

## ·综述 General review·

## 炎症在颅内动脉瘤破裂中作用的研究进展

王介南, 朱悦琦

**【摘要】** 研究表明颅内动脉瘤(IA)和遗传基因、血流动力学异常和局部炎症等因素有关,而炎症因素在 IA 的发生、发展、破裂中都扮演了重要角色。IA 炎症反应可由多种炎性细胞/因子参与,如 TNF- $\alpha$  可介导平滑肌细胞(SMC)表型转变并使基质金属蛋白酶(MMP)基因表达的上调,MMP 可破坏细胞外基质(ECM)和内弹力板(IEL),同时因炎症而被募集的巨噬细胞可介导管壁退行性改变并逐步放大炎症反应,最终炎性细胞/因子共同作用引起 IA 的破裂。提高对炎症引起 IA 破裂相关机制的认识,有助于寻求安全、有效和精准的治疗策略,为临床提供新的防治选择。本文就炎症与 IA 破裂关系,及其可能的抗炎治疗降低 IA 破裂风险进行综述。

**【关键词】** 炎症; 颅内动脉瘤; 破裂

中图分类号:R541 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-04-0423-06

**Research progress in the role of inflammation in the rupture of intracranial aneurysms** WANG Jienan, ZHU Yueqi. Department of Radiology, Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: ZHU Yueqi, E-mail: zhuyueqi@hotmail.com

**【Abstract】** Many studies have indicated that intracranial aneurysms(IA) are closely related to genetic genes, hemodynamic abnormalities, local inflammation, etc., and inflammatory factors play an important role in the occurrence, development and rupture of IA. There are many inflammatory cells/factors that can be involved in IA inflammatory response. For example, tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) can mediate the phenotype transformation of smooth muscle cell(SMC) and up-regulate the expressions of matrix metalloproteinase(MMP) genes. MMP can degrade the extracellular matrix(ECM) and internal elastic lamina(IEL). Besides, macrophages recruited by inflammation can mediate the degeneration of vessel wall and gradually amplify the inflammatory response. Finally, the combined actions of inflammatory cells/factors cause the rupture of IA. Further understanding of the mechanisms concerning the inflammation-induced IA rupture is helpful for seeking the safe, effective and precision treatment strategies, thus providing new prevention and treatment options in clinical practice. This article discusses the relationship between inflammation and IA rupture, and introduces some hopeful anti-inflammatory treatments which may probably reduce the risk of IA rupture. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 423-428)

**【Key words】** inflammation; intracranial aneurysm; rupture

非创伤性蛛网膜下腔出血患者中近 85%是由颅内动脉瘤(intracranial aneurysm, IA)破裂引起,其导致的死亡率超过了 25%<sup>[1-2]</sup>。IA 在破裂前可无任何症状,研究显示无症状的 IA 患者是已破裂 IA 患者数量的 10 倍,更需要引起临床重视<sup>[3]</sup>。IA 的病理特征在于由血管内皮功能障碍、内膜增生、细胞

外基质(ECM)的破坏和炎症反应引起动脉壁完整性的丧失<sup>[4]</sup>。炎症在这其中具有较强的促进作用<sup>[5]</sup>,多个研究表明,炎症反应在对动脉壁完整性的破坏中起重要作用<sup>[6-8]</sup>。炎性细胞浸润在动脉瘤不同阶段的是一个持续发展的过程<sup>[9]</sup>。炎症反应相关过程,如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)破

坏弹性纤维、人单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 和转录因子 Ets-1 (E26 transformation-specific-1) 蛋白诱发巨噬细胞浸润, 和巨噬细胞致平滑肌细胞 (SMC) 缺失并释放 MMP 等, 均在引起 IA 破裂中扮演了重要角色。可以发现, 引发炎症的细胞和因子之间有间接或直接的联系, 并通过相关的蛋白通路和基因调控影响着 IA 的破裂。

IA 破裂是一个多因素导致的结果, 而炎症可直接引起 IA 壁退化并导致 IA 增大, 是最终增加 IA 破裂风险的关键环节<sup>[9]</sup>。IA 瘤壁在炎性作用下持续再塑形失代偿而不能抵抗血流动力学的应力时, 便会引起破裂<sup>[4,10]</sup>。现阶段能够预防 IA 进展和破裂的药物疗法仍在研究中, 这些研究大多是基于炎症在 IA 中的作用通路。炎症与 IA 破裂机制及其抗炎治疗的相关研究将为 IA 的临床预防和治疗提供新的选择, 同时对于改善 IA 破裂后的临床预后具有积极作用。本文就炎症与 IA 破裂关系, 及其可能的抗炎治疗降低 IA 破裂风险进行综述。

## 1 炎性细胞因子与 IA 的破裂

在动脉瘤早期, 如高动脉剪切应力引起的血管内皮损伤导致血管内皮功能障碍, 包括血管内分泌功能紊乱、抗血栓形成作用降低、调节血管张力受限等。血管内皮功能障碍促使内皮细胞的数量减少并使部分 SMC 暴露于血液中从而激活了转录因子 Ets-1 的表达。Ets-1 可介导 IA 瘤壁中 MCP-1 的表达并招募更多的巨噬细胞从而促进 IA 的进展<sup>[7]</sup>。巨噬细胞又可直接促进其他炎性细胞因子的释放, 包括 MMP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等<sup>[11]</sup>。已有研究表明, 人动脉瘤中的 IL-1 $\beta$  蛋白水平比正常主动脉高约 20 倍, 其可增加 MCP-1 的产生并加剧炎性反应以促进动脉瘤的进展<sup>[12]</sup>, 但 IL-1 $\beta$  在 IA 中的具体作用有待进一步研究。炎性细胞因子活跃在 IA 的各个阶段, 在破裂时作用尤为突出。

### 1.1 MMP 与 IA 破裂

MMP 是一种可以降解细胞外基质的蛋白水解酶<sup>[13]</sup>, 在动脉瘤中可以检测到 MMP 的表达增加<sup>[14]</sup>。MMP-2 和 MMP-9 的基因表达在破裂动脉瘤中明显高于未破裂的动脉瘤<sup>[15]</sup>。

金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMP) 被认为是 MMP 在组织中的关键抑制因子。在人类 IA 中可以检测到丰富的 TIMP 表达。TIMP-1、TIMP-2 和 TIMP-3 的表达在破裂动脉瘤中高于未破裂动脉瘤<sup>[16]</sup>。在近

期研究中, Kimura 等<sup>[17]</sup>在研究 25 例主动脉夹层患者时, 发现 TIMP-3、TIMP-4 的表达降低。这可能与 miR-21-5p 的表达增加抑制了 TIMP-3 的表达, 最终导致 MMP-TIMP 平衡失调, 并引起主动脉夹层的破裂。综上, 动脉瘤破裂与 MMP-2、MMP-9、TIMP 的表达密切相关, 而 MMPs 和 TIMP 之间的失衡可能在破裂中起重要作用<sup>[18-19]</sup>。

脂多糖 (LPS) 是革兰阴性细菌细胞壁的一部分, 已有研究表明 LPS 可促进 IA 破裂<sup>[20]</sup>。其作用途径可能通过刺激 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 激活核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 家族的表达来实现<sup>[21]</sup>。LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路参与了免疫相关细胞因子 TNF- $\alpha$  的表达<sup>[22]</sup>。TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  等促炎性细胞因子诱导 MMP 的前体 (proMMP) 变为 MMP。最终, MMP 通过 LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路被激活以降解除 ECM 和紧密连接蛋白<sup>[23]</sup>, 导致 IA 壁脆性增加 (如图 1)。

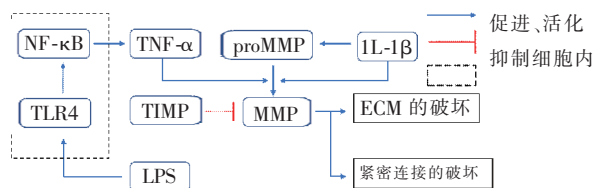


图 1 LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路激活 MMP

研究发现炎性因子如 MMP-9 可以降解弹性蛋白, 而弹性蛋白是 IEL 的蛋白质成分<sup>[19]</sup>。Chatzizisis 等<sup>[24]</sup>发现内皮细胞的减少, 炎性细胞的积聚和 MMP 的活性增加可导致 IEL 的严重破坏。在 15 个人类破裂 IA 样本的检测中, 也没有观察到 IEL<sup>[25]</sup>。MMP 活性增加导致 IEL 的减少, 而做为血管壁弹性结构的 IEL 的丧失增加了 IA 的破裂风险。

### 1.2 TNF- $\alpha$ 与 IA 破裂

TNF- $\alpha$  可通过引起内皮细胞功能障碍, 血小板聚集以及血管 SMC 功能和增殖的改变以介导血管功能障碍。TNF- $\alpha$  在动脉瘤的形成和破裂中均起到了关键作用<sup>[26]</sup>, 且 TNF- $\alpha$  与 IA 破裂风险增加相关<sup>[6]</sup>。巨噬细胞产生 TNF- $\alpha$  可提高细胞凋亡相关蛋白的活化<sup>[27]</sup>, 使 IA 的管壁变薄。而 TNF- $\alpha$  是 IA 中关键的炎性反应因子, 可通过介导内皮损伤、SMC 表型转变、细胞趋化因子的激活、基质重塑基因的上调、自由基的产生导致氧化应激, 并最终引起细胞凋亡<sup>[28]</sup>。

## 2 炎性细胞与 IA 的破裂

多宗研究已经证实, IA 中的炎性细胞主要是巨

噬细胞和 T 淋巴细胞<sup>[7]</sup>, 和少量 B 淋巴细胞, 其浸润的程度被认为与 IA 破裂有关<sup>[29]</sup>。T 细胞是人体细胞免疫的关键。Frosen 等<sup>[29]</sup>学者证明在破裂的 IA 壁中浸润的 T 细胞数量要大于未破裂的 IA。在 Miyata 等<sup>[30]</sup>的研究中, 虽然在 IA 壁中检测到 T 细胞, 但相对于巨噬细胞介导的炎症和管壁退行性改变导致 IA 而言, T 细胞的作用较弱。故 T 细胞在 IA 发病机理中的作用还有待阐明。

巨噬细胞是渗透 IA 病变的主要炎性细胞, 它的积聚可进一步放大和介导炎症<sup>[31]</sup>。NF- $\kappa$ B 在巨噬细胞中被激活并诱导 MCP-1 和血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的表达<sup>[32]</sup>。MCP-1 和 VCAM-1 都是参与单核细胞调控的刺激成分, 可进一步募集巨噬细胞, 导致其浸润到 IA 壁的数量不断增加, 在 IA 破裂时浸润的程度更为突出<sup>[29,33]</sup>。Hosaka 等<sup>[34]</sup>发现小鼠 IA 模型破裂比例增大时, 巨噬细胞浸润明显增多。他们认为巨噬细胞和动脉瘤破裂还存在一定数量依赖的关系。Korkmaz 等<sup>[35]</sup>通过显微手术方式切除 6 个未破裂和 6 个破裂的人类 IA 标本, 研究后发现巨噬细胞在破裂的 IA 中增加明显, 其浸润到动脉瘤壁导致 SMC 的缺失并释放 MMP 导致细胞外基质的降解, 最终诱导 IA 的破裂。

研究发现, IA 破裂与血管壁细胞数量减少有关<sup>[7]</sup>。SMC 作为颅内动脉重要的组成细胞, 在生理条件下, 可通过舒张和收缩调节血管的张力。IA 壁退化过程中, 很重要一部分是细胞缺失, 尤其是 SMC 的缺失。内皮细胞和 SMC 的缺失被 Frosen 等<sup>[29]</sup>认为是动脉瘤破裂的标志。这可能是因为 SMC 合成的细胞外基质保持了 IA 壁的结构稳定性。在正常的大脑动脉壁中, SMC 主要是收缩表型<sup>[36]</sup>, 能够精细调节血流量。然而, 在 IA 中, 部分 SMC 经历了从收缩表型向合成表型的调节转变<sup>[37]</sup>。这些转变导致 SMC 合成的细胞外基质减少且细胞代谢时间延长, 从而导致 IA 壁易破裂性增加。

此外, Frosen 等<sup>[29]</sup>发现 IA 中 SMC 排列规则时, 动脉壁稳定性好, 破裂风险降低; 而当 SMC 排列散乱时, 动脉壁稳定降低, 破裂风险增高。SMC 的排列散乱可能与巨噬细胞浸润引起 SMC 数量减少有关, 而 SMC 数量减少又可导致 IA 壁的纤维化。纤维化通常继发于炎性细胞侵袭, 被认为是慢性炎症反应的终点阶段<sup>[38]</sup>。纤维化主要病理改变为器官组织内纤维结缔组织增多, 实质细胞减少。破裂的 IA 壁常表现为严重或完全的纤维化。故巨噬细胞浸润引起

SMC 数量减少, 进一步引起 IA 壁稳定性降低及纤维化最终导致 IA 的破裂。综上, 炎性因子募集炎性细胞, 炎性细胞又放大了炎症反应, 这种级联式的反应促进了 IA 的增长并引起破裂。

### 3 其他炎症因素与 IA 的破裂

#### 3.1 基因调控

Kurki 等<sup>[39]</sup>的研究中, 破裂的囊状 IA 壁中有 686 个基因上调, 740 个基因下调。上调的基因调控的生物过程包括对血流动力学的响应、白细胞的迁移、氧化应激反应、血管重塑和细胞外基质降解。miRNA 是一类由内源基因编码的长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子, 它们参与转录后的基因表达调控。Chen 等<sup>[40]</sup>研究认为 miRNA 在囊状 IA 破裂中可能起关键作用。与此同时, Jiang 等<sup>[41]</sup>研究了 14 例破裂 IA 病例, 发现 18 种 miRNA 的表达显著下调, 且这些 miRNA 都在 SMC 中高度表达。随后, Sun 等<sup>[42]</sup>研究显示 IA 患者的血清 miR-29 b 水平显著低于正常受试者, 且破裂组的 miR-29 b 水平低于未破裂组。miR-29b 能抑制 NF- $\kappa$ B 信号传导的负调节因子 TNFAIP3 的表达<sup>[43]</sup>。IA 中的 miR-29 b 减少, 可能使 NF- $\kappa$ B 信号通路表达增加。NF- $\kappa$ B 表达可介导巨噬细胞活化使 SMC 数量减少, 从而促进 IA 破裂。

此外, Xin 等<sup>[44]</sup>利用小鼠模型还发现 miR-143 和 miR-145 可通过一系列调节来阻断 SMC 表型转换。正常小鼠主动脉富含 miR-143 和 miR-145。在缺乏 miR-143 和 miR-145 的小鼠中, SMC 对血管内皮损伤没有形成新内膜。综上, miRNA 参与 IA 的破裂, 且 miRNA 的变化对 IA 的破裂也有预警作用<sup>[42]</sup>。近年更多的关于动脉瘤的基因研究也为 IA 的基因靶向治疗提供了理论依据<sup>[45]</sup>。

#### 3.2 骨桥蛋白(osteopontin, OPN)

OPN 广泛分布于多种组织和细胞中, 能够参与瘢痕组织的修复及自身代谢等。OPN 可由多种炎性细胞产生, 并被证实可以上调 MMP-2 和 MMP-9 的活性<sup>[46]</sup>。OPN 的表达被认为可在血管炎症中起关键作用<sup>[47]</sup>。在兔囊状动脉瘤模型中, OPN 的表达在高长宽比的动脉瘤中更常见<sup>[46]</sup>, 而高长宽比的动脉瘤形状在临床中更容易破裂。

#### 3.3 髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)

在 Gounis 等<sup>[48]</sup>的研究中, 中性粒细胞中富含的 MPO 和 IA 的破裂也存在一定关系, 这可能和 MPO 介导的持续炎症相关。Ollikainen 等<sup>[49]</sup>学者利用 36



个人类动脉瘤标本分析 MPO 与 IA 的关系,发现 MPO 在破裂的 IA 中广泛表达。MPO 来源于嗜中性粒细胞,并导致 SMC 的缺失,认为 MPO 是 IA 破裂的独立危险因素。

## 4 药物在 IA 破裂中的作用

### 4.1 抗炎药

4.1.1 阿司匹林 Hasan 等<sup>[50-51]</sup>学者的研究表明阿司匹林可能在 IA 的进展和破裂中起保护作用。他们利用巨噬细胞作为炎症替代标记物,发现了每日服用阿司匹林的 IA 患者 3 个月后可以减轻 IA 炎症的影像学证据。当然,上述基础疾病较多病例,其破裂风险降低也可能部分归咎于其他高危因素(如血压)的严格控制。已知阿司匹林抑制 MMP-2 和 MMP-9<sup>[52]</sup>、COX-2 的表达<sup>[53]</sup>以及 SMC 中的 TNF- $\alpha$  的释放,并降低 NF- $\kappa$ B 活性来抑制炎症细胞黏附。Li 等<sup>[54]</sup>也通过 Sprague-Dawley 大鼠实验得出了阿司匹林通过抑制巨噬细胞的浸润而减缓动脉瘤的进展,从而得出阿司匹林可能在 IA 破裂中起保护作用。

4.1.2 多西环素 多西环素是一种抗微生物药物,它在体外和体内对 MMP 活性抑制效果显著<sup>[55]</sup>。在 Nuki 等<sup>[56]</sup>的实验中,经过多西环素处理小鼠的 IA 发病率降低,在 Makino 等<sup>[57]</sup>学者的实验中,在动脉瘤发病率病一定的情况下,经过多西环素处理小鼠的 IA 破裂概率下降。虽然多西环素直接应用于人体预防或治疗 IA 还存在诸多问题,但通过抑制 MMP 活化来降低 IA 的破裂的风险是颇具前景的治疗途径。

### 4.2 炎症因子抑制剂

4.2.1 前列腺素 E 受体 2(EP2)拮抗剂 EP2 信号传导参与内皮细胞和巨噬细胞中的 NF- $\kappa$ B 活化<sup>[31]</sup>。在 IA 壁中的 SMC 中可以检测到 EP2 的表达<sup>[58]</sup>。Aoki 等<sup>[31]</sup>发现 EP2 可在 IA 壁的全层被检测到;使用 EP2 拮抗剂对患有 IA 的大鼠进行处理后发现巨噬细胞浸润以及 IA 的形成和进展都受到了抑制。

4.2.2 TNF- $\alpha$  抑制剂 有证据支持 TNF- $\alpha$  在脑 IA 发病机制中的促进作用,而不仅仅是 IA 形成和破裂的炎症后副产物。Yokoi 等<sup>[59]</sup>的实验中,给予 TNF- $\alpha$  抑制剂的大鼠血管中膜厚度显著增加并且动脉瘤大小减小。TNF- $\alpha$  抑制剂可抑制 MMP-9 和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达。TNF- $\alpha$  抑制剂的使用显著延缓大鼠动脉瘤的进展。Starke 等学者通过实验也得出了相似的结论,TNF- $\alpha$  抑制剂可有效预防动脉瘤进展和破裂<sup>[26]</sup>。

TNF- $\alpha$  抑制剂的安全性及剂量和起效时间仍需进一步研究<sup>[28]</sup>。

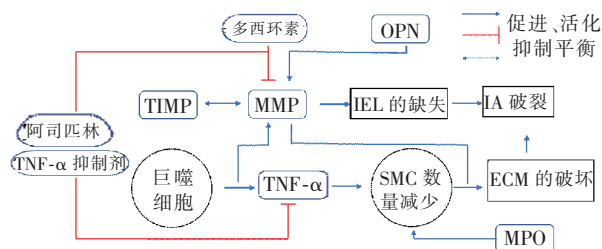


图2 炎症在 IA 破裂中作用的模式图

综上所述,与炎症相关的因子和炎症细胞彼此的级联式放大作用,导致了动脉瘤管壁的逐步退化,并最终引起破裂(如图2)。MMP 促使细胞外基质降解,巨噬细胞和 TNF- $\alpha$  介导的动脉壁炎症反应等都在 IA 破裂中发挥了重要作用。作为无创药物治疗难以干预的疾病,IA 的破裂伴随的不可预测的灾难性后果,仍然是全球医学面临的挑战。因此,更好地了解 IA 破裂中炎症过程的相关机制和信号通路可能有助于建立有效的药物治疗,以预防 IA 破裂和导致的蛛网膜下腔出血。每一个炎症因子都可能在破裂过程中产生影响,它们对动脉瘤的作用的比重也是一个有意义的话题。这些炎症因子的研究将为 IA 患者预防和治疗提供一种新的方式。

### 【参考文献】

- [1] Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage[J]. Lancet, 2017, 389: 655-666.
- [2] 高雅,刘海峰,冯雯,等. MRA 诊断颅内动脉瘤弹簧圈栓塞术后复发的 meta 分析[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29:9-14.
- [3] Pera J, Korostynski M, Krzyszkowski T, et al. Gene expression profiles in human ruptured and unruptured intracranial aneurysms: what is the role of inflammation? [J]. Stroke, 2010, 41: 224-231.
- [4] Kataoka H. Molecular mechanisms of the formation and progression of intracranial aneurysms [J]. Neurol Med Chir(Tokyo), 2015, 55: 214-229.
- [5] 姚鹏飞,黄清海. 炎症反应在颅内动脉瘤生成和破裂中作用的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2015, 12:205-209.
- [6] Zhang HF, Zhao MG, Liang GB, et al. Expression of pro-inflammatory cytokines and the risk of intracranial aneurysm [J]. Inflammation, 2013, 36: 1195-1200.
- [7] Nohra C, Lauren P, Pierce GL, et al. Localized increase of chemokines in the lumen of human cerebral aneurysms [J]. Stroke, 2013, 44: 2594-2597.
- [8] Aoki T, Nishimura M. The development and the use of experimental animal models to study the underlying mechanisms of CA formation [J]. J Biomed Biotechnol, 2011, 2011: 535921.

- [9] Aoki T, Nishimura M. Targeting chronic inflammation in cerebral aneurysms: focusing on NF- $\kappa$ B as a putative target of medical therapy[J]. Expert Opin Ther Targets, 2010, 14: 265-273.
- [10] 张 忻,段传志,李铁林,等. 切应力在血流动力学因素影响颅内动脉瘤形成和破裂中的作用[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20:319-324.
- [11] 王雅琪,金静华. 巨噬细胞在颅内动脉瘤发生发展中的作用研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2019, 48:204-213.
- [12] Wenjing F, Tingting T, Qian Z, et al. The role of IL-1 $\beta$  in aortic aneurysm[J]. Clin Chim Acta, 2020, 504: 7-14.
- [13] Cheng WT, Ning W. Correlation between MMP-2 and NF- $\kappa$ B expression of intracranial aneurysm[J]. Asian Pac J Trop Med, 2013, 6: 570-573.
- [14] 尉泽鹏,毕永华,陈红梅,等. 国产猪胰弹性蛋白酶联合氯化钙浸泡法构建兔腹主动脉瘤模型[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:54-59.
- [15] 金点石,熊文德,丛培雨,等. MMP、TIMP 在颅内动脉瘤中表达的实验研究[J]. 中华神经外科杂志, 2013, 29:230-233.
- [16] Jin D, Sheng J, Yang X, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases expression in human cerebral ruptured and unruptured aneurysm[J]. Surg Neurol, 2007, 68 (Suppl 2):S11-S16.
- [17] Kimura N, Futamura K, Arakawa M, et al. Gene expression profiling of acute type A aortic dissection combined with in vitro assessment[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2017, 52: 810-817.
- [18] Aoki T, Kataoka H, Moriwaki T, et al. Role of TIMP-1 and TIMP-2 in the progression of cerebral aneurysms[J]. Stroke, 2007, 38: 2337-2345.
- [19] Penn DL, Witte SR, Komotar RJ, et al. The role of vascular remodeling and inflammation in the pathogenesis of intracranial aneurysms[J]. J Clin Neurosci, 2014, 21: 28-32.
- [20] 刘建强. LPS 诱导的炎症反应对脑动脉瘤形成和破裂引起出血的影响[J]. 医学理论与实践, 2017, 30:2344-2345, 2367.
- [21] 宋晓琦,刘 玮,刘 硕,等. LPS 触发的 TLR4 对 NF- $\kappa$ B 和 IRF3 信号通路的调控差异[J]. 基础医学与临床, 2017, 37: 1363-1367.
- [22] 于红红,吴玛莉,张智伟,等. 四妙勇安汤含药血清对巨噬细胞 TLR4/MyD88 信号通路及其下游炎症因子的影响[J]. 免疫学杂志, 2016, 32:519-522.
- [23] Vandenbroucke RE, Libert C. Is there new hope for therapeutic matrix metalloproteinase inhibition? [J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13: 904-927.
- [24] Chatzizisis YS, Baker AB, Sukhova GK, et al. Augmented expression and activity of extracellular matrix-degrading enzymes in regions of low endothelial shear stress colocalize with coronary atheromata with thin fibrous caps in Pigs[J]. Circulation, 2011, 123: 621-630.
- [25] Robertson AM, Duan X, Aziz KM, et al. Diversity in the strength and structure of unruptured cerebral aneurysms[J]. Ann Biomed Eng, 2015, 43: 1502-1515.
- [26] Starke RM, Chalouhi N, Jabbour PM, et al. Critical role of TNF- $\alpha$  in cerebral aneurysm formation and progression to rupture[J]. J Neuroinflamm, 2014, 11: 77.
- [27] Jayaraman T, Berenstein V, Li X, et al. Tumor necrosis factor alpha is a key modulator of inflammation in cerebral aneurysms [J]. Neurosurgery, 2005, 57: 558-564.
- [28] Starke RM, Raper DM, Ding D, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  modulates cerebral aneurysm formation and rupture[J]. Transl Stroke Res, 2014, 5: 269-277.
- [29] Frosen J, Piippo A, Paetau A, et al. Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases[J]. Stroke, 2004, 35: 2287-2293.
- [30] Miyata H, Koseki H, Takizawa K, et al. T cell function is dispensable for intracranial aneurysm formation and progression [J]. PLoS One, 2017, 12: e0175421.
- [31] Aoki T, Frosen J, Fukuda M, et al. Prostaglandin E2-EP2-NF- $\kappa$ B signaling in macrophages as a potential therapeutic target for intracranial aneurysms[J]. Sci Signal, 2017, 10:eaa6037.
- [32] Li S, Tian Y, Huang X, et al. Intravenous transfusion of endothelial colony - forming cells attenuates vascular degeneration after cerebral aneurysm induction[J]. Brain Res, 2014, 1593: 65-75.
- [33] 李 菁,王 珏,谭华桥. 颈动脉分叉部动脉瘤模型形态学、血流动力学和组织病理学研究[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 890-896.
- [34] Hosaka K, Downes DP, Nowicki KW, et al. Modified murine intracranial aneurysm model: aneurysm formation and rupture by elastase and hypertension[J]. J Neurointerv Surg, 2014, 6: 474-479.
- [35] Korkmaz E, Kleinloog R, Verweij BH, et al. Comparative ultrastructural and stereological analyses of unruptured and ruptured saccular intracranial aneurysms[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2017, 76: 908-916.
- [36] 袁广胜,吴海东,陈胜利,等. 细胞自噬调控颅内动脉瘤血管平滑肌细胞表型转化的体外研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35:1337-1353.
- [37] 伍 刚,周敬安,刘 策,等. 人类脑动脉瘤血管平滑肌细胞表型蛋白与雌激素受体表达[J]. 中华实验外科杂志, 2010, 27: 218-220.
- [38] 朱 楠,张甜甜,吕维富,等. 诱导型一氧化氮合酶、血小板衍生生长因子-B 和脂多糖在布-加综合征大鼠模型中的表达及意义[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:262-267.
- [39] Kurki MI, Hakkinen SK, Frosen J, et al. Upregulated signaling pathways in ruptured human saccular intracranial aneurysm wall: an emerging regulative role of toll-like receptor signaling and nuclear factor -  $\kappa$ B, hypoxia - inducible factor - 1A, and ETS transcription factors[J]. Neurosurgery, 2011, 68: 1667-1675.
- [40] Chen L, Wan JQ, Zhou JP, et al. Gene expression analysis of ruptured and un-ruptured saccular intracranial aneurysm[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013, 17: 1374-1381.
- [41] Jiang YG, Zhang M, He H, et al. MicroRNA/mRNA profiling and regulatory network of intracranial aneurysm[J]. BMC Med Genomics, 2013, 6: 36.
- [42] 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: 510-518.
- [43] Graff JW, Dickson AM, Clay G, et al. Identifying functional microRNAs in macrophages with polarized phenotypes[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287: 21816-21825.
- [44] Xin M, Small EM, Sutherland LB, et al. MicroRNAs miR-143 and miR-145 modulate cytoskeletal dynamics and responsiveness of smooth muscle cells to injury[J]. *Genes Dev*, 2009, 23: 2166 - 2178.
- [45] 廖 宝,周凤坤,钟松辛,等. 颅内动脉瘤相关基因的共表达网络构建与分析[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99:525-531.
- [46] Kadirvel R, Ding YH, Dai D, et al. Differential expression of genes in elastase-induced saccular aneurysms with high and low aspect ratios[J]. *Neurosurgery*, 2010, 66: 578-584.
- [47] Li XD, Chen J, Ruan CC, et al. Vascular endothelial growth factor-induced osteopontin expression mediates vascular inflammation and neointima formation via Flt-1 in adventitial fibroblasts [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32: 2250-2258.
- [48] Gounis MJ, Vedantham S, Weaver JP, et al. Myeloperoxidase in human intracranial aneurysms: preliminary evidence[J]. *Stroke*, 2014, 45: 1474-1477.
- [49] Ollikainen E, Tulamo R, Lehti S, et al. Myeloperoxidase associates with degenerative remodeling and rupture of the saccular intracranial aneurysm wall[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2018, 77: 461-468.
- [50] Hasan DM, Mahaney KB, Brown RD Jr, et al. Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture[J]. *Stroke*, 2011, 42: 3156-3162.
- [51] Hasan DM, Chalouhi N, Jabbour P, et al. Imaging aspirin effect on macrophages in the wall of human cerebral aneurysms using ferumoxytol-enhanced MRI: preliminary results[J]. *J Neuroradiol*, 2013, 40: 187-191.
- [52] 翟晓东,于嘉兴,向思诗,等. 颅内动脉瘤血管壁炎性反应与阿司匹林治疗的进展[J]. *中国脑血管病杂志*, 2018, 15:496-499.
- [53] Starke RM, Chalouhi N, Ding D, et al. Potential role of aspirin in the prevention of aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 39: 332-342.
- [54] Li SJ, Wang DH, Tian Y, et al. Aspirin inhibits degenerative changes of aneurysmal wall in a rat model[J]. *Neurochem Res*, 2015, 40: 1537-1545.
- [55] 郁秀娟,朱红军,黄飞燕,等.多西环素抑制基质金属蛋白酶对心肌梗死大鼠左室重构和心功能的影响[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29:841-845.
- [56] Nuki Y, Tsou TL, Kurihara C, et al. Elastase-induced intracranial aneurysms in hypertensive mice[J]. *Hypertension*, 2009, 54: 1337-1344.
- [57] Makino H, Tada Y, Wada K, et al. Pharmacological stabilization of intracranial aneurysms in mice: a feasibility study[J]. *Stroke*, 2012, 43: 2450-2456.
- [58] Aoki T, Nishimura M, Matsuoka T, et al. PGE<sub>2</sub>-EP<sub>2</sub> signalling in endothelium is activated by haemodynamic stress and induces cerebral aneurysm through an amplifying loop via NF- $\kappa$ B [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 163: 1237-1249.
- [59] Yokoi T, Isono T, Saitoh M, et al. Suppression of cerebral aneurysm formation in rats by a tumor necrosis factor -  $\alpha$  inhibitor[J]. *J Neurosurg*, 2014, 120: 1193-1200.

(收稿日期:2020-02-16)

(本文编辑:俞瑞纲)