



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.12.013  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.12.013  
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(12):1509-1514.

· 文献综述 ·

## 炎症反应参与主动脉夹层临床转归的研究进展

朱泓樵, 李逸明, 周建, 景在平

(海军军医大学长海医院 血管外科, 上海 200433)

### 摘要

主动脉夹层(AD)又称主动脉夹层动脉瘤,其起病凶险、病死率高。近年来,涉及到AD疾病进程中炎症指标变化的研究提示炎症与AD临床转归的关系密切,意义重大。笔者收集近年来AD炎症研究文献,从AD炎症反应时程变化特点、炎症反应相关标记物与AD临床转归关系的研究进展,以及炎症反应与主动脉管壁重塑关系的研究进展加以综述,以期临床炎症干预提供依据。

### 关键词

动脉瘤, 夹层; 主动脉; 炎症; 综述  
中图分类号: R654.3

## Recent advances in relationship between inflammatory reactions and clinical outcomes of aortic dissection

ZHU Hongqiao, LI Yiming, ZHOU Jian, JING Zaiping

(Department of Vascular Surgery, Changhai Hospital, Navy Medical University, Shanghai 200433 China)

### Abstract

Aortic dissection (AD), also known as aortic dissecting aneurysm, is characterized by sudden and severe onset and high mortality. In recent years, studies involving changes in inflammatory variables throughout the longitudinal course of AD have suggested that inflammation is closely related to the clinical outcomes of AD, and therefore has a great significance. Here, the authors address the research progress about the association of the characteristics of the time-course of inflammatory response in AD and inflammatory response markers with the clinical outcomes of AD, as well as the connection of inflammatory responses to the aortic wall remodeling after a review of the current literature concerning the relationship between AD and inflammation, so as to provide a basis for implementing inflammation intervention strategies in clinical practice.

### Key words

Aneurysm, Dissecting; Aorta; Inflammation; Review  
CLC number: R654.3

主动脉夹层(aortic dissection, AD)是一种急性主动脉疾病,其发病时主动脉内膜破裂,血

流通过破口冲击血管管壁,引发“血肿”样病变,导致血管破裂、休克等一系列严重并发症<sup>[1]</sup>。根据AD发生的部位和范围,分为Stanford A型AD与Stanford B型AD。以Stanford B型AD为例,其年发病率约为3/10万例,20%患者未入院即死亡,30%患者在围手术期死亡;而Stanford A型AD的发病率和病死率更高<sup>[2-4]</sup>。随着相关研究的不断深入,人们逐渐认识到炎症反应在主动脉夹层临床转

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(91739110)。

**收稿日期:** 2020-05-22; **修订日期:** 2020-11-12。

**作者简介:** 朱泓樵,海军军医大学长海医院住院医师,主要从事主动脉夹层/动脉瘤腔内治疗策略及预后方面的研究。

**通信作者:** 景在平, Email: xueguanky@163.com

归中的重要作用。本文收集近年来AD炎症研究文献,从炎症反应时程变化特点、AD相关炎症标记物,以及炎症反应在AD中作用的研究进展加以综述,以期临床炎症干预提供依据。

## 1 AD炎症反应时程变化特点

全身炎症反应在AD发生发展中呈现急性期增高,亚急性期高于正常水平,至慢性期仍有部分炎症因子高于正常值的变化特征。局部炎症反应中,炎症细胞在AD发生后迅速聚集于主动脉管壁病变处,引发进一步的炎症反应。

在临床上,对于AD急性期、亚急性期和慢性的定义,学术上有较多争论。前瞻随机临床研究INSTEAD将AD发病2周内称为急性期,病程超过2周称为慢性期;对于尚处于急性期的Stanford B型AD,给予药物治疗,而在慢性期再行腔内微创治疗<sup>[5]</sup>。另一项多中心前瞻性临床研究VIRTUE试验<sup>[6]</sup>则将病程2周至92d称为亚急性期,病程超过92d称为慢性期。通过观察患者临床炎症时程变化特点,能够更准确、全面的评估疾病状态,指导临床下一步的干预措施。

肖正华等<sup>[7]</sup>通过观察46例AD患者临床血清学炎症指标发现,肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、内皮素等在AD发病后12h内升至峰值;白介素6(interleukin, IL-6)在12~24h达峰;C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)在发病4~7d达峰;白细胞在观察中有升高,但未出现明显峰值。该研究示所有血清学炎症指标在14d后均明显下降,提示炎症反应在2周后明显下降;而所有炎症指标在60d后才逐渐恢复正常值,提示疾病在发病2个月内仍处于亚急性期。Wen等<sup>[8]</sup>通过回顾急性期AD患者血清学炎症指标,发现处于急性期AD患者血清中CRP值与D-二聚体值较正常人群明显升高。Han等<sup>[9]</sup>将急性期AD患者循环血清sCD40L与健康对照组比较发现,急性期AD患者血清中sCD40L浓度显著高于健康对照组。Hellenthal等<sup>[10]</sup>通过随访慢性期AD患者外周血清学指标发现,血清中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9指标较正常人群显著升高。del Porto等<sup>[11]</sup>通过免疫荧光染色、流式细胞学等方法,系统检查35例处于急性期Stanford A型AD患者外周血清、病变组织样本中淋巴细胞等炎症细胞,发现在急性期

Stanford A型AD患者中,大量巨噬细胞浸润主动脉中膜层,外周血中则以中性粒细胞、NK细胞为主。Xu等<sup>[12]</sup>通过对43例未破AD患者组织标本的研究,总结出A型AD发生后主动脉管壁炎症细胞随时程变化特点。他们发现在中细粒细胞于AD发生12h内出现浸润,并在12~24h达峰;而淋巴细胞、巨噬细胞随后出现浸润,并且在2~7d内达峰。He等<sup>[13]</sup>使用免疫组化方法检测急性期AD中膜层炎症细胞,结果发现,AD病变处中膜层浸润了大量T淋巴细胞和巨噬细胞。

## 2 炎症反应相关标记物与AD关系的研究进展

AD发生后,损伤部位通过释放趋化因子诱导局部和全身炎症反应的发生,而相关炎症指标的改变亦能提示AD所处的发生发展转归进程。通过研究外周循环炎症相关生物标记物,找出高敏感性、高特异性的诊断、预测因子,具有重要的临床指导意义。

### 2.1 CRP

CRP常常在机体发生损伤或炎症反应的急性期升高,其敏感性高,广泛应用于心血管疾病不良事件的预测<sup>[14]</sup>。Sbarouni等<sup>[15]</sup>通过对急性AD患者血清学检测发现,CRP值比正常受试者高5倍以上。Schillinger等<sup>[16]</sup>通过检测255例AD患者临床血清CRP水平,并随访后发现,CRP水平的提升与病死率有着密切的联系。Sakakura等<sup>[17]</sup>通过临床队列研究发现,AD患者围手术期CRP峰值与中远期不良事件密切相关。Wen等<sup>[18]</sup>认为CRP水平与AD患者的病死率呈正相关,同时它可被用于监测假腔血栓化进程,是AD具有潜力的预测因子。

### 2.2 IL-6

IL-6作为经典炎症因子,在AD的发生发展过程中同样起到重要作用。IL-6通过刺激肝细胞,可合成CRP等急性时相蛋白,参与炎症反应;其同时能够抑制TNF- $\alpha$ ,起到一定抗炎作用。多项研究显示,AD患者血清中IL-6急性期上升,随着病情缓解、病程发展,IL-6浓度逐渐下降,在慢性期逐渐降低至正常水平<sup>[7,18-19]</sup>。Ju等<sup>[20]</sup>认为IL-6通过Th17/IL-7通路调节炎症反应,促进了AD进展。

### 2.3 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$ 与以上炎症因子一样,在机体损伤急

性期浓度上升, 主要由巨噬细胞分泌。TNF- $\alpha$  在诱导炎症反应中起着多种作用, 同时参与细胞转运和活化、病原体抵抗和免疫 / 炎症反应的调节<sup>[21]</sup>。Wen 等<sup>[8]</sup>报道, 急性 AD 患者 TNF- $\alpha$  指标高于正常人群, 但差异无统计学意义; 而肖正华等<sup>[7]</sup>则指出, TNF- $\alpha$  指标升高及其峰值可能与疾病病程有关。

## 2.4 MMP

MMP 在正常组织中含量极低, 在机体损伤时升高, 并降解细胞外基质蛋白<sup>[22]</sup>。Wen 等<sup>[18]</sup>研究发现, 急性期 AD 患者血清中 MMP-9 指标明显高于慢性期 AD 患者。Kurihara 等<sup>[23]</sup>通过对比急性 AD 患者和主动脉瘤患者血清学 MMP-9 指标, 发现急性 AD 患者血清 MMP-9 明显高于主动脉瘤患者。Guo 等<sup>[24]</sup>发现, 通过 IL-1 $\beta$  抗体可下调主动脉病变处 MMP-9 的表达, 达到缓解 AD 进展的目的。综上, MMP-9 是主动脉夹层不良预后的生物标记物; 调控炎症 -MMP-9 相关信号通路, 有望成为临床治疗 AD 的新靶点。

## 2.5 血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)

Ang II 具有极强的升压作用, 既往被认为通过升压、内膜损伤等途径参与 AD 的发生发展。近年来研究发现, Ang II 在促炎症方面同样有重要功能<sup>[25]</sup>。Kurihara 等<sup>[23]</sup>通过对比高血压病患者与 AD 患者 Ang II 水平, 发现 AD 患者 Ang II 水平明显高于高血压病患者; 同时 AD 患者 Ang II 水平也明显高于降主动脉瘤患者。Ang II 可促进主动脉外膜成纤维细胞释放 IL-6, 引发一系列炎症反应<sup>[19]</sup>。同时 Ang II 能够直接或间接刺激单核细胞释放单核细胞趋化因子, 调控血管内皮细胞程序性死亡<sup>[19, 21]</sup>。Ang II 在多种炎症信号通路中同样扮演重要角色, 并最终刺激炎症细胞分泌大量 MMP-9 使弹性纤维降解, 导致主动脉管壁薄弱、破裂<sup>[26-27]</sup>。临床实验发现<sup>[28]</sup>, 相较于单纯的控制心率、血压, 通过选择性阻断 Ang II 受体, 能够更好的缓解马凡综合征引发的升主动脉扩张。总之, 基于 Ang II 通过激活炎症反应通路, 在主动脉夹层发生、发展过程中扮演重要的作用; 通过干预 Ang II 相关调控机制, 能够有效缓解主动脉夹层的进展, 并有望转化为临床治疗手段。

## 3 炎症反应与主动脉管壁重塑关系

机体正常的主动脉壁可分为 3 层结构: 内膜、

中膜和外膜。主动脉内膜内皮细胞可分泌趋化分子及黏附分子等介导炎症反应过程。主动脉中膜至外膜中的滋养血管可输送循环炎症因子、炎症细胞聚集相应病变区域, 引发炎症反应。AD 发生后, 炎症细胞持续作用于病变区域, 在主动脉重塑过程中起到重要作用。

### 3.1 AD 内膜炎症反应与主动脉重塑关系

AD 最常由内膜撕裂引起, 导致真假腔的连通和血管壁的进一步撕裂<sup>[29]</sup>。相关研究认为内膜损伤或内膜炎症反应是参与 AD 发展的危险因素。Kurihara 等<sup>[23]</sup>通过观察小鼠 AD 标本发现, 在小鼠主动脉内膜浸润大量中性粒细胞, 由此推断, 中性粒细胞在内膜层的浸润, 可能与 AD 的内膜破口形成有关。Choke 等<sup>[30]</sup>发现, 内皮细胞在炎症反应的调控下引发中膜内新生血管化, 其促进了中膜细胞外基质的降解和主动脉内皮细胞的迁移, 导致主动脉强度降低。

### 3.2 AD 中膜炎症反应与主动脉重塑关系

AD 中常发生主动脉管壁中膜层的退行性变, 其主要表现为细胞外基质胶原蛋白降解、弹力纤维蛋白断裂以及平滑肌细胞程序性死亡。其中, 巨噬细胞和淋巴细胞在中膜退行性病变中起到重要作用。

**3.2.1 中膜巨噬细胞与 AD 主动脉重塑关系** 巨噬细胞在 AD 出现后迁移至中膜, 参与主动脉管壁重塑。巨噬细胞在人体组织中有促炎症表型 M1 以及抗炎表型 M2 两种表型, 并且根据微环境的变化而发生极化效应, 其中, 不同表型的巨噬细胞在病变不同部位、时期的作用各不相同<sup>[27, 31-33]</sup>。主动脉出现损伤后, 可诱导骨髓来源的祖细胞进入损伤部位, 并在此分化为巨噬细胞或成纤维细胞, 参与免疫炎症反应<sup>[34-36]</sup>。Moore 等<sup>[31]</sup>通过研究发现, M2 巨噬细胞能够介导胶原沉积与弹性蛋白表达降低而促进中膜细胞外基质应力结构重塑。Boyard 等<sup>[32]</sup>通过免疫组化和激光捕获显微解剖, 发现 M1 (CD68+MR-) 和 M2 (CD68+MR+) 在动脉瘤的进展中扮演不同的角色。Hasan 等<sup>[37]</sup>发现, 在动脉瘤未破的动脉壁中, M1 和 M2 巨噬细胞的比例大致相等, 而在破裂动脉瘤中, M1 巨噬细胞和浆细胞数量明显上升。Andreatta 等<sup>[34]</sup>发现 CD31 抑制剂 P8RI 诱导 M1 巨噬细胞转化为保护性的 M2 巨噬细胞, 并促进 AD 动脉的愈合。Shen 等<sup>[38]</sup>的进一步研究表明, 主动脉夹层患者内环境可诱发单核 / 巨噬细胞向促炎症表型转化, 进而使

得主动脉夹层进展恶化。Li 等<sup>[39]</sup>通过单细胞测序技术检测主动脉瘤患者标本, 阐述 M1/M2 表型单核巨噬细胞在疾病进程中的广泛调控作用。上述研究提示, 单核/巨噬细胞间信息通讯在炎症调控主动脉夹层发生、发展中扮演重要作用。通过探究巨噬细胞上下游调控通路, 能够更好的解释主动脉夹层疾病的发生、发展中炎症调控机制。

### 3.2.2 中膜淋巴细胞与 AD 主动脉重塑关系

He 等<sup>[13]</sup>发现, AD 病变处中膜层浸润了大量 T 淋巴细胞和巨噬细胞; 与 T 淋巴细胞同时出现在 AD 中膜层的还有大量细胞凋亡标记物。CD8+ 和 CD4+CD28-T 淋巴细胞通过直接细胞毒作用和细胞因子分泌作用, 介导中膜层重塑, 与 AD 的破裂密切相关<sup>[40]</sup>。Ait-Oufella 等<sup>[41]</sup>发现, Tregs 细胞能够降低 IL-6 促炎症反应, 增强 IL-10 抗炎效应, 达到减轻炎症对主动脉管壁损伤, 促进 AD 管壁重塑的作用。

### 3.2.3 AD 外膜炎症反应与主动脉重塑关系

Xu 等<sup>[12]</sup>收集 43 例未破 Stanford A 型 AD 患者主动脉组织样本, 通过分期、区别病变部位分析归纳出以下炎症细胞浸润特点: 中粒细胞于 AD 发生 12 h 内出现于主动脉外膜, 并在 12~24 h 达峰; 淋巴细胞、巨噬细胞随后也出现在主动脉外膜, 并且在 2~7 d 内达峰。Tieu 等<sup>[19]</sup>认为, IL-6 通过介导主动脉外膜中成纤维细胞等释放促炎症因子以及巨噬细胞聚集, 导致主动脉外膜结构稳定性降低, 导致夹层进展。Anzai 等<sup>[42]</sup>发现, 急性 AD 管壁外膜处有趋化因子和粒细胞集落刺激因子的高表达, 继而引发大量中性粒细胞浸润, 并分泌 IL-6 及 MMP-9, 促进炎症反应进程和弹性纤维降解, 加快 AD 的扩展和破裂。同时, 研究结果说明外膜的炎症反应与 AD 的进展以及破裂有关, 而中性粒细胞在其中扮演重要角色, 而其中的作用机制尚待进一步的研究探索。

## 4 总 结

AD 发生后, 引发管壁局部炎症反应以及全身炎症反应。急性期主动脉损伤部位释放趋化因子, 刺激骨髓中粒细胞、单核细胞等炎症细胞进入循环; 炎症细胞进入病变处微环境后表现为促炎症表型, 继续分泌促炎症因子, 激发全身炎症反应。亚急性期, 炎症细胞转化为抗炎表型, 介导主动脉重塑, 炎症反应逐渐降低, 直至进入慢性期。通过

检测外周血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 等炎症指标水平, 能够较为准确的判断 AD 病程, 进而在一定程度上诊断疾病、预测病情, 但仍然缺乏特异而准确的炎症指标。

AD 发病后, 主动脉内膜炎症反应通过介导血管内皮细胞迁移, 引发血管中膜内血管新生, 从而导致血管应力变化、血管重塑。巨噬细胞主要浸润于 AD 中膜, 其促炎表型释放促炎症因子、金属蛋白酶等, 而抗炎表型介导中膜组织修复。淋巴细胞同样参与中膜层血管重塑。中性粒细胞在 AD 发病后最早出现在主动脉管壁外膜, 并释放大量促炎症因子, 与夹层破裂等不良事件密切相关。

综上所述, 炎症与 AD 临床转归关系密切、意义重大, 而炎症指导 AD 干预的临床应用仍处于初始阶段, 相关研究与实践仍需不断推进。

## 参考文献

- [1] 谭孟杰, 张磊, 周建, 等. 炎性反应与主动脉夹层诊断及预后关系的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(6):865-869. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.06.020.  
Tan MJ, Zhang L, Zhou J, et al. Relations of inflammatory reactions with diagnosis and prognosis of aortic dissection: recent progress[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(6):865-869. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.06.020.
- [2] LeMaire SA, Russell L. Epidemiology of thoracic aortic dissection[J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 8(2):103-113. doi: 10.1038/nrcardio.2010.187.
- [3] Nienaber CA, Eagle KA. Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management: Part I: from etiology to diagnostic strategies[J]. Circulation, 2003, 108(5):628-635. doi: 10.1161/01.CIR.0000087009.16755.E4.
- [4] 曾昭凡, 李振振, 吴鸿飞, 等. HMGB1 与 RAGE 水平在急性主动脉夹层肺损伤患者中的变化及临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(12):1577-1582. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.12.013.  
Zeng ZF, Li ZZ, Wu HF, et al. Changes in HMGB1 and RAGE levels in patients with lung injury induced by acute aortic dissection and the clinical significance[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(12):1577-1582. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.12.013.
- [5] Nienaber CA, Rousseau H, Eggebrecht H, et al. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: the INvestigation of STEnt Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) trial[J]. Circulation, 2009, 120(25):2519-2528. doi: 10.1161/

- CIRCULATIONAHA.109.886408.
- [6] VIRTUE Registry Investigators. Mid-term outcomes and aortic remodelling after thoracic endovascular repair for acute, subacute, and chronic aortic dissection: the VIRTUE Registry[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2014, 48(4):363–371. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.05.007.
- [7] 肖正华, 古君, 胡佳, 等. 基于炎症反应变化程度的主动脉夹层病程分期的初步探讨[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2014, 21(6):721–724. doi:10.7507/1007-4848.20140208.
- Xiao ZH, Gu J, Hu J, et al. Preliminary Study of A New Staging System of Aortic Dissection Based on Systemic Inflammatory Response[J]. *Chinese Journal of Clinical Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2014, 21(6):721–724. doi:10.7507/1007-4848.20140208.
- [8] Wen D, Du X, Dong JZ, et al. Value of D-dimer and C reactive protein in predicting inhospital death in acute aortic dissection[J]. *Heart*, 2013, 99(16):1192–1197. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304158.
- [9] Han L, Dai L, Zhao YF, et al. CD40L promotes development of acute aortic dissection via induction of inflammation and impairment of endothelial cell function[J]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(3):371–385. doi: 10.18632/aging.101394.
- [10] Hellenthal F, Ten Bosch J, Pulinx B, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9: a possible diagnostic marker of successful endovascular aneurysm repair[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2012, 43(2):171–172. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.10.014.
- [11] del Porto F, Proietta M, Tritapepe L, et al. Inflammation and immune response in acute aortic dissection[J]. *Ann Med*, 2010, 42(8):622–629. doi: 10.3109/07853890.2010.518156.
- [12] Xu L, Burke A. Acute medial dissection of the ascending aorta: evolution of reactive histologic changes[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(8):1275–1282. doi: 10.1097/PAS.0b013e318294adc3.
- [13] He R, Guo DC, Estrera AL, et al. Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131(3):671–678. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.09.018.
- [14] Li JJ, Zhu CG, Yu B, et al. The role of inflammation in coronary artery calcification[J]. *Ageing Res Rev*, 2007, 6(4):263–270. doi: 10.1016/j.arr.2007.09.001.
- [15] Sbarouni E, Georgiadou P, Marathias A, et al. D-dimer and BNP levels in acute aortic dissection[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 122(2):170–172. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.11.056.
- [16] Schillinger M, Domanovits H, Bayegan K, et al. C-reactive protein and mortality in patients with acute aortic disease[J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28(6):740–745. doi: 10.1007/s00134-002-1299-1.
- [17] Sakakura K, Kubo N, Ako J, et al. Peak C-reactive protein level predicts long-term outcomes in type B acute aortic dissection[J]. *Hypertension*, 2010, 55(2):422–429. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143131.
- [18] Wen D, Zhou XL, Li JJ, et al. Plasma concentrations of interleukin-6, C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$  and matrix metalloproteinase-9 in aortic dissection[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(1/2):198–202. doi: 10.1016/j.cca.2011.09.029.
- [19] Tieu BC, Lee C, Sun H, et al. An adventitial IL-6/MCP1 amplification loop accelerates macrophage-mediated vascular inflammation leading to aortic dissection in mice[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(12):3637–3651. doi: 10.1172/JCI38308.
- [20] Ju X, Ijaz T, Sun H, et al. Interleukin-6–signal transducer and activator of transcription-3 signaling mediates aortic dissections induced by angiotensin II via the T-helper lymphocyte 17–interleukin 17 axis in C57BL/6 mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(7):1612–1621. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.301049.
- [21] Liang B, Wang X, Zhang N, et al. Angiotensin-(1–7) attenuates angiotensin II-induced ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 expression via the MAS receptor through suppression of P38 and NF- $\kappa$ B pathways in HUVECs[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(6):2472–2482. doi: 10.1159/000374047.
- [22] Hu Y, Lu L, Qiu Z, et al. Mechanical stretch aggravates aortic dissection by regulating MAPK pathway and the expression of MMP-9 and inflammation factors[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108:1294–1302. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.129.
- [23] Kurihara T, Shimizu-Hirota R, Shimoda M, et al. Neutrophil-derived matrix metalloproteinase 9 triggers acute aortic dissection[J]. *Circulation*, 2012, 126(25):3070–3080. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097097.
- [24] Guo LL, Wu MT, Zhang LW, et al. Blocking Interleukin-1 Beta Reduces the Evolution of Thoracic Aortic Dissection in a Rodent Model[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2020, S1078–5884(20)30773–5. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.08.032.
- [25] Xu H, Du S, Fang B, et al. VSMC-specific EP4 deletion exacerbates angiotensin II-induced aortic dissection by increasing vascular inflammation and blood pressure[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(17): 457–8462. doi: 10.1073/pnas.1902119116.
- [26] Habashi JP, Doyle JJ, Holm TM, et al. Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism[J]. *Science*, 2011, 332 (6027):361–365. doi: 10.1126/science.1192152.
- [27] Lagrange J, Finger S, Kossmann S, et al. Angiotensin II Infusion

- Leads to Aortic Dissection in LRP8 Deficient Mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14):4916. doi: 10.3390/ijms21144916.
- [28] Mullen M, Jin X Y, Child A, et al. Irbesartan in Marfan syndrome (AIMS): a double-blind, placebo-controlled randomised trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10216):2263–2270. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32518-8.
- [29] Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European S[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(41):2873–926. doi: 10.1093/eurheartj/ehu281.
- [30] Choke E, Thompson MM, Dawson J, et al. Abdominal Aortic Aneurysm Rupture Is Associated With Increased Medial Neovascularization and Overexpression of Proangiogenic Cytokines[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(9):2077–2082. doi: 10.1161/01.ATV.0000234944.22509.f9.
- [31] Moore JP, Vinh A, Tuck KL, et al. M2 macrophage accumulation in the aortic wall during angiotensin II infusion in mice is associated with fibrosis, elastin loss, and elevated blood pressure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(5):H906–917. doi: 10.1152/ajpheart.00821.2014.
- [32] Boytard L, Spear R, Chinetti-Gbaguidi G, et al. Role of proinflammatory CD68(+) mannose receptor(-) macrophages in peroxiredoxin-1 expression and in abdominal aortic aneurysms in humans[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(2):431–438. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300663.
- [33] Piao J, Park JS, Hwang DY, et al. Substance P blocks  $\beta$ -aminopropionitrile-induced aortic injury through modulation of M2 monocyte-skewed monocytopoiesis[J]. *Transl Res*, 2020, S1931–5244(20)30202–4. doi: 10.1016/j.trsl.2020.08.005.
- [34] Andreato F, Syvannarath V, Clement M, et al. Macrophage CD31 Signaling in Dissecting Aortic Aneurysm[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(1):45–57. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.047.
- [35] Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage Phenotype and Function in Different Stages of Atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4):653–667. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306256.
- [36] Bories GFP, Leitinger N. Macrophage metabolism in atherosclerosis[J]. *FEBS Lett*, 2017, 591(19):3042–3060. doi: 10.1002/1873-3468.12786.
- [37] Hasan D, Chalouhi N, Jabbour P, et al. Hasan D, Chalouhi N, Jabbour P, Hashimoto T. Macrophage imbalance (M1 vs. M2) and upregulation of mast cells in wall of ruptured human cerebral aneurysms: preliminary results. *J Neuroinflammation* 9: 222[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9:222. doi: 10.1186/1742-2094-9-222.
- [38] Shen WY, Luo C, Reinaldo Hurtado P, et al. The regulatory role of ProBDNF in monocyte function: Implications in Stanford type-A aortic dissection disease[J]. *FASEB J*, 2020, 34(2):2541–2553. doi: 10.1096/fj.201901905RR.
- [39] Li Y, Ren P, Dawson A, et al. Single-Cell Transcriptome Analysis Reveals Dynamic Cell Populations and Differential Gene Expression Patterns in Control and Aneurysmal Human Aortic Tissue[J]. *Circulation*, 2020, 142(14):1374–1388. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046528.
- [40] Ocana E, Bohórquez JC, Pérez-Requena J, et al. Characterisation of T and B lymphocytes infiltrating abdominal aortic aneurysms[J]. *Atherosclerosis*, 2003, 170(1):39–48. doi: 10.1016/s0021-9150(03)00282-x.
- [41] Ait-Oufella H, Wang Y, Herbin O, et al. Natural regulatory T cells limit angiotensin II-induced aneurysm formation and rupture in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(10):2374–2379. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301280.
- [42] Anzai A, Shimoda M, Endo J, et al. Adventitial CXCL1/G-CSF Expression in Response to Acute Aortic Dissection Triggers Local Neutrophil Recruitment and Activation Leading to Aortic Rupture[J]. *Circ Res*, 2015, 116(4):612–623. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304918.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 朱泓樵, 李逸明, 周建, 等. 炎症反应参与主动脉夹层临床转归的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(12):1509–1514. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.12.013  
 Cite this article as: Zhu HQ, Li YM, Zhou J, et al. Recent advances in relationship between inflammatory reactions and clinical outcomes of aortic dissection[J]. *Chin J Gen Surg*, 2020, 29(12):1509–1514. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.12.013