·专家论坛·

主动脉夹层的危险因素与发病机制

黄舒展，叶蒙蒙，汪博宇，蔡凯怡，王珏

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.11.001
【中图分类号】 R543.1 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)11-1101-04

主动脉夹层（aortic dissection，AD）是急性主动脉综合征中最严重的一种类型，全球年发病率为0.001%～0.007%，未经治疗者早期死亡率较高[1]。根据Stanford分型，AD可分为A型（累及升主动脉）和B型（仅累及降主动脉），其中A型需紧急手术干预。尽管外科手术和腔内治疗不断进步，但其总体预后仍不理想，复发和并发症风险较高。因此，本文主要从AD的危险因素、主要发病机制方面进行综述，以期为寻找AD潜在的治疗靶点、提供一定的理论依据和研究思路。

1 AD的危险因素

1.1 高血压 高血压是AD最常见且最重要的可调控危险因素。流行病学数据显示，约80%的AD患者合并高血压[2]。长期高血压导致主动脉壁承受持续高张力，引起血管内膜增厚、中膜纤维化、弹性纤维断裂及细胞外基质（extracellular matrix，ECM）降解，进而削弱主动脉壁结构完整性。即使在正常血压范围内，血压水平与AD发生风险也呈正相关。研究表明，高血压前期人群AD风险为正常血压者的2～3倍，而确诊高血压患者的风险可达10倍以上[1]。值得注意的是，血压的剧烈波动（如可卡因使用或突然停用β受体阻滞剂）较持续性高血压更具血管撕裂风险[3]，提示临床管理中应重视血压稳定性而非单一数值控制。

1.2 动脉粥样硬化 动脉粥样硬化是AD的重要伴发疾病，约30.0%的AD患者存在不同程度的动脉粥样硬化[1]。动脉粥样硬化斑块可破坏内膜完整性，诱发局部应力集中，促进主动脉壁分层。尤其在Ⅳ期动脉粥样硬化阶段，斑块破裂和钙化进一步加剧血管壁机械性能下降，显著增加AD发生风险[1]。此外，动脉粥样硬化还被证实是AD患者死亡的独立预测因子。

1.3 性别与年龄 AD好发于老年男性。流行病学调查显示，60岁以上患者约占总数的70.0%，男性发病率约为女性的2倍[1]。然而，女性患者虽然发病年龄较晚、发病率较低，但发病后30 d内死亡率更高[1]，提示性别差异在AD预后中具有重要意义。随着年龄增长，主动脉壁出现弹性蛋白断裂、胶原沉积、平滑肌细胞衰老及钙化等退行性改变，导致血管僵硬、顺应性下降，成为AD发生的结构性基础。

1.4 遗传因素 遗传因素在AD发病中占重要地位，约占总病因的57%。一级亲属中有AD病史者，其患病风险为普通人群的6.82倍，且首次发病年龄更早（51.52岁 *vs* 59.72岁）[1]。多种遗传性结缔组织病与AD密切相关，例如马方综合征（Marfan syndrome，MFS），MFS相关AD的发生机制涉及关键基因突变、基因表达异常及信号通路失调等多重分子病理过程。

*FBN1*基因编码的原纤维蛋白-1是ECM中微纤维的主要结构成分，参与弹性纤维的组装与稳定。*FBN1*基因突变导致蛋白质结构异常，引起微纤维功能障碍，无法有效锚定弹性蛋白，进而造成主动脉中膜弹性纤维断裂、结构紊乱及回弹能力下降[4]。在长期血流剪切应力作用下，局部管壁膨出形成胸主动脉瘤，最终因内膜撕裂、血液进入中膜而发展为夹层。

除*FBN1*外，转化生长因子β受体1（*TGFBR1*）和转化生长因子β受体2（*TGFBR2*）基因突变亦与MFS样表型相关，尤其见于MFS 2型患者[4]。这些

作者单位：325000 浙江省温州，温州医科大学附属第一医院（黄舒展、汪博宇、王珏）；空军军医大学（叶蒙蒙）；温州医科大学附属中心医院（蔡凯怡）
通信作者：王珏，博士研究生，主任医师。浙江省医学会胸心血管外科分会副主任委员，温州市医学会心胸外科学分会主任委员。Email：drwangjue@163.com

突变导致TGF-β信号通路异常激活或功能紊乱，通过经典SMAD依赖途径或非经典ERK、JNK等通路，诱导血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cells，VSMCs）凋亡、数量减少及功能障碍，促进主动脉壁退行性变。

此外，整合素α9（*ITGA9*）和肌动蛋白结合蛋白（*SM22α*）基因的低表达在MFS患者AD发生中发挥重要作用。*ITGA9*基因的下调削弱了VSMCs与ECM之间的黏附能力，诱导VSMCs由收缩表型向合成表型转化，促进基质金属蛋白酶（MMP-2、MMP-9）分泌，加速ECM降解。*SM22α*作为VSMCs特异性标志基因，其启动子区甲基化修饰导致表达下调，进一步推动VSMCs表型转换和血管壁结构重塑[5]。

TGF-β和血管紧张素Ⅱ（Ang Ⅱ）信号转导通路的异常调节构成MFS相关AD的核心病理网络。功能缺陷的FBN1蛋白无法正常抑制TGF-β的活化，导致其过度释放并持续激活下游信号，促进炎症反应、ECM紊乱及VSMCs凋亡。同时，Ang Ⅱ通过AT1受体激活NADPH氧化酶，产生活性氧（reactive oxygen species，ROS），增强MMP活性，并与TGF-β通路交互作用，共同加剧主动脉壁损伤。动物模型研究表明，阻断TGF-β信号或使用AT1受体拮抗剂可显著延缓主动脉扩张和夹层进展[4]。

1.5　糖尿病（diabetes mellitus，DM）　DM作为心血管疾病的重要危险因素，通常被认为通过诱导内皮功能障碍、氧化应激、慢性炎症及血管基底膜增厚等机制促进动脉粥样硬化和外周血管病变。然而，近年来大量临床与实验研究显示，DM与AD的发病呈负相关，提示其在AD发生发展中可能具有一定的保护作用[6]。这一现象被称为“糖尿病-主动脉夹层悖论”，其机制涉及主动脉壁结构重塑、炎症反应调控及生物力学特性改变等多个层面。

AD的核心病理基础为主动脉中膜退行性变，表现为VSMCs减少、ECM降解、弹性纤维断裂及MMPs活性增强。在DM状态下，高血糖环境诱导晚期糖基化终产物（advanced glycation end products，AGEs）的广泛形成，促进胶原与弹性蛋白之间的共价交联，增强ECM结构稳定性，抑制MMP-2、MMP-9的分泌与活性，从而减轻ECM的降解程度，维持主动脉壁的结构完整性。临床研究亦证实，DM患者主动脉组织中MMP-1、MMP-2和MMP-9浓度显著低于非DM患者，支持糖基化修饰对血管壁的保护效应[6]。

1.6　先天性心血管畸形　多种先天性心血管畸形显著增加AD风险，其机制多与局部血流动力学紊乱及中膜退行性变有关：（1）主动脉瓣二叶畸形（BAV）。发病率约1%，尸检中8%的AD患者合并BAV[7]。其常伴升主动脉扩张，组织学可见中层囊性坏死，MMP活性增强，即使行瓣膜置换术后仍存在夹层风险。（2）主动脉缩窄（CoA）。合并CoA的患者夹层发生率为正常人群的8倍，多位于缩窄近端，机制可能与局部高血压及中膜退变双重作用有关[3]。（3）右位主动脉弓（RAA）与迷走右锁骨下动脉（ARSA）畸形，罕见但并发AD概率分别为3‰、5‰[3]，病理显示中层弹性纤维减少、结构脆弱。

1.7　外伤、医源性损伤及其他诱发因素　外伤性AD多见于车祸、坠落等钝性胸部创伤，机制为固定与非固定交界处（如主动脉峡部）受力扭曲，导致中层撕裂[3]。医源性AD占AD的5%～22%[3]，常见于心脏手术（如冠脉搭桥、瓣膜置换）、导管介入或主动脉内球囊反搏术，提示术中机械损伤的重要性。可卡因滥用通过儿茶酚胺释放引起血压急剧升高，诱发夹层；突然停用β受体阻滞剂亦可导致“反跳性高血压”[7]。妊娠合并AD虽总体罕见，但在合并MFS或主动脉根部扩张（＞40 mm）的孕妇中风险显著增加[7]，机制包括血容量增多、心输出量增加及雌孕激素对血管壁胶原与弹性纤维沉积的抑制作用。吸烟是AD的独立危险因素之一[3,8]。烟草中的尼古丁和一氧化碳可诱导内皮功能障碍、促进氧化应激和炎症反应，加速主动脉壁结构退化。此外，吸烟还可通过激活交感神经系统引起血压骤升，进一步增加AD发生风险。血脂异常，尤其是高胆固醇血症，虽与动脉粥样硬化密切相关[9]，但其直接参与AD发病的机制尚不明确。有研究提示，高水平的低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）可能通过促进血管壁炎症和MMP的表达，间接促进主动脉中膜退变[10]。

2　AD的主要发病机制

2.1　血管壁炎症反应　炎症在AD的发生与进展中起关键驱动作用。当主动脉壁受损时，巨噬细胞、T淋巴细胞和中性粒细胞迅速浸润至中膜层。其中，巨噬细胞是最主要的免疫细胞群，可分化为促炎型

（M1）和修复型（M2）表型。

AD患者主动脉壁中多种炎症细胞显著浸润并参与局部免疫反应。中性粒细胞作为先天免疫的第一道防线，通过释放ROS及形成中性粒细胞胞外陷阱（neutrophil extracellular traps，NETs）加剧血管损伤。NETs由DNA骨架、组蛋白及颗粒蛋白构成[11]，不仅可以直接损伤内皮细胞，还可以促进血栓形成与炎症加剧。研究显示，AD患者循环中NET标志物水平与疾病严重程度、住院死亡率及预后密切相关[12]。

巨噬细胞在AD病灶中呈现M1型优势极化，通过激活NF-κB和STAT信号通路分泌大量促炎因子，包括肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-1β（IL-1β）、IL-6、一氧化氮（NO）等，促进局部炎症反应。同时，Ang II可诱导巨噬细胞由外膜向中膜迁移，并通过KLF6/GM-CSF轴促进MMPs和ADAM-TS-1的分泌，加速ECM降解[12]。

单核细胞亚群分布异常亦见于AD患者，表现为经典型（$CD14^+/CD16^-$）单核细胞增多而中间型（$CD14^+/CD16^+$）减少。活化的单核细胞可通过GPIbα/FⅪ通路参与局部凝血酶生成，促进血管炎症与高血压发展。此外，低密度脂蛋白受体相关蛋白8（LRP8）的释放可诱导内皮功能障碍，进一步加剧主动脉壁损伤[12]。

TNF-α作为经典促炎因子，在急性AD患者血清中浓度显著上升，可通过诱导VSMCs凋亡参与中膜退变[12]。尽管其表达水平受疾病时间窗影响，但其在炎症启动中的核心地位不可忽视。

趋化因子在炎症细胞募集过程中起中介作用。CCL-2（MCP-1）在Ang II干预后显著上调，促进巨噬细胞浸润；CCL-3（MIP-1β）在AD患者血清中浓度升高；CXCL-1则通过招募中性粒细胞并增强IL-6表达，促进主动脉扩张与破裂[12]。这些趋化因子构成了炎症细胞向主动脉壁定向迁移的关键信号网络。

此外，γ干扰素（interferon-γ，IFN-γ）作为一种关键的促炎性细胞因子，在AD的发生与发展中发挥重要调控作用[13]。IFN-γ主要由活化的T淋巴细胞、NK细胞及抗原呈递细胞（APC）分泌，在免疫调节、巨噬细胞激活、T/B细胞分化及抗病毒和抗增殖反应中具有核心功能。近年来研究表明，IFN-γ通过介导血管壁炎症反应、促进ECM降解、诱导VSMC表型转化以及调控细胞增殖与迁移等多重机制，参与AD的病理进程。

2.2 非编码RNA（non-coding RNA，ncRNA）的异常表达对血管平滑肌细胞表型的调控 近年来研究表明，ncRNA通过转录后调控机制参与AD发生发展的各病理环节，成为AD潜在的生物标志物和治疗靶点[14]。在AD中，多种miRNA异常表达，参与VSMCs的增殖、凋亡、迁移及表型转化。lncRNA主要作为竞争性内源RNA（ceRNA）“海绵”吸附miRNA，解除其对靶基因的抑制作用，从而影响VSMCs功能与血管炎症。

目前研究多集中于miRNA和lncRNA对VSMCs的影响，而对其他细胞类型（如内皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞）的作用尚不充分。此外，除miRNA、lncRNA和circRNA外，siRNA和piRNA等其他ncRNA是否参与AD发病仍需进一步探索。

2.3 Ang II的直接和间接作用 Ang II有对血压的调控及其间接致病的作用。Ang II作为强效缩血管物质，可通过以下机制升高血压：（1）直接引起血管平滑肌收缩；（2）促进交感神经末梢释放去甲肾上腺素；（3）增强中枢交感神经放电活动。由此产生的持续性高血压状态增加主动脉壁剪切应力，诱发内膜损伤和中膜撕裂，间接促进AD发生[15]。

Ang II对血管内膜的影响。Ang II可通过以下途径损伤内膜：（1）诱导内皮细胞衰老与功能障碍；（2）促进内皮素分泌；（3）加速动脉粥样硬化进程。

Ang II对血管中膜的破坏作用。Ang II对该层结构的破坏体现在多个层面：（1）诱导VSMCs表型转化与凋亡；（2）促进弹性纤维降解；（3）干扰胶原代谢平衡。

Ang II对血管外膜的炎症调控作用。Ang II可长期刺激外膜成纤维细胞，导致α-平滑肌肌动蛋白（α-SMA）过度表达，提示其向肌成纤维细胞转化。此外，Ang II诱导外膜纤维母细胞分泌多种炎症介质，包括IL-6、MCP-1及单核细胞本身，引发外膜炎症反应，并通过旁分泌方式影响中膜结构。

2.4 MMP-2、MMP-9对ECM的降解作用 MMP-2、MMP-9作为明胶酶亚类的锌离子依赖性内肽酶，能够特异性降解Ⅳ型胶原和弹性蛋白等ECM主要成分[5]。二者均以无活性的酶原形式（pro-MMP）分泌至细胞外，需经膜型MMPs或其他蛋白酶激活后方可发挥生物学功能。其活性受到组织基质金属蛋白酶抑制因子（tissue inhibitors of metalloproteinases，TIMPs）的严格调控，尤其是TIMP-1对MMP-9、

TIMP-2 对 MMP-2 的抑制作用，维持着 ECM 合成与降解的动态平衡。一旦该平衡被打破，将导致 ECM 过度降解，引发血管壁变薄、弹性丧失及结构脆弱化，为 AD 的发生提供病理基础。

其中，MMP-9 的作用更为明确且具有一致性，而 MMP-2 可能主要在疾病早期阶段发挥作用。同时，MMP-2（−1 059 G/A）与 MMP-9（−1 562 C/T、−8 202 A/G）的特定基因多态性可能与 AD 的遗传易感性相关，为疾病的早期筛查与风险评估提供潜在分子标志。

尽管已有较多研究支持上述观点，但仍存在若干争议与未解问题：如 MMP-2 表达是否随 AD 病程进展呈动态变化？高血压如何精确调控 MMP-9 表达？MMP 基因多态性在不同种族中的分布差异及其临床意义尚需大规模人群验证。

2.5　氧化应激与免疫代谢异常　氧化应激在 AD 的发生发展中扮演重要角色[2]。ROS 的过度积累可直接损伤血管内皮细胞，诱导 VSMCs 凋亡，并激活 MMPs 促进 ECM 降解[16]。此外，NADPH 氧化酶（NOX）家族，尤其是 NOX4，在 Ang II 诱导的主动脉重构中起核心作用。免疫代谢重编程是近年来的研究热点，AD 患者中巨噬细胞和 T 细胞的代谢途径（如糖酵解、脂肪酸氧化）发生改变，影响其极化和功能，进而调控炎症进程与血管重塑。

2.6　生物力学与血流动力学因素　主动脉壁长期承受血流冲击与压力负荷，其生物力学特性对 AD 的发生具有决定性影响[1]。血流动力学异常（如湍流、高剪切应力）可导致内膜局部损伤，尤其在主动脉分叉、弯曲等解剖薄弱处更易发生撕裂。计算机流体力学（CFD）模拟研究显示，AD 患者主动脉壁应力分布异常，与夹层进展密切相关[17]。这些发现为 AD 的早期预警和手术时机选择提供了新思路。

3　展望

AD 是一种病理机制复杂、临床进展迅猛、死亡率极高的心血管急重症。本文系统综述了 AD 的主要危险因素与核心发病机制，揭示其发生是遗传易感性、结构异常、血流动力学负荷及环境诱因等多因素交织作用的结果。未来研究应进一步探索表观遗传调控、单细胞测序技术、人工智能辅助诊断等在 AD 防控中的应用，构建多维度风险预测模型。从“被动抢救”转向“主动防控”，最终显著改善患者预后，降低社会疾病负担。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] 陈雨欣,付慧,赵熠,等.主动脉夹层发病机制的研究进展[J].同济大学学报(医学版),2025,46(2):292-299.
[2] 赵雪敏,李骊华.高血压导致主动脉夹层发病机制的研究进展[J].心血管病学进展,2018,39(6):937-940.
[3] 熊力,谢东明.主动脉夹层发病危险因素的研究进展[J].赣南医学院学报,2016,36(1):157-161.
[4] 彭智攀,孔瑞泽,龚昆梅.马凡综合征患者胸主动脉夹层发病机制研究进展[J].山东医药,2024,64(24):100-102.
[5] 李金,唐燕华.基质金属蛋白酶 2,9 与主动脉夹层发病关系的研究进展[J].广东医学,2014,35(12):1963-1966.
[6] 邹明锐,董圣军,刘宝辉,等.糖尿病与主动脉夹层发病的研究进展[J].中国医学创新,2024,21(25):184-188.
[7] 陈曦,张源明.主动脉夹层病因学进展[J].心血管病学进展,2008,29(4):549-553.
[8] YANG Y Y, YAMAGISHI K, KIHARA T, et al. Smoking cessation and mortality from aortic dissection and aneurysm: Findings from the Japan collaborative cohort (JACC) study[J]. J Atheroscler Thromb, 2023, 30(4): 348-363.
[9] KOBA A, YAMAGISHI K, SAIRENCHI T, et al. Risk factors for mortality from aortic aneurysm and dissection: Results from a 26-year follow-up of a community-based population[J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(8): e027045.
[10] CAI Z X, YAN T, ZHANG B, et al. The effect of puerarin on the NLRP3 Inflammasome pathway and MMP-9 in aortic dissection of ApoE (−/−) mice[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 163: 115286.
[11] 郭鑫,董圣军,刘宝辉,等.中性粒细胞弹性蛋白酶对主动脉夹层发病的影响[J].中国医学创新,2025,22(14):173-177.
[12] 李妍洁,向紫萍,刘欣,等.血管炎症在主动脉夹层发病机制中的研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2025,33(2):163-168.
[13] 石烽,王志维.γ干扰素在主动脉夹层发病中的研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2019,21(4):431-433.
[14] 阿依提拉·艾则孜,刘潇遥,张丹,等.非编码 RNA 在主动脉夹层发病中的作用[J].国际心血管病杂志,2024,51(1):37-40.
[15] 李宽,章希炜,邹君杰,等.血管紧张素 II 在主动脉夹层发病机制中的研究进展[J].江苏医药,2015,41(5):562-563.
[16] FAN L M, DOUGLAS G, BENDALL J K, et al. Endothelial cell-specific reactive oxygen species production increases susceptibility to aortic dissection[J]. Circulation, 2014, 129(25): 2661-2672.
[17] SUN C, QIN T R, KALYANASUNDARAM A, et al. Biomechanical stress analysis of Type-a aortic dissection at pre-dissection, post-dissection, and post-repair states[J]. Comput Biol Med, 2025, 184: 109310.

收稿日期：2025-10-14
（本文编辑：吴迪汉）