doi:10.11659/jjssx.10E022089

·基础研究·

# 转胶蛋白调控腹主动脉瘤形成机制的实验研究

王蓓明,冯增利,刘 艳,贾凯宁,张首用,王海刚 (华北石油管理局总医院药剂科,河北 任丘 062552)

[摘 要] **目的** 探讨转胶蛋白(TAGLN)对腹主动脉瘤(AAA)的影响及其作用机制。**方法** 通过血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)诱导AAA小鼠模型,20只ApoE-/-小鼠建模当天于主动脉外膜下分别注射40 μL对照慢病毒(NC-LV)和40 μL TAGLN过表达慢病毒(TAGLN-LV),作为AAA+NC-LV组和AAA+TAGLN-LV组,每组10只;10只ApoE-/-小鼠泵入等体积的生理盐水并注射40 μL NC-LV,作为NC-LV组。将血管平滑肌细胞(VSMC)分为Control组(不进行转染)、NC-siRNA组(转染NC-siRNA)、TAGLN-siRNA组(转染TAGLN-siRNA)、NC-OE组(转染NC-LV)和TAGLN-OE组(转染TAGLN-LV)。通过HE染色观察小鼠主动脉组织病变。采用CCK-8分析细胞增殖能力,Transwell法分析VSMC的迁移能力。qRT-PCR及Western blot检测TAGLN、α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)、骨桥蛋白(OPN)、核因子-κB(NF-κB) p65、p-NF-κB p65和MMP-9的表达。**结果** 与AAA+NC-LV组相比,AAA+TAGLN-LV组的TAGLN mRNA和蛋白表达水平均升高($P<0.05$);腹主动脉形态基本恢复正常,AAA特征明显减少,α-SMA蛋白表达水平升高($P<0.05$),而OPN、p-NF-κB p65/NF-κB p65和MMP-9降低($P<0.05$)。与Control组相比,TAGLN-siRNA组的TAGLN mRNA和蛋白表达水平降低($P<0.05$),相对细胞活力和迁移细胞数升高/增加($P<0.05$),α-SMA蛋白表达水平降低($P<0.05$),OPN、p-NF-κB p65/NF-κB p65和MMP-9升高($P<0.05$),而TAGLN-OE组以上指标变化与TAGLN-siRNA组相反($P<0.05$)。**结论** 上调TAGLN可有效抑制AAA的发生发展,其机制可能与TAGLN对VSMC的表型转换和NF-κB/MMP-9信号通路的调控有关。

[关键词] 腹主动脉瘤;转胶蛋白;血管平滑肌细胞;表型转换;核因子-κB;基质金属蛋白酶-9
[中图分类号] R543.16 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-10-18

## Experimental study on the mechanism of transgelin regulating the formation of abdominal aortic aneurysm

WANG Bei-ming, FENG Zeng-li, LIU Yan, JIA Kai-ning, ZHANG Shou-yong, WANG Hai-gang (Department of Pharmacy, General Hospital of North China Petroleum Administration Bureau, Renqiu Hebei 062552, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of transgelin (TAGLN) on abdominal aortic aneurysm (AAA) and its mechanism. **Methods** The AAA mice model was induced by angiotensin Ⅱ (Ang Ⅱ), and 20 ApoE-/- mice were injected with 40 μL of negative control lentivirus (NC-LV) and 40 μL of TAGLN overexpressed lentivirus (TAGLN-LV) under the adventitia of aorta on the day of modeling as the AAA+NC-LV group and the AAA+TAGLN-LV group, with 10 mice in each group; other 10 ApoE-/- mice were pumped with the same volume of saline and injected with 40 μL of NC-LV as the NC-LV group. The vascular smooth muscle cells (VSMC) were divided into the Control group (without transfection), NC-siRNA group (transfected with NC-siRNA), TAGLN-siRNA group (transfected with TAGLN-siRNA), NC-OE group (transfected with NC-LV) and TAGLN-OE group (transfected with TAGLN-LV). The pathological changes of mouse aorta tissue were observed by HE staining. The ability of cell proliferation was analyzed by CCK-8 and the migration ability of VSMC was analyzed by Transwell method. The expressions of TAGLN, α-smooth muscle actin (α-SMA), osteopontin (OPN), nuclear factor-kappa B (NF-κB) p65, p-NF-κB p65 and MMP-9 were detected by qRT-PCR and Western blot. **Results** Compared with the AAA+NC-LV group, the expression levels of TAGLN mRNA and protein in the AAA+TAGLN-LV group both increased ($P<0.05$), the morphology of abdominal aorta was basically returned to normal, the characteristics of AAA decreased, the expression level of α-SMA protein increased ($P<0.05$), while OPN, p-NF-κB p65/NF-κB p65 and MMP-9 decreased ($P<0.05$). Compared with the Control group, the expression levels of TAGLN mRNA and protein in the TAGLN-siRNA group decreased ($P<0.05$), the relative cell viability and the number of migration cells increased ($P<0.05$), the expression level of α-SMA protein decreased ($P<0.05$), OPN, p-NF-κB p65/NF-κB p65 and MMP-9 increased in the TAGLN-siRNA group ($P<0.05$), while the changes of the obove indexes in the TAGLN-OE group were opposite to those in the TAGLN-siRNA group ($P<0.05$). **Conclusion** Up-regulation of TAGLN can effectively inhibit the occurrence and development of AAA, and its mechanism may be related to the regulation of TAGLN on the phenotypic conversion of VSMC and NF-κB/MMP-9 signaling pathway.

**Keywords:** abdominal aortic aneurysm; transgelin; vascular smooth muscle cells; phenotypic conversion; nuclear factor-κB; matrix metalloproteinase-9

[基金项目] 河北省卫健委医学科学研究课题计划(20210911)
[通信作者] 王海刚,E-mail:wanghaigang7801@126.com

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm,AAA)是一种不可逆的动脉进行性扩张心血管系统疾病,严重影响患者的生命安全。在50岁以上人群中,男性AAA的发病率为5%~7%,女性为1.3%[1]。AAA的发展是一个复杂的过程,其特征是血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells,VSMC)的表型转换和功能障碍、炎症及主动脉壁细胞外基质的重构[2]。

血管重构是AAA基础病理改变,包括VSMC的增殖和迁移。VSMC是高度特异性细胞,正常情况下为收缩型[3];然而,当受到内外界刺激后,VSMC表型可向分泌型转换,导致收缩蛋白的分泌减少,细胞外基质和炎症细胞因子的分泌增加[4],从而促进AAA的进展。核因子-κB(nuclear factor-kappa B,NF-κB)是一条经典的炎症信号通路,参与调节AAA炎症和主动脉壁细胞外基质的重构。研究显示,抑制NF-κB信号通路的激活可以延缓AAA的发生和发展[5]。基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9,MMP-9)是引起AAA中主动脉壁细胞外基质降解的主要酶[6],动脉瘤壁扩张可引起MMP-9的过量生成,因而AAA组织匀浆中MMP-9水平明显升高[7]。此外,NF-κB可调控MMP-9的表达[8-9]。转胶蛋白(transgelin,TAGLN)是钙调蛋白家族成员之一,其在VSMC中广泛表达,可调节平滑肌细胞骨架重构、表型转换、增殖及迁移[10-13]。目前,TAGLN影响AAA发生发展的机制尚不清楚;因此,本研究探索TAGLN在体内外对AAA相关VSMC表型转换和NF-κB/MMP-9信号通路的影响,以期为AAA的治疗提供新的靶点。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂

血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ,AngⅡ)购自美国Sigma公司。Alzet植入式胶囊渗透压泵购自美国DURECT公司。阴性对照siRNA(NC-siRNA)、TAGLN-siRNA、对照慢病毒(NC-LV)和TAGLN过表达慢病毒(TAGLN-LV)均由上海吉玛制药技术有限公司合成。HE染色试剂盒、RIPA裂解缓冲液购自上海碧云天生物技术研究所。胎牛血清、DMEM培养基购自美国Gibco公司。Lipofectamine™ 3000购自美国Invitrogen公司。CCK-8试剂盒购自日本Dojindo公司。Transwell购自美国Corning公司。TRIzol试剂、Super Script IV逆转录酶试剂盒、SYBR Green Real-Time PCR Master Mix购自美国Thermo Fisher Scientific公司。TAGLN、α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin,α-SMA)、骨桥蛋白(osteopontin,OPN)、NF-κB p65、p-NF-κB p65、MMP-9和GAPDH一抗,山羊抗小鼠IgG H&L(HRP)二抗购自英国Abcam公司。

### 1.2 动物实验

1.2.1 动物来源 30只SPF级雄性ApoE-/-小鼠(7~8周龄,体质量20~25 g)购自北京维通利华实验动物技术有限公司,生产许可证号:SCXK(京)2021-0011。ApoE-/-小鼠在温度23 ℃、相对湿度55%的环境中饲养,不限制饮食。

1.2.2 AAA动物模型建立及分组 参考文献[14],通过连续28 d皮下埋植胶囊渗透压泵泵入AngⅡ(1.0 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$)构建AAA小鼠模型。将10只小鼠作为NC-LV组(泵入等体积的生理盐水),将20只建模的小鼠随机分为AAA+NC-LV组和AAA+TAGLN-LV组,每组10只。建模当天,NC-LV组和AAA+NC-LV组小鼠腹主动脉外膜下注射40 μL NC-LV($1\times10^{11}$ PFU/mL),AAA+TAGLN-LV组小鼠腹主动脉外膜下注射40 μL TAGLN-LV($1\times10^{11}$ PFU/mL)。28 d后处死小鼠,眼眶静脉丛取血。分离小鼠AAA组织,一部分液氮冷冻,于−80 ℃保存;其余AAA组织在4%多聚甲醛中固定至少24 h,石蜡包埋后进行HE染色。

1.2.3 AAA组织HE染色 28 d后处死小鼠,分离小鼠AAA组织,4%多聚甲醛中固定至少24 h,石蜡包埋,制作5 μm厚切片,进行常规HE染色,观察组织病理改变情况。

### 1.3 VSMC体外实验

1.3.1 细胞培养及分组 人主动脉VSMC由美国典型培养物保藏中心提供,在含10%胎牛血清和1%青霉素/链霉素的DMEM培养基中于37 ℃和5% $CO_2$环境中培养,细胞生长至80%~90%融合后传代。将VSMC分为Control组、NC-siRNA组、TAGLN-siRNA组、NC-OE组和TAGLN-OE组,按照说明书使用Lipofectamine™ 3000转染VSMC。Control组不进行转染,NC-siRNA组转染NC-siRNA,TAGLN-siRNA组转染TAGLN-siRNA,NC-OE组转染NC-LV,TAGLN-OE组转染TAGLN-LV。

1.3.2 细胞增殖测定 将VSMC铺在96孔板上并培养过夜,每孔加入10 μL CCK-8试剂培养2 h,使用酶标仪测量450 nm波长处的OD值,计算相对细胞活力。

1.3.3 细胞迁移测定 Transwell板的上室加入含有$4\times10^4$个VSMC的无血清培养基,下室加入含10%胎牛血清的培养基。37 ℃孵育48 h后,用棉签去除小室上表面的细胞,下室迁移的细胞用4%多聚甲醛固定20 min,然后用结晶紫染色15 min。在倒置显微镜下

计数迁移的细胞并拍照。

1.4 qRT-PCR

使用TRIzol试剂从VSMC和AAA组织中提取总RNA。使用Super Script IV逆转录酶试剂盒通过逆转录合成互补DNA。使用SYBR Green Real-Time PCR Master Mix在qRT-PCR仪上进行PCR。PCR反应条件:95 ℃预变性2 min,95 ℃变性15 s,60 ℃退火延伸45 s,共45个循环。引物序列如下:TAGLN正向5′-AGGCAATGACGAGAACTACTCC-3′,反向5′-CGAAGGTCGTTGAACCTGG-3′;GAPDH正向5′-TGTGGGCATCAATGGATTTGG-3′,反向5′-ACACCATGTATTCCGGGTCAAT-3′。所有数据均采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法处理,采用GAPDH为内源性对照。

1.5 Western blot

使用RIPA裂解缓冲液提取VSMC和AAA组织中总蛋白,BCA法测定蛋白浓度。将等量蛋白在8% SDS-PAGE上电泳20 min,浓缩胶电压为90 V,分离胶电压为120 V;然后转移到PVDF膜,转膜条件:300 mA恒流,转膜时间1~2 h。5%脱脂牛奶封闭1 h,与TAGLN、α-SMA、OPN、NF-κB p65、p-NF-κB p65、MMP-9和GAPDH(均以1∶2 000稀释)一抗4 ℃孵育过夜,然后与山羊抗小鼠IgG H&L(HRP)二抗(1∶2 000稀释)室温孵育2 h。DAB显影,GAPDH作为上样对照。

1.6 统计学分析

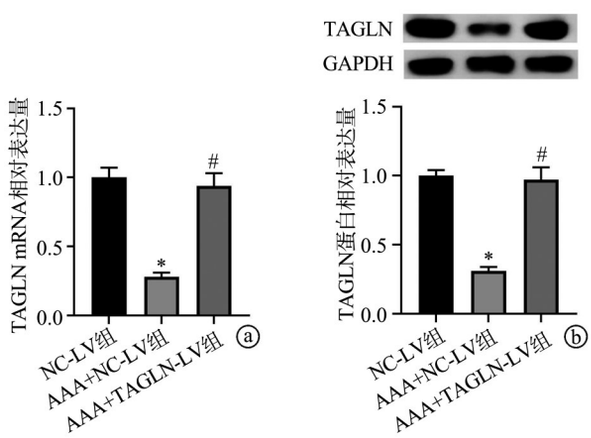
采用SPSS 22.0软件和GraphPad 8.0软件进行分析,结果以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间差异采用单因素方差分析,两两比较采用*Turkey*检验。体外实验均重复6次。$P<0.05$表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 上调TAGLN对AAA小鼠腹主动脉组织形态的影响

与NC-LV组相比,AAA+NC-LV组的TAGLN mRNA和蛋白表达水平均降低($P<0.05$);与AAA+NC-LV组相比,AAA+TAGLN-LV组的TAGLN mRNA和蛋白表达水平均升高($P<0.05$),见图1。

AAA小鼠腹主动脉组织HE染色显示,NC-LV组腹主动脉形态正常;AAA+NC-LV组表现出明显AAA特征,主动脉直径和主动脉壁厚度显著增加;而AAA+TAGLN-LV组的腹主动脉形态基本恢复正常,AAA特征明显减少,见图2。




a:TAGLN mRNA相对表达;b:TAGLN蛋白相对表达 *:与NC-LV组比较,$P<0.05$;#:与AAA+NC-LV组比较,$P<0.05$

**图1 各组小鼠腹主动脉组织中TAGLN mRNA和蛋白表达**

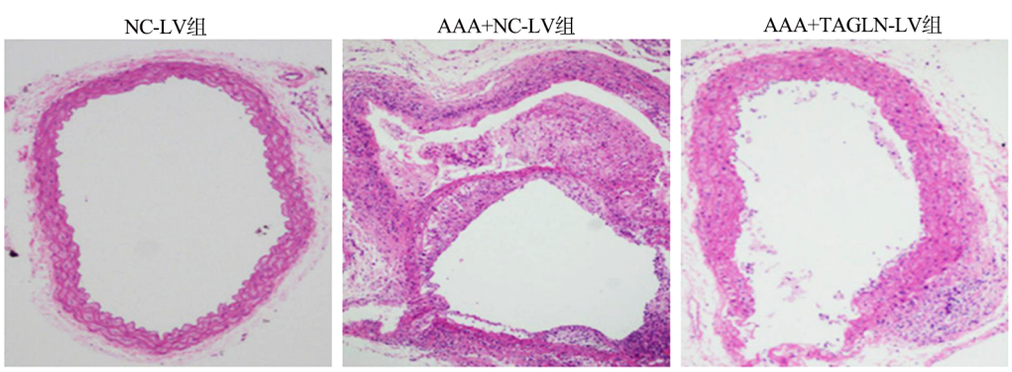



**图2 各组AAA小鼠腹主动脉组织HE染色(×200)**

2.2 上调TAGLN对AAA小鼠VSMC表型转换和NF-κB/MMP-9信号通路的影响

与NC-LV组相比,AAA+NC-LV组α-SMA蛋白表达水平降低($P<0.05$),而OPN、p-NF-κB p65/NF-κB p65和MMP-9升高($P<0.05$);与AAA+NC-LV组相比,AAA+TAGLN-LV组α-SMA蛋白表达水平升高($P<0.05$),而OPN、p-NF-κB p65/NF-κB p65和MMP-9降低($P<0.05$),见图3。

2.3 TAGLN对VSMC增殖的影响

与Control组相比,TAGLN-siRNA组的TAGLN mRNA和蛋白表达水平降低($P<0.05$),而TAGLN-OE组升高($P<0.05$),见图4a、b。CCK-8结果显示,与

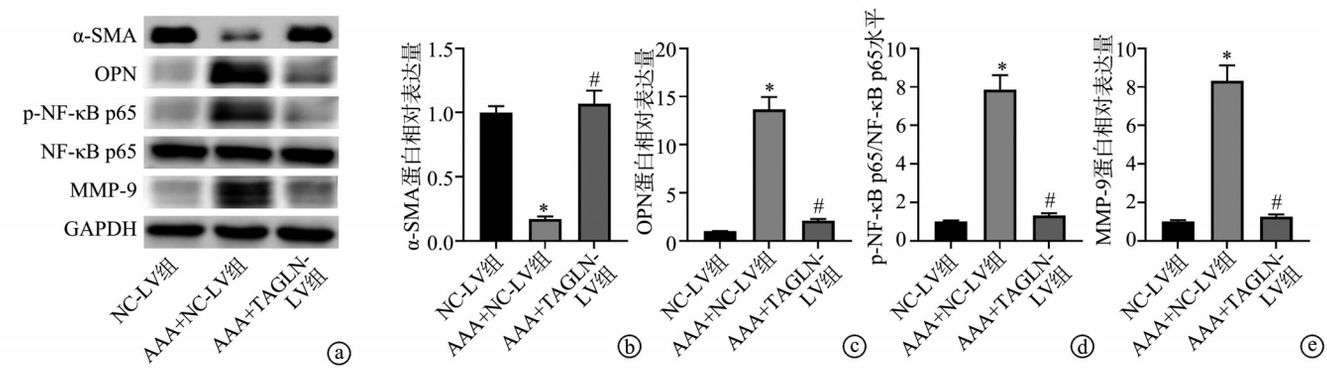
Control组相比,TAGLN-siRNA组的相对细胞活力升高($P$<0.05),而TAGLN-OE组的相对细胞活力降低($P$<0.05),见图4c。

2.4　TAGLN对VSMC迁移的影响

与Control组相比,TAGLN-siRNA组的迁移细胞数增加($P$<0.05),而TAGLN-OE组迁移细胞数减少($P$<0.05),见图5。

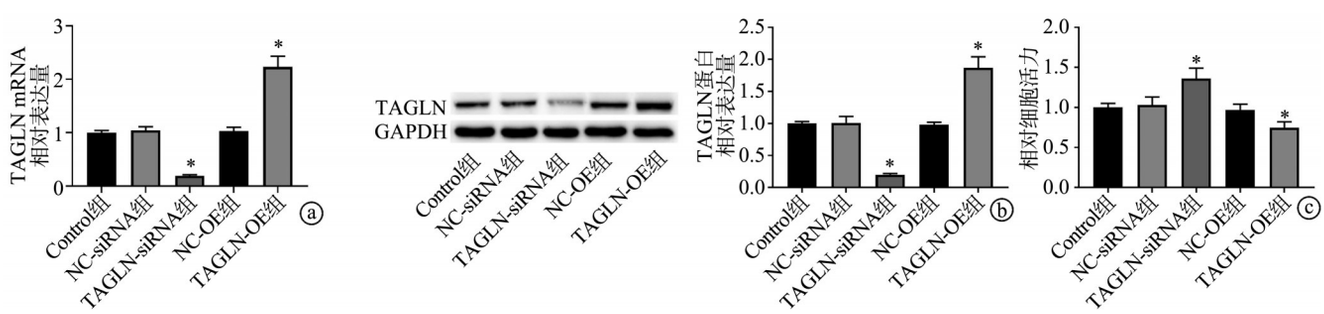
2.5　TAGLN对VSMC表型转换和NF-κB/MMP-9信号通路的影响

与Control组相比,TAGLN-siRNA组的α-SMA蛋白表达水平降低($P$<0.05),OPN、p-NF-κB p65/NF-κB p65和MMP-9升高($P$<0.05);与Control组相比,TAGLN-OE组的α-SMA蛋白表达水平升高($P$<0.05),OPN、p-NF-κB p65/NF-κB p65和MMP-9降低($P$<0.05),见图6。



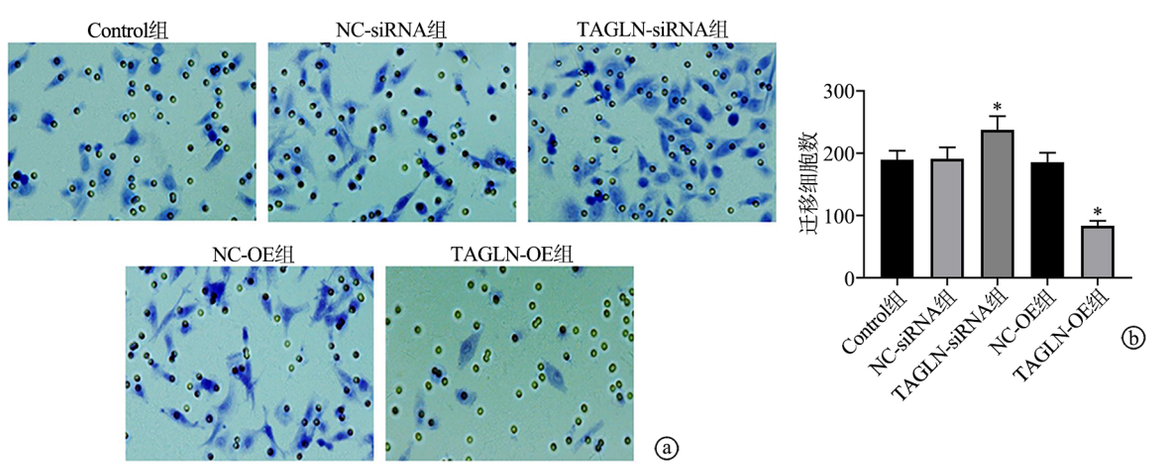

a:蛋白条带;b~e:α-SMA、OPN、p-NF-κB p65/NF-κB p65和MMP-9定量分析　*:与NC-LV组比较,$P$<0.05;#:与AAA+NC-LV组比较,$P$<0.05

**图3　各组小鼠AAA组织中相关蛋白表达**



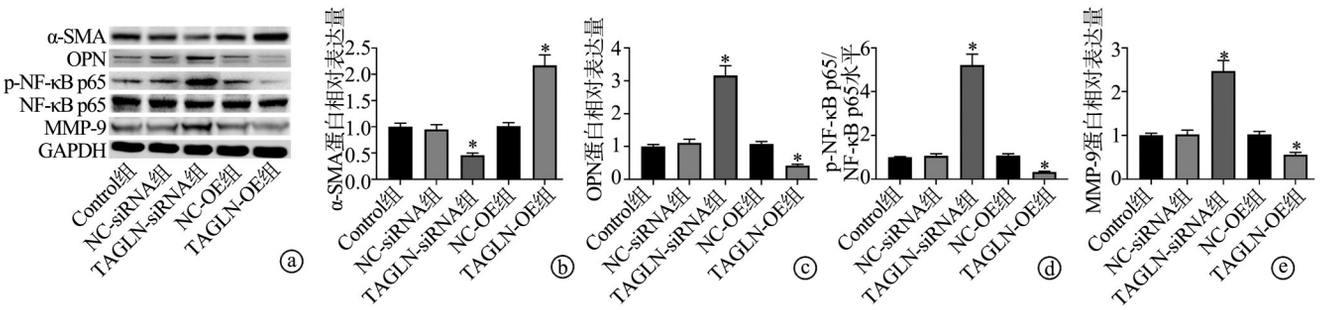

a:TAGLN mRNA相对表达量;b:TAGLN蛋白相对表达量;c:VSMC的细胞活力　*:与Control组比较,$P$<0.05

**图4　VSMC中TAGLN mRNA和蛋白表达及细胞活力**




a:Transwell光镜图(×400);b:迁移细胞数　*:与Control组比较,$P$<0.05

**图5　Transwell检测各组VSMC的迁移能力**




a:蛋白条带;b~e:α-SMA、OPN、p-NF-κB p65/NF-κB p65和MMP-9定量分析 *:与Control组比较,$P<0.05$

**图6 各组VSMC中相关蛋白表达**

## 3 讨论

AAA是腹腔主动脉发生不可逆病理性扩张导致,以基质降解和炎症为特征,容易破裂。AAA的发病率一直在稳步上升,并且随着年龄的增长而升高,尤其在65岁以上的男性中[15]。AAA是一种危及生命的动脉瘤,其病死率非常高。AAA的发生发展伴异常的血管生成[16-18]。TAGLN是一种细胞骨架相关蛋白,具有多种生物学功能,通常被认为是一种肿瘤抑制因子,在多种癌细胞中下调[19]。研究表明,TAGLN敲除可诱导人脐静脉内皮细胞的生长,促进血管生成[20]。另外,Huang等[21]检测了先天性心脏病合并肺动脉高压患者肺组织中TAGLN的表达发现,TAGLN在肺动脉平滑肌细胞中高表达,且TAGLN表达水平与病理分级呈正相关。本课题组前期预实验发现,在AAA患者血清中TAGLN的水平降低,并参与AAA的进展。基于以上背景,我们推测TAGLN可能在AAA的发生发展中发挥重要的生物学功能。因此,本研究通过AngⅡ诱导AAA小鼠模型,并在其腹主动脉外膜下注射TAGLN-LV上调TAGLN表达,HE染色结果显示,上调TAGLN表达显著减少了AAA小鼠腹主动脉组织病变,证实TAGLN在AAA发展中具有抑制作用。

AAA是一种退行性血管病变,VSMC的表型转换在其血管重塑中发挥重要作用。VSMC包括收缩型和分泌型[22]。AAA发展过程中,多种代谢产物和炎症因子可诱导VSMC从收缩型向分泌型的转换,分泌型VSMC不仅具有较强的增殖和迁移能力,而且可分泌大量炎症因子和细胞外基质,致使血管重塑[23]。α-SMA是收缩型VSMC标记物,OPN是分泌型VSMC标记物,AngⅡ可诱导VSMC的表型转换[24]。本研究也发现,上调TAGLN使小鼠AAA组织中α-SMA的表达升高,OPN的表达降低;体外研究结果显示,上调TAGLN导致VSMC中α-SMA的表达显著升高,OPN的表达降低,并且VSMC的增殖和迁移能力也降低,而下调TAGLN则相反。以上结果说明,TAGLN可调控VSMC的表型转换。

细胞外基质是维持正常组织结构与功能的必需物质,其合成和降解可影响AAA的发生发展。Sangiorgi等[25]发现,AAA组织中MMP-9的表达水平高于单纯硬化闭塞的血管壁组织。因此,MMP-9可能是参与AAA进展的主要MMPs。本研究表明,上调TAGLN显著抑制了AAA小鼠腹主动脉组织及VSMC中MMP-9的表达;而下调TAGLN则促进了VSMC中MMP-9的表达。有文献报道,人纤维肉瘤细胞HT1080中TAGLN的过表达降低了MMP-9的表达,而敲低TAGLN则促进了MMP-9的合成[26]。这些结果说明TAGLN可能通过调控MMP-9来影响肿瘤的发生发展。

有学者认为,AAA是一种慢性炎症性疾病,表现为炎症细胞浸润、炎症反应加剧、中层弹力蛋白基质破坏,导致动脉持续扩张[27-28]。巨噬细胞和淋巴细胞等炎症细胞的积累可导致AAA发生甚至破裂[29]。大量外源性免疫细胞浸润主动脉组织,诱导MMPs和促炎细胞因子分泌,从而导致细胞外基质降解,对动脉壁造成进行性损伤[30]。体内外研究表明,NF-κB信号通路在炎症反应的调节中起着重要作用[31]。为响应各种刺激,活化的NF-κB二聚体易位进入细胞核并促进白细胞介素IL-1β、IL-6和TNF-α等下游促炎因子分泌[32];随后,这些细胞因子反过来激活NF-κB信号通路,从而加重炎症微环境[33]。据报道,TAGLN通过调节VSMC中的血清反应因子转录活性来抑制细胞因子诱导的炎症和NF-κB诱导激酶的转录[34]。Wen等[35]也发现,下调TAGLN激活了前列腺癌细胞中的NF-κB和Myc信号通路。另外,NF-κB信号通路的激活可诱导MMP-9的表达[36]。本研究表明,上调TAGLN显著抑制了小鼠AAA组织及VSMC中NF-κB p65的磷酸化;而下调TAGLN则促进了VSMC中NF-κB p65的磷酸化。因此,TAGLN可能通过调控NF-κB/MMP-9信号通路参与AAA的发生发展。

综上,上调TAGLN可有效抑制AAA的发生发展,其机制可能与TAGLN对VSMC表型转换及NF-κB/MMP-9信号通路的调控有关。靶向TAGLN可能是治疗AAA的潜在策略。

## [参考文献]


[1] Guirguis-Blake JM, Beil TL, Senger CA, et al. Primary care screening for abdominal aortic aneurysm: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force[J]. JAMA, 2019, 322(22): 2219-2238. doi: 10.1038/s41569-018-0114-9.

[2] Klaus V, Tanios-Schmies F, Reeps C, et al. Association of matrix metalloproteinase levels with collagen degradation in the context of abdominal aortic aneurysm[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2017, 53(4): 549-558. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.12.030.

[3] Sun L, Zhao M, Zhang J, et al. MiR-29b downregulation induces phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells: implication for intracranial aneurysm formation and progression to rupture[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(2): 510-518. doi: 10.1159/000456887.

[4] Campbell GR, Campbell JH. Smooth muscle phenotypic changes in arterial wall homeostasis: implications for the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Exp Mol Pathol, 1985, 42(2): 139-162. doi: 10.1016/0014-4800(85)90023-1.

[5] Li H, Bai S, Ao Q, et al. Modulation of immune-inflammatory responses in abdominal aortic aneurysm: emerging molecular targets[J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 7213760. doi: 10.1155/2018/7213760.

[6] Annabi B, Shédid D, Ghosn P, et al. Differential regulation of matrix metalloproteinase activities in abdominal aortic aneurysms[J]. J Vasc Surg, 2002, 35(3): 539-546. doi: 10.1067/mva.2002.121124.

[7] McMillan WD, Pearce WH. Increased plasma levels of metalloproteinase-9 are associated with abdominal aortic aneurysms[J]. J Vasc Surg, 1999, 29(1): 122-127. doi: 10.1016/s0741-5214(99)70363-0.

[8] Al-Sadi R, Engers J, Haque M, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) induced disruption of intestinal epithelial tight junction barrier is mediated by NF-κB activation[J]. PLoS One, 2021, 16(4): e0249544. doi: 10.1371/journal.pone.0249544.

[9] Qin W, Li J, Zhu R, et al. Melatonin protects blood-brain barrier integrity and permeability by inhibiting matrix metalloproteinase-9 via the NOTCH3/NF-κB pathway[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(23): 11391-11415. doi: 10.18632/aging.102537.

[10] Assinder SJ, Stanton JA, Prasad PD. Transgelin: an actin-binding protein and tumour suppressor[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2009, 41(3): 482-486. doi: 10.1016/j.biocel.2008.02.011.

[11] Elsafadi M, Manikandan M, Dawud RA, et al. Transgelin is a TGFβ-inducible gene that regulates osteoblastic and adipogenic differentiation of human skeletal stem cells through actin cytoskeleston organization[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(8): e2321. doi: 10.1038/cddis.2016.196.

[12] Feil S, Hofmann F, Feil R. SM22alpha modulates vascular smooth muscle cell phenotype during atherogenesis[J]. Circ Res, 2004, 94(7): 863-865. doi: 10.1161/01.RES.0000126417.38728.F6.

[13] Zhang R, Shi L, Zhou L, et al. Transgelin as a therapeutic target to prevent hypoxic pulmonary hypertension[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 306(6): L574-L583. doi: 10.1152/ajplung.00327.2013.

[14] 孙静媛,高 凌,叶迎春,等. 血管紧张素Ⅱ和胡索酸-3-氨基丙腈联合诱导小鼠建立腹主动脉瘤模型的特点[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(3): 264-267. doi: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.03.012.

[15] Hellawell HN, Mostafa A, Kyriacou H, et al. Abdominal aortic aneurysms part one: epidemiology, presentation and preoperative considerations[J]. J Perioper Pract, 2021, 31(7/8): 274-280. doi: 10.1177/1750458920954014.

[16] 胡 杰,曹根茂,张瑞婧,等. 加权基因共表达网络分析黏附基因在腹主动脉瘤中相关机制[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(10): 1918-1921. doi: 10.3760/cma.j.cn421213-20201113-01408.

[17] 王斯悦,秦雪英,隗英琦,等. 腹主动脉瘤MTHFR-MMP2基因-基因交互作用研究[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(12): 1117-1125. doi: 10.16016/j.1000-5404.202101018.

[18] 张炜宗,袁 红,孙金栋,等. 血管紧张素转换酶基因多态性与主动脉瘤易感性的荟萃分析[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(6): 550-558.

[19] Li Q, Shi R, Wang Y, et al. TAGLN suppresses proliferation and invasion, and induces apoptosis of colorectal carcinoma cells[J]. Tumour Biol, 2013, 34(1): 505-513. doi: 10.1007/s13277-012-0575-0.

[20] Tsuji-Tamura K, Morino-Koga S, Suzuki S, et al. The canonical smooth muscle cell marker TAGLN is present in endothelial cells and is involved in angiogenesis[J]. J Cell Sci, 2021, 134(15): jcs254920. doi: 10.1242/jcs.254920.

[21] Huang L, Li L, Yang T, et al. Transgelin as a potential target in the reversibility of pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(12): 6249-6261. doi: 10.1111/jcmm.13912.

[22] Basatemur GL, Jørgensen HF, Clarke MCH, et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(12): 727-744. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306361.

[23] Riches K, Clark E, Helliwell RJ, et al. Progressive development of aberrant smooth muscle cell phenotype in abdominal aortic aneurysm disease[J]. J Vasc Res, 2018, 55(1): 35-46. doi: 10.1159/000484088.

[24] 方 立,陈美芳,余国龙,等. 内皮祖细胞对血管紧张素Ⅱ诱导的血管平滑肌细胞表型转化的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(6): 459-464.

[25] Sangiorgi G, D'Averio R, Mauriello A, et al. Plasma levels of metalloproteinases-3 and -9 as markers of successful abdominal aortic aneurysm exclusion after endovascular graft treatment[J]. Circulation, 2001, 104(12 Suppl 1): I288-I295. doi: 10.1161/hc37t1.094596.

[26] Nair RR, Solway J, Boyd DD. Expression cloning identifies transgelin (SM22) as a novel repressor of 92-kDa type IV collagenase (MMP-9) expression[J]. J Biol Chem, 2006, 281(36): 26424-26436. doi: 10.1074/jbc.M602703200.

[27] Wang YD, Liu ZJ, Ren J, et al. Pharmacological therapy of abdominal aortic aneurysm: an update[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2018, 16(2): 114-124. doi: 10.2174/1570161115666170413145705.

[28] Yuan Z, Lu Y, Wei J, et al. Abdominal aortic aneurysm: roles of inflammatory cells[J]. Front Immunol, 2020, 11: 609161. doi: 10.3389/fimmu.2020.609161.

[29] Liu Z, Fitzgerald M, Meisinger T, et al. CD95-ligand contributes to abdominal aortic aneurysm progression by modulating inflammation[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(4): 807-818. doi: 10.1093/cvr/cvy264.