛋白能够感知机械环境的变化并做出相应的反应,以便重新组织 ECM。例如,HOLZAPFEL 等^[25]发现在健康的主动脉中,中膜的平滑肌细胞和外膜的成纤维细胞就发挥着感应机械作用。与之相应的,DALBOSCO 等^[26]认为主动脉瘤的形成会扰乱主动脉组织的微观力学状态,早期 TAAD 中的成纤维细胞可能会经历紊乱的机械状态,但身为机械感应细胞的成纤维细胞会相应触发生长和重塑反应,这种生长和重塑反应导致形成厚厚的新外膜,这意味着成纤维细胞仍在积极重塑 ECM,目的是将其机械状态恢复体内平衡。

2.4 参与动脉重塑 胸主动脉扩张通常伴随着主动脉中膜平滑肌细胞凋亡和其特性改变,这其中可能是成纤维细胞起着作用^[27]。有实验证明,随着动脉瘤的进展和主动脉壁内平滑肌细胞水平的下降,主动脉外膜的成纤维细胞则成为主要的细胞类型,并参与主动脉血管的重塑过程。

除了细胞数量的改变外,在血管重塑过程中,I 型胶原蛋白水平降低,Ⅲ型胶原水平则升高。同时 ZOU 等^[28]也提出内源性成纤维细胞可能会发生表型的转变,表现出肌成纤维细胞的特性,而肌成纤维细胞在外膜中的积累会产生胶原蛋白、纤连蛋白、肌腱素和弹性蛋白,这有助于血管张力和血管结构的变化及血管重塑。不仅如此,被描述为活化的成纤维细胞的肌成纤维细胞也具有血管平滑肌细胞相似的特征,而血管平滑肌在暴露于病理生理刺激时,血管平滑肌的增殖和迁移是血管重塑的核心过程,并受生长因子和信号转导的影响^[29-30]。

2.5 参与动脉壁的修复和改建 成纤维细胞是参与修复和纤维化中不可或缺的一环,正常和病理修复的核心均为成纤维细胞。成纤维细胞被激活以产生富含纤维胶原蛋白的 ECM,并将其重塑为机械稳定的瘢痕组织,瘢痕组织无法完全恢复失去的器官功能而是作为生物强力胶迅速修复损伤^[31]。例如,成纤维细胞生长因子 18(FGF18)是 FGF 家族的一员,主要在肺、胰腺、胃肠道和血管壁中表达^[32]。有研究表明,FGF18 促进主动脉壁中弹性纤维成分蛋白的表达^[33]。FGF18 可以促进弹性纤维成分蛋白在主动脉壁中的表达,对主动脉瘤起修复的作用^[34]。事实上,活化的成纤维细胞在发生表型转换成为肌成纤维细胞后,仍然具有分泌含有肌动蛋白微丝束和相关收缩蛋白的特征;经过充分研究,它们被证明在血管愈合

和组织纤维化等过程中的正常组织修复中发挥了重要作用。例如,容易发生主动脉破裂的血管性 Ehlers-Danlos 综合征以缺乏Ⅲ型胶原蛋白而闻名。

2.6 调节细胞增殖和凋亡 成纤维细胞也是一类功能活动旺盛的细胞类型,其具有较强的增殖作用。通过合成和分泌胶原蛋白、弹性蛋白和基质黏附分子等蛋白质参与包括细胞增殖在内的多种生物学过程。在正常的生理条件下,静态的成纤维细胞在产生 ECM 的过程中可以在组织损伤的修复和再生过程中被可逆地激活。在再生过程中,这些被激活的成纤维细胞会转化为肌成纤维细胞并堆积在修复部位以进行伤口愈合。在这些情况下,激活的成纤维细胞会分泌 TGF- β 并表达 α -平滑肌肌动蛋白,以获得收缩表型,从而有效地闭合伤口^[35]。同时在动脉发生损伤后,成纤维细胞为了维持相邻上皮细胞的稳定,其作用方式类似于生长因子的间接旁分泌方式,或者是通过直接的间质-上皮细胞相互作用,促进相邻组织中的成纤维细胞从原本的 G₀ 期进入到增殖期。

在 TAAD 中,组织降解之前还会出现坏死性和细胞凋亡,这其中成纤维细胞的凋亡状态起着关键作用。大多数成纤维细胞在完成组织修复后会发生细胞凋亡。研究表明,活化的成纤维细胞对生长因子受体介导的通路“上瘾”,这些通路使它们能够在组织修复期间存活,但在“戒断”时促进细胞凋亡^[36]。比如促生长因子在动脉伤口愈合的早期由血小板和巨噬细胞释放,动脉伤口愈合过程中这些生长因子的消耗可能会诱导成纤维细胞凋亡。之后促凋亡细胞因子可能通过直接激活细胞死亡信号通路或抑制促生长通路来选择性诱导成纤维细胞凋亡,这些通路调节成纤维细胞凋亡的内在或外在通路的激活。

3 小结与展望

目前,TAAD 的治疗绝大多数仍局限于手术。因此为了更好地减缓 TAAD 的进展并防止破裂,应更加重视 TAAD 进展的机制研究。作为血管壁中最复杂的隔室,血管外膜可以整合血管壁功能的关键调节器。外膜含有多种具有有效免疫调节功能的细胞,其中成纤维细胞是外膜最丰富的细胞成分,已被证明是血管壁功能的关键调节因子。在面对细胞内外微环境改变时成纤维细胞通过 ECM 调节自身及分泌生长因子和胶原纤维等影响 TAAD 的发生发展,这其中涉及成纤维细胞不同的作用机制。值得注意的是,随着对成纤维细胞功能在 TAAD 发生发展中重要性的认识,成纤维细胞可能成为未来 TAAD 诊断、预测和治疗的有希望的靶点。因此,成纤维细胞对 TAAD 发展的不同作用可能是有希望解决 TAAD 方案的基础。

参考文献

- [1] QUINTANA R A, TAYLOR W R. Introduction to the compendium on aortic aneurysms[J]. *Circ Res*, 2019, 124(4):470-471.
- [2] RENARD M, FRANCIS C, GHOSH R, et al. Clinical validity of genes for heritable thoracic aortic aneurysm and dissection[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(6):605-615.
- [3] LIU B, GRANVILLE D J, GOLLEDGE J, et al. Pathogenic mechanisms and the potential of drug therapies for aortic aneurysm[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(3):H652-H670.
- [4] GAO J N, CAO H H, HU G F, et al. The mechanism and therapy of aortic aneurysms[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):55.
- [5] SHEN Y H, LEMAIRE S A. Molecular pathogenesis of genetic and sporadic aortic aneurysms and dissections[J]. *Curr Probl Surg*, 2017, 54(3):95-155.
- [6] CHO M J, LEE M R, PARK J G. Aortic aneurysms: current pathogenesis and therapeutic targets [J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(12):2519-2530.
- [7] TINAJERO M G, GOTLIEB A I. Recent developments in vascular adventitial pathobiology: the dynamic adventitia as a complex regulator of vascular disease [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(3):520-534.
- [8] 郑芬, 朱国庆. 血管外膜成纤维细胞在血管重构中的作用 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2023, 43(11):1583-1588, 1595.
- [9] ISSELBACHER E M, PREVENTZA O, HAM-ILTON BLACK J, 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.
- [10] LOMBARDI J V, HUGHES G C, APPOO J J, et al. Society for vascular surgery (SVS) and society of thoracic surgeons(STS) reporting standards for type B aortic dissections[J]. *J Vasc Surg*, 2020, 71(3):723-747.
- [11] ROHDE S, ZAFAR M A, ZIGANSHIN B A, et al. Thoracic aortic aneurysm gene dictionary[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2021, 29(7):682-696.
- [12] DOMAGAŁA D, DATA K, SZYLLER H, et al. Cellular, molecular and clinical aspects of aortic aneurysm-vascular physiology and pathophysiology[J]. *Cells*, 2024, 13(3):274.
- [13] STENMARK K R, YEAGER M E, EL KASMI K C, et al. The adventitia: essential regulator of vascular wall structure and function[J]. *Annu Rev Physiol*, 2013, 75:23-47.
- [14] SOKOLIS D P. Layer-Specific tensile strength of the human aorta: segmental variations [J]. *J Biomech Eng*, 2023, 145(6):064502.
- [15] WORTMANN M, PETERS A S, ERHART P, et al. Inflammasomes in the pathophysiology of aortic disease [J]. *Cells*, 2021, 10(9):2433.
- [16] ALEXANDER K C, ANDERSON C W, AGALA C B, et al. Paradoxical changes: EMMPRIN tissue and plasma levels in marfan Syndrome-Related thoracic aortic aneurysms[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(6):1548.
- [17] BARARU BOJAN BARARU I, PLEȘOIANU C E, BADULESCU O V, et al. Molecular and cellular mechanisms involved in aortic wall aneurysm development[J]. *Diagnostics(Basel)*, 2023, 13(2):253.
- [18] PESCE M, DUDA G N, FORTE G, et al. Cardiac fibroblasts and mechanosensation in heart development, health and disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(5):309-324.
- [19] HUMPHREY J D, DUFRESNE E R, SCHWARTZ M A. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(12):802-812.
- [20] EICHINGER J F, HAEUSEL L J, PAUK-NER D, et al. Mechanical homeostasis in tissue equivalents: a review [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2021, 20(3):833-850.
- [21] XIE X, YUAN Y, HUANG Y, et al. Effects of COL1A1 and SYTL2 on inflammatory cell infiltration and poor extracellular matrix remodeling of the vascular wall in thoracic aortic aneurysm [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(9):1105-1114.
- [22] DOHERTY E L, AW W Y, WARREN E C, et al. Patient-derived extracellular matrix demonstrates role of COL3A1 in blood vessel mechanics [J]. *Acta Biomater*, 2023, 166:346-359.
- [23] ERRICHELLO E, MALARA A, GRIMOD G, et al. Low penetrance COL5A1 variants in a young patient with intracranial aneurysm and very mild signs of Ehlers-Danlos syndrome[J]. *Eur J Med Genet*, 2021, 64(1):104099.
- [24] DELEEuw V, CARLSON E, RENARD M, et al. Unraveling the role of TGFbeta signaling in thoracic aortic aneurysm and dissection using Fbn1 mutant mouse models [J]. *Matrix Biol*, 2023, 123:17-33.
- [25] HOLZAPFEL G A, OGDEN R W. Biomechanical relevance of the microstructure in artery walls with a focus on passive and active components [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(3):H540-H549.
- [26] DALBOSCO M, CARNIEL T A, FANCELLO E A, et al. Multiscale simulations suggest a protective role of neo-adventitia in abdominal aortic aneurysms [J]. *Acta Biomater*, 2022, 146:248-258.
- [27] ZHOU M, ZHU Y X, ZHOU Z Y, et al. Fibroblast-Secreted phosphoprotein 1 mediates extracellular matrix deposition and inhibits smooth muscle cell(下转第 180 页)

JMIR mHealth and uHealth,2020,8(6):e18781.

[26] REDONDO S,DE DIOS A,GOMIS-PASTOR M,et al. Feasibility of a new model of care for allogeneic stem cell transplantation recipients facilitated by eHealth:the MY-Medula pilot study[J]. Transplant Cell Ther, 2023, 29 (6):385. e1-385. e8.

[27] COOK S,VETTESE E,TOMLINSON G A,et al. Feasibility of a randomized controlled trial of symptom screening and feedback to healthcare providers compared with standard of care using the SPARK platform[J]. Support Care Cancer,2020,28(6):2729-2734.

[28] CHOPRA M,NAIK R R,NAIK R,et al. Randomized controlled trial of Isha kriya versus observation to improve quality of life in hematopoietic cell transplantation recipients[J]. Transplant Cell Ther,2023,29(8):530. e1-530. e5.

[29] LEE K,SHAMUNEE J,LINDENFELD L,et al. Feasibility of implementing a supervised telehealth exercise intervention in frail survivors of hematopoietic cell transplantation: a pilot randomized trial [J]. BMC Cancer, 2023,23(1):390.

[30] KU M,GATES P,RENEHAN S. Feasibility of an online cognitive rehabilitation programme in patients with a haematological malignancy undergoing autologous stem cell transplantation[J]. Intern Med J,2021,51(10):1665-1672.

[31] 钟娜,赵敏. 计算机化认知测试 CogState 量表及其适用性[J]. 心理学通讯,2019,2(1):67-70.

[32] KHEMANI K. Experiences and decision making in hematopoietic stem cell transplant in sickle cell disease:patients' and caregivers' perspectives[J]. Biol Blood Marrow Transplant , 2018,24(5):1041-1048.

[33] KIM S W,LANGER S,AHERN M,et al. Hematopoietic cell transplantation patient-caregiver dyad perspectives on participation in a digital storytelling intervention:a qualitative approach[J]. Transplant Cell Ther, 2023, 29 (8): 520. e1-520. e7.

[34] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于印发中国防治慢性病中长期规划(2017—2025 年)的通知[EB/OL]. 2017-02-14. [2024-01-17]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2017-02/14/content_5167886.htm#.

[35] SANNES T S,RANBY K W,YUSUFOV M,et al. More often than not, we're in sync:patient and caregiver well-being over time in stem cell transplantation[J]. Health Qual Life Outcomes,2022,20(1):6.

[36] BANERJEE R,LOREN A W. Driving distances and loss to follow-up after hematopoietic cell transplantation[J]. EJHaem,2021,2(2):272-275.

[37] 李君,马盼盼,杨敦干. 我国远程医疗领域中的法律问题及对策[J]. 中国医院管理,2020,40(6):92-93.

(收稿日期:2024-07-02 修回日期:2024-12-03)

(上接第 175 页)

contractility in marfan syndrome aortic aneurysm[J]. J Cardiovasc Transl Res,2022,15(5):959-970.

[28] ZOU F,LI Y,ZHANG S,et al. DP1(prostaglandin D(2) receptor 1)activation protects against vascular remodeling and vascular smooth muscle cell transition to myofibroblasts in angiotensin II -Induced hypertension in mice[J]. Hypertension,2022,79(6):1203-1215.

[29] LIN P K,DAVIS G E. Extracellular matrix remodeling in vascular disease: defining its regulators and pathological influence[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2023, 43 (9):1599-1616.

[30] FU Y,ZHOU Y,WANG K,et al. Extracellular matrix interactome in modulating vascular homeostasis and remodeling[J]. Circ Res,2024,134(7):931-949.

[31] SCHUSTER R,ROCKEL J S,KAPOOR M,et al. The inflammatory speech of fibroblasts [J]. Immunol Rev, 2021,302(1):126-146.

[32] LE PAGE A,KHALIL A,VERMETTE P,et al. The role of elastin-derived peptides in human physiology and diseases[J]. Matrix Biol,2019,84:81-96.

[33] XIE Y L,ZINKLE A,CHEN L,et al. Fibroblast growth factor signalling in osteoarthritis and cartilage repair[J]. Nat Rev Rheumatol,2020,16(10):547-564.

[34] GUO Y,WEI R,HE Y,et al. The synergistic mechanism of fibroblast growth factor 18 and integrin beta1 in rat abdominal aortic aneurysm repair [J]. BMC Cardiovasc Disord,2022,22(1):415.

[35] WU F L,YANG J,LIU J J,et al. Signaling pathways in cancer-associated fibroblasts and targeted therapy for cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6 (1): 218.

[36] HINZ B,LAGARES D. Evasion of apoptosis by myofibroblasts:a hallmark of fibrotic diseases [J]. Nat Rev Rheumatol,2020,16(1):11-31.

(收稿日期:2024-04-20 修回日期:2024-09-29)