

PCSK9通过细胞程序性死亡参与主动脉瘤和夹层的发生和进展

舒宏运 李健洪 李金花 吕自明 李巧汶

【摘要】 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 属于前蛋白转化酶家族, 不仅能影响脂质代谢, 还能通过细胞程序性死亡 (PCD) 参与主动脉瘤和夹层 (AAD) 发病。该文介绍 PCSK9 通过介导细胞凋亡、自噬、焦亡和铁死亡等 PCD 过程参与 AAD 的发生和进展。

【关键词】 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 主动脉瘤; 主动脉夹层; 细胞程序性死亡

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2025.01.008

主动脉瘤和夹层 (AAD) 分为主动脉瘤 (AA) 和急性主动脉综合征 (AAS), 其中 AAS 包括经典的主动脉夹层 (AD)。AA 是在高压血流冲击下主动脉壁直径增大超过 50% 的瘤样扩张, AD 则是由主动脉内膜撕裂或主动脉壁出血引起的主动脉壁层分离^[1-2]。Iida 等^[3]在 AD 患者的血管组织病变处发现, 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 在血管平滑肌细胞 (VSMC) 形成的钙化区域周围表达水平显著升高, 尤其是合成表型的 VSMC 区域, PCSK9 可能通过细胞程序性死亡 (PCD) 参与 AD 进展。

1 PCSK9与PCD

PCSK9 属于前蛋白转化酶家族, 通过结合肝细胞表面低密度脂蛋白受体 (LDLR) 并将其运送至溶酶体中来减少 LDLR 数量, 同时抑制低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的清除, 导致脂质代谢紊乱^[4]。

经典的 PCD 包括坏死性凋亡、铁死亡、焦亡、自噬依赖性细胞死亡等^[5]。研究表明, PCSK9 通过介导细胞凋亡、焦亡、自噬及铁死亡等 PCD 过程, 引起 VSMC 和内皮细胞 (EC) 的损伤及死亡, 进而损伤血管壁, 加剧主动脉的退行性变, 参与 AAD 的发生和进展^[6-7]。

2 PCSK9通过介导细胞凋亡参与AAD发生

VSMC 具有调节血管弹性的能力, 是维持主动脉正常结构和功能的主要细胞。PCSK9 可促进

VSMC 的凋亡和去分化, 引起主动脉结构破坏和血管收缩及舒张功能失衡, 同时促进细胞外基质降解和脂肪细胞因子表达, 参与 AA 形成^[8-9]。血管壁内膜损伤被认为是 AD 发生的关键病理改变, 与 EC 丢失有关。在 AD 患者分离的血管组织中, EC 出现数量明显减少及功能异常, 提示 EC 凋亡可能是 AAD 发生的主要原因^[10]。

VSMC 形成多倍体 (DNA 含量 ≥ 4 nm 的细胞状态) 后会发生衰老和凋亡^[11]。Guo 等^[12]发现, PCSK9 过表达可显著上调细胞周期蛋白 (cyclin) B1 的表达, 并下调 Aurora 激酶 B 及磷酸化 Aurora 激酶 B 的表达, 促进 VSMC 多倍体形成。Tanaka 等^[13]研究表明, PCSK9 通过下调 VSMC 上载脂蛋白 E 受体 2 (ApoER2) 的表达损害细胞分裂过程, 加速 VSMC 衰老, 促进腹主动脉瘤 (AAA) 等退行性血管病变的发生。体外研究证实, 重组 PCSK9 处理 VSMC 会损伤线粒体 DNA (mtDNA), 激活 VSMC 凋亡途径^[14]。

PCSK9 过表达可促进 EC 凋亡及动脉粥样硬化易发区域的胆固醇沉积, 抑制 PCSK9 表达可促进抗凋亡蛋白的表达。PCSK9 能改变 p38 和 c-Jun 氨基末端激酶的磷酸化, 靶向 PCSK9 可能通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 信号通路抑制 EC 凋亡^[15]。B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、半胱氨酰天冬氨酸蛋白酶 (caspase)-3 和 caspase-9 的激活被认为是启动凋亡程序的关键步骤, PCSK9 可通过影响 Bcl-2/Bax/caspase-9/caspase-3 信号通路直接诱导 EC 凋亡^[16]。体外实验发现, 下调 EC 中 PCSK9 的表达可抑制促

作者单位: 511518 广州医科大学附属清远医院 (清远市人民医院) 心血管内科 (舒宏运, 李健洪, 李金花, 吕自明); 510550 广州市老年医院心血管内科 (李巧汶)
通信作者: 李巧汶, E-mail: Stevenxzfi@sina.com

凋亡因子 Bax、caspase-3 和 caspase-9 表达,促进抗凋亡因子 Bcl-2 表达,减少细胞凋亡^[15,17]。Wu 等^[18]研究发现,应用 PCSK9 小干扰 RNA (siRNA) 预处理人脐静脉内皮细胞 (HUVEC),可以阻断氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)对凋亡程序的启动作用。

3 PCSK9通过介导自噬参与AAD发生

自噬存在于真核细胞的溶酶体中,通过回收和分解受损细胞器的氨基酸成分以维持细胞稳态^[19]。EC 和 VSMC 中的保护性自噬可恢复血管舒张、抑制细胞衰老和减少细胞凋亡,抑制病理性血管重构,而过度或有害的自噬会加剧血管重构,导致血管疾病的发生^[20-21]。

Sirtuin 家族中的沉默信息调节因子 (SIRT) 3 具有调节炎症通路和自噬的作用,其通过促进微血管内皮细胞的线粒体自噬清除缺陷线粒体,减少线粒体活性氧 (mtROS) 的产生^[22]。D'Onofrio 等^[23]使用白细胞介素 (IL) -6 处理经 PCSK9 抑制剂 (PCSK9i) 预处理的人主动脉 EC,结果显示 EC 细胞自噬明显受抑制,PCSK9i 能改善 IL-6 诱导的炎症小体活化增加、自噬细胞增加和 mtROS 累积,而抑制 SIRT3 表达可逆转 PCSK9i 的有益作用,表明 PCSK9i 在 EC 中具有抗炎、抗自噬和抗氧化等特性,且这些作用可能至少部分由 SIRT3 介导。Marfella 等^[24]研究发现,接受 PCSK9i 治疗的 AAD 患者颈动脉内膜 SIRT3 水平升高,促炎因子表达水平降低。转录因子 EB (TFEB) 是溶酶体生物发生和自噬的主要调节因子,通过结合基因启动子中协调溶酶体表达的调节元件,调节多种溶酶体基因的表达^[25]。在 PCSK9/血管紧张素 (Ang) II 和 β -氨基丙腈 (BAPN) /Ang II 诱导的小鼠 AAA 模型中,VSMC 特异性缺失 TFEB 可促进 VSMC 凋亡并加速 AAA 形成^[26]。

4 PCSK9通过介导焦亡参与AAD发生

焦亡又称为继发性坏死,是非凋亡性 PCD,与炎症反应密切相关。焦亡主要由炎性小体的特殊先天免疫传感器触发,并由 caspase 家族 (如 caspase-1/3/4/5/8/11) 和 Gasdermin (GSDM) 蛋白家族执行。血管 EC 是焦亡发生的主要场所,EC 的焦亡可引起血管内膜撕裂,导致 AD 发生^[27]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 是细胞质中的模式识别受体,激活 NLRP3 可促进 caspase-1 活化及 IL-1 β 、IL-18 降解,诱导炎症反应及细胞焦亡。有研究报道,在动脉粥样硬化中

PCSK9 与 NLRP3 炎症小体之间存在相互作用^[28]。Huang 等^[29]在 HUVEC 和小鼠脓毒症模型中发现,脓毒症发生时 PCSK9 表达升高可激活 NLRP3 炎症小体,诱导炎症反应,导致血管内皮功能障碍。

线粒体损伤可引起三磷酸腺苷 (ATP) 水平下降,同时激活 NLRP3 炎症小体。泛醇-细胞色素 C 还原酶核心蛋白 1 (UQCRC1) 是线粒体呼吸链复合体 III 的亚基,抑制 UQCRC1 表达会加剧 EC 焦亡。Zeng 等^[30]应用 ox-LDL 刺激 HUVEC 并检测其炎症因子的释放及焦亡水平,结果显示 PCSK9 过表达可促进活性氧 (ROS)、NLRP3、caspase-1 自催化产物 caspase-1 片段和 IL-1 β 的表达,抑制 UQCRC1 表达,表明 PCSK9 可能通过 UQCRC1/ROS 通路促进 EC 焦亡。此外,PCSK9 通过损伤 mtDNA 和激活 NLRP3 炎症小体信号通路,调节 caspase-1 依赖性焦亡^[31]。线粒体 Sirtuin 家族中的 SIRT4 与血管功能障碍有关。Martino 等^[32]使用 PCSK9i 处理 HUVEC 可导致 SIRT4 水平增加,SIRT4 水平升高可对抗脓毒性炎症级联反应导致的 EC 焦亡和自噬,增强血管保护作用,并在一定程度抑制动脉粥样硬化的发生。

5 PCSK9通过介导铁死亡参与AAD发生

铁死亡是新的 PCD 形式,由铁依赖性脂质过氧化作用驱动^[33]。铁死亡主要特征是铁代谢紊乱导致细胞内铁超载,通过芬顿反应诱导脂质过氧化及 ROS 产生,导致细胞死亡^[34]。核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 是抗氧化反应的主要协调者,也是铁死亡抗性基因。在 PCSK9 过表达诱导的高脂血症小鼠模型中,主动脉巨噬细胞 Nrf2 缺乏可导致与炎症、铁稳态、细胞损伤或死亡相关的亚型特异性转录组发生变化^[35]。

线粒体产生的 ROS 可驱动铁死亡。既往研究发现,炎症刺激脂多糖 (LPS) 处理培养的 VSMC 后,可导致 PCSK9 释放,并诱导 mtDNA 损伤及 mtROS 的释放,而 mtROS 的释放可加重 mtDNA 损伤,进一步刺激 PCSK9 释放,提示 mtROS 在 PCSK9-mtDNA 损伤中发挥重要作用^[14]。使用人重组 PCSK9 蛋白处理 EC 和 VSMC 时,mtROS 产生显著增多,并呈现剂量依赖关系^[36]。

铁死亡可能通过调节 VSMC 影响 AAA 进展。Zhuang 等^[37]使用生物信息学方法研究发现,AAA 患者高表达 PCSK9,并与部分嗜铁基因 (如 *DLD* 和 *RPS19BP1*) 的表达呈负相关,表明 PCSK9 通过

与铁死亡相关基因 (FRG) 的相互影响而发挥作用。

6 小结

PCSK9 通过介导细胞凋亡、自噬、焦亡及铁死亡等 PCD 过程, 导致 VSMC 和 EC 的损伤及死亡, 参与 AAD 的发生和进展。血清 PCSK9 水平可能成为评估 AAD 风险的指标, PCSK9i 未来有望成为有效预防和治疗 AAD 的方法。

参 考 文 献

- [1] Quintana RA, Taylor WR. Introduction to the compendium on aortic aneurysms[J]. *Circ Res*, 2019, 124(4):470-471.
- [2] Bossone E, Eagle KA. Epidemiology and management of aortic disease: aortic aneurysms and acute aortic syndromes[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(5):331-348.
- [3] Iida Y, Tanaka H, Sano H, et al. Ectopic expression of PCSK9 by smooth muscle cells contributes to aortic dissection[J]. *Ann Vasc Surg*, 2018, 48:195-203.
- [4] Hummelgaard S, Vilstrup JP, Gustafsen C, et al. Targeting PCSK9 to tackle cardiovascular disease[J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 249:108480.
- [5] Tsujimoto Y. Multiple ways to die: non-apoptotic forms of cell death[J]. *Acta Oncol*, 2012, 51(3):293-300.
- [6] Tavori H, Giunzioni I, Predazzi IM, et al. Human PCSK9 promotes hepatic lipogenesis and atherosclerosis development via apoE- and LDLR-mediated mechanisms[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 110(2):268-278.
- [7] Liu SJ, Wu JZ, Stolarz A, et al. PCSK9 attenuates efferocytosis in endothelial cells and promotes vascular aging[J]. *Theranostics*, 2023, 13(9):2914-2929.
- [8] Guo YN, Yan BJ, Gui Y, et al. Physiology and role of PCSK9 in vascular disease: potential impact of localized PCSK9 in vascular wall[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(4):2333-2351.
- [9] 夏佳春, 侯磊. PCSK9在动脉粥样硬化性心血管疾病炎症反应中的作用[J]. *国际心血管病杂志*, 2023, 50(1):5-8.
- [10] Chen Y, He Y, Wei X, et al. Targeting regulated cell death in aortic aneurysm and dissection therapy[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 176:106048.
- [11] McCrann DJ, Nguyen HG, Jones MR, et al. Vascular smooth muscle cell polyploidy: an adaptive or maladaptive response?[J]. *J Cell Physiol*, 2008, 215(3):588-592.
- [12] Guo YN, Tang ZH, Yan BJ, et al. PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) triggers vascular smooth muscle cell senescence and apoptosis: implication of its direct role in degenerative vascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(1):67-86.
- [13] Tanaka H, Inuzuka K, Iida Y, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 is associated with degenerating adipocytes in abdominal aortic aneurysm[J]. *J Oleo Sci*, 2018, 67(10):1355-1360.
- [14] Ding ZF, Liu SJ, Wang XW, et al. Cross-talk between PCSK9 and damaged mtDNA in vascular smooth muscle cells: role in apoptosis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 25(18):997-1008.
- [15] Li J, Liang X, Wang YY, et al. Investigation of highly expressed PCSK9 in atherosclerotic plaques and ox-LDL-induced endothelial cell apoptosis[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2):1817-1825.
- [16] Green DR. Caspase activation and inhibition[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2022, 14(8):a041020.
- [17] Sundararaman SS, Döring Y, van der Vorst EPC. PCSK9: a multifaceted protein that is involved in cardiovascular biology[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7):793.
- [18] Wu CY, Tang ZH, Jiang L, et al. PCSK9 siRNA inhibits HUVEC apoptosis induced by ox-LDL via Bcl/Bax-caspase9-caspase3 pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 359(1-2):347-358.
- [19] Shen WL, Tian C, Chen H, et al. Oxidative stress mediates chemerin-induced autophagy in endothelial cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 55:73-82.
- [20] Ren HG, Dai RC, Nik Nabil WN, et al. Unveiling the dual role of autophagy in vascular remodelling and its related diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168:115643.
- [21] 袁得强, 林浩, 朱国旗, 等. 自噬在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. *同济大学学报 (医学版)*, 2022, 43(1):138-144.
- [22] Li GH, Wang XP, Yang HY, et al. α -Linolenic acid but not linolenic acid protects against hypertension: critical role of SIRT3 and autophagic flux[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2):83.
- [23] D'Onofrio N, Prattichizzo F, Marfella R, et al. SIRT3 mediates the effects of PCSK9 inhibitors on inflammation, autophagy, and oxidative stress in endothelial cells[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2):531-542.
- [24] Marfella R, Prattichizzo F, Sardù C, et al. Evidence of an anti-inflammatory effect of PCSK9 inhibitors within the human atherosclerotic plaque[J]. *Atherosclerosis*, 2023, 378:117180.
- [25] Fang ZM, Feng X, Chen Y, et al. Targeting autophagy in aortic aneurysm and dissection[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153:113547.
- [26] Lu HC, Sun JJ, Liang WY, et al. Cyclodextrin prevents abdominal aortic aneurysm via activation of vascular smooth muscle cell transcription factor EB[J]. *Circulation*, 2020, 142(5):483-498.
- [27] Chen C, Gao LL, Ge HW, et al. A neural network model was constructed by screening the potential biomarkers of aortic dissection based on genes associated with pyroptosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(21):12388-12399.
- [28] Ruscica M, Ferri N, Macchi C, et al. Lipid lowering drugs and inflammatory changes: an impact on cardiovascular outcomes?[J]. *Ann Med*, 2018, 50(6):461-484.
- [29] Huang LX, Li YJ, Cheng Z, et al. PCSK9 promotes endothelial dysfunction during sepsis via the TLR4/MyD88/NF- κ B and NLRP3 pathways[J]. *Inflammation*, 2023, 46(1):115-128.
- [30] Zeng JF, Tao J, Xi LZ, et al. PCSK9 mediates the oxidative low-density lipoprotein-induced pyroptosis of vascular endothelial cells via the UQCRC1/ROS pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(4):53.
- [31] Wang YN, Fang D, Yang QZ, et al. Interactions between PCSK9

- and NLRP3 inflammasome signaling in atherosclerosis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1126823.
- [32] Martino E, D'Onofrio N, Balestrieri A, et al. MiR-15b-5p and PCSK9 inhibition reduces lipopolysaccharide-induced endothelial dysfunction by targeting SIRT4[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1):66.
- [33] Wang K, Chen XZ, Wang YH, et al. Emerging roles of ferroptosis in cardiovascular diseases[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):394.
- [34] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5):1060-1072.
- [35] Sarad K, Stefańska M, Kraszewska I, et al. Single-cell transcriptomics reveals subtype-specific molecular profiles in Nrf2-deficient macrophages from murine atherosclerotic aortas[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1249379.
- [36] Ding ZF, Liu SJ, Wang XW, et al. Hemodynamic shear stress via ROS modulates PCSK9 expression in human vascular endothelial and smooth muscle cells and along the mouse aorta[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(9):760-771.
- [37] Zhuang JL, Zhu H, Cheng ZQ, et al. PCSK9, a novel immune and ferroptosis related gene in abdominal aortic aneurysm neck[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):6054.
- (收稿:2024-03-20 修回:2024-09-10)
(本文编辑:王群)

（上接第 27 页）

- [29] Zhou DL, Yu LF, Fu H, et al. Netrin-1 plays a role in the effect of moderate exercise on myocardial fibrosis in rats[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2):e0199802.
- [30] Mehdiipoor M, Damirchi A, Razavi Tousi SMT, et al. Concurrent vitamin D supplementation and exercise training improve cardiac fibrosis via TGF- β /Smad signaling in myocardial infarction model of rats[J]. *J Physiol Biochem*, 2021, 77(1):75-84.
- [31] Niu XH, Liu RH, Lv X, et al. Activating $\alpha 7$ nAChR helps post-myocardial infarction healing by regulating macrophage polarization via the STAT3 signaling pathway[J]. *Inflamm Res*, 2023, 72(4):879-892.
- [32] 王友华, 马美, 陈伟, 等. 有氧运动调节副交感神经及其受体改善心肌梗大鼠心脏功能机制探讨[J]. *中国体育科技*, 2021, 57(11):52-58.
- [33] Chen Y, Huang Q, Feng Y. Exercise improves cardiac function in the aged rats with myocardial infarction[J]. *Physiol Res*, 2023, 72(1):27-35.
- [34] Cai MX, Xu ZJ, Bo WY, et al. Up-regulation of Thioredoxin 1 by aerobic exercise training attenuates endoplasmic reticulum stress and cardiomyocyte apoptosis following myocardial infarction[J]. *Sports Med Health Sci*, 2020, 2(3):132-140.
- [35] Naderi N, Hemmatinafar M, Gaeini AA, et al. High-intensity interval training increase GATA4, CITED4 and c-Kit and decreases C/EBP β in rats after myocardial infarction[J]. *Life Sci*, 2019, 221:319-326.
- [36] Souza Vieira S, Antonio EL, de Melo BL, et al. Increased myocardial retention of mesenchymal stem cells post-MI by pre-conditioning exercise training[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(4):730-741.
- [37] Ghanimati R, Rajabi H, Ramezani F, et al. The effect of preconditioning with high-intensity training on tissue levels of G-CSF, its receptor and C-kit after an acute myocardial infarction in male rats[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1):75.
- (收稿:2024-06-10 修回:2024-11-14)
(本文编辑:王群)