

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.08.014

论著·基础

基于 TLR4/NF- κ B 信号通路上调 miR-143 对颅内动脉瘤模型大鼠的干预作用

杨成, 张燕飞, 管宏新, 陈一鸣, 魏亮, 钟春龙

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金项目(22120190215); 上海市浦东新区科技发展基金(PKJ2018-Y04)

作者单位: 200120 上海, 同济大学附属东方医院神经外科

通信作者: 钟春龙, E-mail: drchunlongzhong@tongji.edu.cn

【摘要】 目的 观察通过 TLR4/NF- κ B 信号通路上调 miR-143 对颅内动脉瘤模型大鼠的干预作用。方法 2020 年 12 月—2021 年 9 月于同济大学附属东方医院神经外科进行实验, 选取 SPF 级 SD 大鼠 60 只随机数字表法分为空白组、模型组、上调组和下调组, 各 15 只, 除空白组外, 其余大鼠建立颅内动脉瘤模型, 造模成功后模型组转染空载体质粒, 上调组转染 miR-143 过表达质粒, 下调组转染 miR-143 沉默质粒。miR-143 慢病毒滴度测定 miR-143 基因表达量。评估大鼠颅内动脉瘤成瘤率, 测定各组大鼠血清转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、MMP-9 水平及大鼠颅内动脉 TLR4/NF- κ B 信号通路蛋白表达量。**结果** 模型组 miR-143 基因表达量高于空白组 ($P < 0.05$), miR-143 基因表达量下调组 $>$ 模型组 $>$ 上调组 ($F/P = 7.484/0.001$); 模型组血清 TGF- β_1 、TNF- α 、VEGF、MMP-2、MMP-9 水平高于空白组 ($P < 0.05$), TGF- β_1 、TNF- α 、VEGF、MMP-2、MMP-9 水平下调组 $>$ 模型组 $>$ 上调组 ($F/P = 10.329/0.001, 10.618/0.001, 8.087/0.001, 10.091/0.001, 13.827/0.001$); 模型组 TLR4、NF- κ B、Caspase-3 蛋白表达量高于空白组 ($P < 0.05$), TLR4、NF- κ B、Caspase-3 蛋白表达量比较下调组 $>$ 模型组 $>$ 上调组 ($F/P = 16.171/0.001, 17.878/0.001, 12.078/0.001$)。**结论** 上调 miR-143 基因可能作用于 TLR4/NF- κ B 信号通路, 调控 TLR4、NF- κ B、Caspase-3 蛋白表达量, 可有效保护大鼠脑组织, 有效抑制大鼠脑动脉瘤的发生发展。

【关键词】 颅内动脉瘤; 微小 RNA-143; TLR4/NF- κ B 信号通路; 大鼠**【中图分类号】** R543.4 **【文献标识码】** A

Interventional effect of up-regulation of miR-143 on intracranial aneurysm model rats based on TLR4/NF- κ B signaling pathway

Yang Cheng, Zhang Yanfei, Guan Hongxin, Chen Yiming, Wei Liang, Zhong Chunlong. Department of Neurosurgery, Dongfang Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200120, China

Corresponding author: Zhong Chunlong, E-mail: drchunlongzhong@tongji.edu.cn

Funding program: Special Fund Project for Basic Scientific Research Business Expenses of Central Universities (22120190215); Shanghai Pudong New Area Science and Technology Development Fund (PKJ2018-Y04)

【Abstract】 Objective To observe the intervention effect of up-regulation of miR143 on intracranial aneurysm model rats through TLR4/NF κ B signaling pathway. **Methods** From December 2020 to September 2021, the experiment was carried out in the Department of Neurosurgery, Dongfang Hospital Affiliated to Tongji University, and 60 SPF SD rats were randomly divided into blank group, model group, up-regulated group and down-regulated group, with 15 rats in each. Except for the blank group, the other rats established intracranial aneurysm models. After successful modeling, the model group was transfected with empty plasmid, the up-regulated group was transfected with miR143 overexpression plasmid, and the down-regulated group was transfected with miR143 silencing plasmid. The expression of miR143 gene was determined by miR143 lentivirus titration. The rate of intracranial aneurysm formation in rats was evaluated, and the serum transforming growth factor β_1 (TGF- β_1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), MMP-9 in each group were determined. levels and protein expression of TLR4/NF- κ B signaling pathway in rat intracranial arteries. **Results** The expression of miR-143 in the model group was higher than that in the blank group ($P < 0.05$), and the expression of miR-143 in the down-regulated group $>$ the model group $>$ up-regulated group ($F/P = 7.484/0.001$). The serum levels of TGF- β_1 , TNF- α , VEGF, MMP-2, and MMP-9 in the model group were higher than those in the

blank group ($P < 0.05$). The levels of TGF- β_1 , TNF- α , VEGF, MMP-2, MMP-9 were down-regulated group > model group > up-regulated group ($F/P = 10.618/0.001, 8.087/0.001, 10.091/0.001, 13.827/0.001$). The protein expressions of TLR4, NF- κ B and Caspase-3 in the model group were higher than those in the blank group ($P < 0.05$), and the protein expressions of TLR4, NF- κ B and Caspase-3 were down-regulated group > model group > up-regulated group ($F/P = 16.171/0.001, 17.878/0.001, 12.078/0.001$). **Conclusion** Up-regulation of miR-143 gene may act on the TLR4/NF- κ B signaling pathway, regulate the expression of TLR4, NF- κ B, and Caspase-3 proteins, which can effectively protect rat brain tissue and effectively inhibit the occurrence and development of rat cerebral aneurysms.

【Key words】 Intracranial aneurysm; MicroRNA-143; TLR4 / NF- κ B signaling pathway; Rats

临床中将颅内动脉血管先天异常等因素引发的局部血管壁损伤统称为颅内动脉瘤,受血流动力学负荷等因素影响,逐渐扩大形成异常膨出^[1]。颅内动脉瘤作为高致残、致死的脑血管疾病对人类健康造成严重威胁。流行病学数据显示,美国约有 900 万颅内动脉瘤患者,占总人口的 3%,每年约有 3 万人出现大脑蛛网膜下腔出血,其中 40% 是致命的;在中国,颅内动脉瘤的发病率约为 7%^[2]。颅内动脉瘤根据病因可分为动脉硬化性动脉瘤、感染性动脉瘤、外伤性动脉瘤、先天性动脉瘤等 4 种类型^[3]。颅内动脉瘤早期无症状,但随着病情转移、发展,会因瘤体破裂而导致出血,如果瘤体破裂出血,可导致严重的蛛网膜下腔出血,出现严重的头痛、颈部僵硬、呕吐、体温升高等症状,甚至意识模糊或昏迷^[4]。miRNA 属于高保守性、内源性非编码小 RNA,主要由核内 RNA 聚合酶 II 转录而成,在进行转录过程中能够对机体内 30% 的编码基因进行调节。miR-143 是人类 5 号常染色体编码的 miRNA,在血管平滑肌细胞中呈现高表达,能够有效调控平滑肌细胞表型,这一生物学反应能够促进颅内动脉瘤的发生发展,与颅内动脉瘤之间具有紧密关联^[5]。因此,本研究旨在探究上调 miR-143 对颅内动脉瘤模型大鼠的干预作用及作用机制,报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 (1) 动物:SPF 级 SD 大鼠 60 只,购自河南中医药大学[许可证号:SYXK(豫)2020-0004],雌雄各半,月龄 4~7(5.23 ± 1.42)个月,体质量 250~305(263.63 ± 26.12)g,光照 12 h/d,在湿度 24%~32%、温度为(26.6 ± 3.8)℃的环境下喂养 1 周。(2) 试剂:0.12% β -氨基丙腈、miR-143 购自美国西格玛—奥德里奇公司;转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) ELISA 试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司;肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ELISA 试剂盒购自武汉伊莱特生物科技股份有限公司;血管内皮生长因子(VEGF) ELISA 试剂盒购自上海彩佑实业有限公司;基质金属蛋白酶 2(MMP-2) ELISA 试剂盒购自南京赛泓瑞生物科技有限公司;MMP-9 ELISA 试剂盒购自上海广锐生物科技有

限公司;TLR4 抗体、Caspase-3 抗体购自武汉益普生物科技有限公司,NF- κ B 抗体购自上海雅吉生物科技有限公司。(3) 仪器设备:显微镜、离子溅射仪、冰箱购自北京索莱宝生物科技有限公司。

1.2 实验方法 2020 年 12 月—2021 年 9 月在同济大学附属东方医院实验室进行实验,本研究经医院伦理委员会批准。参考文献[6]建立颅内动脉瘤大鼠模型。将 60 只大鼠随机分为空白组、模型组、上调组和下调组,各 15 只。除空白组外,其余大鼠构建颅内动脉瘤模型:腹腔注射 1% 戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉大鼠,取仰卧位,消毒后沿颈部正中纵向切开 1.5 cm,显微镜下分离左侧颈总动脉和颈外动脉,使用 8-0 尼龙线依次结扎左侧颈外动脉、左侧翼腭动脉及右侧颈总动脉,最后逐层缝合。空白组:仅手术暴露血管但不结扎。通过电镜判断大鼠前交通动脉复合体的成瘤情况来判断建模是否成功,根据血管形态判断瘤样改变程度,共分 4 级:0 级为血管管径正常光滑;1 级为血管管径增大或出现粗糙样改变;2 级为血管出现不规则印记或局部出现浅梭形抬高;3 级为血管上可观察到囊状动脉瘤或血管局部存在动脉瘤样扩张。其中 1~3 级为造模成功。构建 miR-143 慢病毒载体:于建模成功后立即给予干预,上调组大鼠尾部注射 30 mg/kg antago miR-143,正常组、模型组大鼠尾部注射等剂量生理盐水。模型组另给予 miR-143 空载质粒(中国医学科学院北京协和医学院生物医学工程研究所),均连续给药 7 d,做慢病毒滴度测定[病毒滴度为 1×10^9 转导单位(TU)/ml]。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 细胞转染:取对数生长期的脑动脉瘤组织细胞(购自于上海佰晔生物公司),将其分为空白组(不做任何处理的脑动脉瘤组织细胞)、上调组(脑动脉瘤组织细胞 + miR-143 mimics)、下调组(脑动脉瘤组织细胞 + miR-143 inhibitor),将 100 μ l 1×10^5 个/ml 细胞浓度的细胞悬液加入各组且设置 2 个复孔,当细胞培养至对数生长期时,空白组加入常规细胞培养液做空

白处理,上调组、下调组分别加入 miR-143 mimics、Lipofectamine 2000 试剂行上调转染,miR-143 inhibitor、Lipofectamine 2000 试剂行下调转染。

1.3.2 miR-143 基因表达检测:在建模完成后 3 d 做 miR-143 转染,大鼠 45 只以 3% 戊巴比妥腹腔注射麻醉,将大鼠仰卧固定,手术区域酒精消毒。分离并结扎肾动脉后支,同理结扎右侧,取腹部正中切口,暴露膀胱,确定卵巢,结扎,逐层缝合皮肤关腹;手术完成后给予大鼠 0.9% 氯化钠溶液、0.12% β -氨基丙腈饲养,最后鉴定转染效率:Treg 细胞总 RNA、所提取的 RNA 浓度、完整性采用比色法测定,使用多基因梯度做实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 鉴定 miR-143 转染效率,引物由北京天根生化科技有限公司合成。反应过程为 75 $^{\circ}$ C 预变性 120 s,90 $^{\circ}$ C 变性 5 min,60 $^{\circ}$ C、60 s 退火,72 $^{\circ}$ C、30 s 延伸,共行 40 个循环。以 U6 为内参照,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 表示结果。 β -actin 上游引物:5'-TGAC-CCAGATCATGTTTG-3';下游引物:5'-CTTTGCGGAT-GTCCACGTC-3';miR-143 上游引物:5'-CTCAACTGGT-GTCGTGGAGTCGGCAATTCAGTTGAGCCA-GAGAT-3';下游引物:5'-ACACTCCAGCTGGGGGTGCAGTGCTG-CAT-3'。

1.3.3 血清 TGF- β_1 、TNF- α 、VEGF、MMP-2、MMP-9 水平检测:60 只大鼠分别采集血样本 2 ml,静置 1 h,离心取上清液,采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测血清 TGF- β_1 、TNF- α 、VEGF、MMP-2、MMP-9。酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度 (OD 值),计算样品浓度。

1.3.4 TLR4、NF- κ B、Caspase-3 蛋白检测:采用 Western blot 法检测。取待检大鼠颅内动脉组织蛋白加入 RIPA 裂解液裂解、匀浆,BCA 试剂盒测定总蛋白浓度,SDS-PAGE 电泳、转膜后,5% 脱脂牛奶封闭 2 h,加入一抗 (TLR4 抗体、NF- κ B 抗体、Caspase-3 抗体,1:1 000),过夜孵育。加入二抗 (山羊抗兔 IgG,1:5 000) 孵育 2 h,显影、定影、冲洗、晾干,扫描胶片,采用 Image J 软件分析 TLR4、NF- κ B、Caspase-3 表达,以 β -actin 为内参,目标蛋白水平 = 目标条带灰度值/ β -actin 条带灰度值。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 20.0 软件分析统计数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,2 组间比较进行独立样本 t 检验;计数资料以频数或率 (%) 表示,组间比较进行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 miR-143 基因表达比较 miR-143 基因表达量模型组 (3.26 ± 1.02) > 空白组 (1.20 ± 0.31),下

调组 (5.13 ± 1.21) > 模型组 > 上调组 (2.42 ± 0.58),差异均有统计学意义 ($F/P = 7.484/0.001$)。

2.2 各组大鼠动脉壁病理组织学观察 空白组大鼠动脉壁组织细胞呈线性排列,血管内膜完整;模型组动脉壁平滑肌排列较为紊乱,血管壁厚度不均匀,血管壁呈现胶原化;下调组大鼠动脉壁血管壁局部变得较薄;上调组平滑肌细胞紊乱减轻,血管壁局部增厚,见图 1。

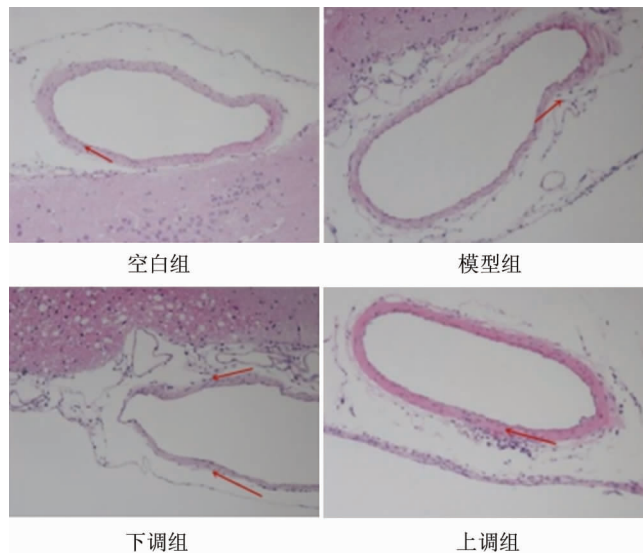


图 1 各组大鼠动脉壁病理表现 (HE 染色, $\times 400$)

Fig. 1 Pathological manifestations of arterial wall of rats in each group (HE staining, $\times 400$)

2.3 各组大鼠颅内动脉瘤成瘤比较 空白组大鼠脑动脉瘤瘤样较轻;模型组动脉瘤样改变,动脉浅梭行抬高;下调组动脉瘤样改变严重,动脉瘤样扩张严重,动脉浅梭行明显抬高;上调组前交通复合体动脉瘤样与空白组比较差异不大,部分动脉管径均匀迂曲扩张,见图 2。

2.4 各组大鼠血清 TGF- β_1 、TNF- α 、VEGF 水平比较 模型组血清 TGF- β_1 、TNF- α 、VEGF 水平明显高于空白组,TGF- β_1 、TNF- α 、VEGF 水平下调组 > 模型组 > 上调组,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01),见表 1。

2.5 各组大鼠血清 MMP-2、MMP-9 水平比较 模型组血清 MMP-2、MMP-9 水平明显高于空白组,而下调组 > 模型组 > 上调组,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 2。

2.6 各组大鼠 TLR4/NF- κ B 信号通路蛋白基因表达量比较 模型组 TLR4、NF- κ B、Caspase-3 表达量高于空白组,而下调组 > 模型组 > 上调组,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),见图 3、表 3。

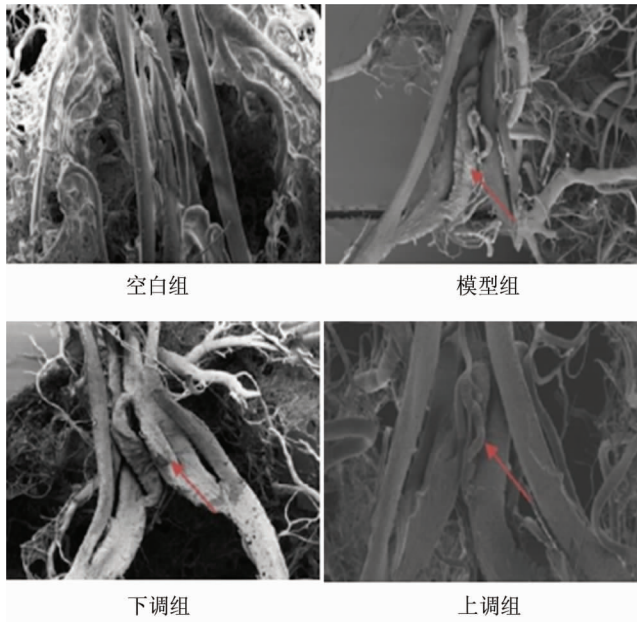


图 2 各组大鼠颅内动脉瘤电镜观察 (×2 000)

Fig. 2 Electron microscope observation of intracranial aneurysm in each group (×2 000)

表 1 各组大鼠血清 TGF-β₁、TNF-α、VEGF 水平比较 (x̄ ± s, ng/L)

Tab. 1 Comparison of serum levels of TGF-β₁, TNF-α and VEGF in each group

组 别	n	TGF-β ₁	TNF-α	VEGF
空白组	15	0.31 ± 0.07	0.13 ± 0.04	0.48 ± 0.11
模型组	15	1.26 ± 0.30 ^a	0.94 ± 0.33 ^a	1.25 ± 0.29 ^a
下调组	15	1.72 ± 0.45 ^b	1.62 ± 0.42 ^b	1.97 ± 0.46 ^b
上调组	15	0.67 ± 0.19 ^{bc}	0.31 ± 0.09 ^{bc}	0.81 ± 0.21 ^{bc}
F 值		10.329	10.618	8.087
P 值		0.001	0.001	0.001

注:与空白组比较,^aP < 0.05;与模型组比较,^bP < 0.05;与下调组比较,^cP < 0.05

表 2 各组大鼠血清 MMP-2、MMP-9 水平比较 (x̄ ± s, mg/L)

Tab. 2 Comparison of serum MMP-2 and MMP-9 levels of rats in each group

组 别	n	MMP-2	MMP-9
空白组	15	5.14 ± 1.34	6.42 ± 2.07
模型组	15	18.62 ± 5.41 ^a	52.61 ± 15.42 ^a
下调组	15	24.95 ± 7.21 ^b	61.58 ± 18.34 ^b
上调组	15	10.36 ± 2.69 ^{bc}	20.34 ± 5.47 ^{bc}
F 值		10.091	13.827
P 值		0.001	0.001

注:与空白组比较,^aP < 0.05;与模型组比较,^bP < 0.05;与下调组比较,^cP < 0.05

3 讨论

颅内动脉瘤是引起蛛网膜下腔出血的主要原因,

表 3 大鼠颅内动脉瘤 TLR4/NF-κB 信号通路蛋白基因表达量比较 (x̄ ± s)

Tab. 3 Comparison of TLR4/NF-κB signaling pathway protein gene expression in rat intracranial aneurysms

组 别	n	TLR4	NF-κB	Caspase-3
空白组	15	0.58 ± 0.10	0.28 ± 0.07	0.51 ± 0.12
模型组	15	2.89 ± 0.76 ^a	2.99 ± 0.84 ^a	3.05 ± 0.94 ^a
下调组	15	3.65 ± 1.05 ^b	3.75 ± 1.13 ^b	3.81 ± 1.17 ^b
上调组	15	1.62 ± 0.36 ^{bc}	1.56 ± 0.41 ^{bc}	1.24 ± 0.33 ^{bc}
F 值		16.171	17.878	12.078
P 值		0.001	0.001	0.001

注:与空白组比较,^aP < 0.05;与模型组比较,^bP < 0.05;与下调组比较,^cP < 0.05

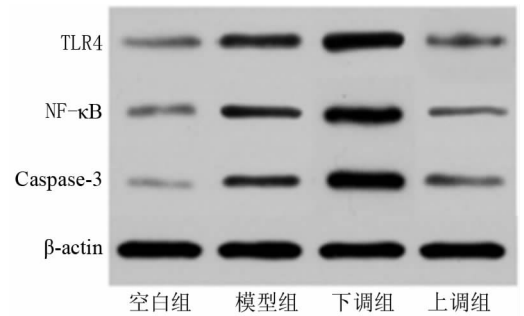


图 3 各组大鼠细胞 TLR4/NF-κB 信号通路蛋白表达比较

Fig. 3 TLR4/NF-κB signaling pathway protein comparison in rat cells in each group

在临床脑血管意外中,仅次于高血压脑出血、脑栓塞,位居第三位,任何年龄都可发生,而多数为 40 ~ 60 岁的中老年妇女^[7],临床强调早诊断、早治疗^[8]。

目前颅内动脉瘤的病因尚不清楚,有学者认为颅内动脉瘤的出现是由颅内动脉壁的局部先天缺陷和腔内压力增加所导致^[9]。颅内动脉瘤多发生在 Willis 环内,80% 发生在 Willis 环的前半段。本结果显示,上调 miR-143 可有效抑制颅内动脉瘤的发生发展,为脑动脉瘤的预后提供重要的临床理论依据。

研究表明,miR-143 对平滑肌细胞的表型有着较强的调控作用。冯明陶^[10] 研究显示,在动脉瘤形成过程中,颅内 Willis 环 miR-143 表达下降,分泌型平滑肌细胞表达上升。本研究发现,miR-143 基因在颅内动脉瘤大鼠中表达量显著上升,表明 miR-143 可能参与颅内动脉瘤的发生、发展。

TGF-β₁ 为具有双向调节性的高分子多肽,是参与细胞增殖分化的主要调控因子。TGF-β₁ 来源较广,并以二聚体的形式发挥作用。TGF-β₁ 是由 2 个潜在的相关多肽结合蛋白结合形成^[11]。TNF-α 能够通过维持炎症反应,削弱血管壁结构,进而导致颅内动脉瘤的

发生^[12-15]。VEGF 参与了血管内皮细胞转移、增殖,参与炎症浸润、心血管生成等,也参与血管通透性的增加、细胞增殖、迁移、基质的变性等反应,不同类型的 VEGF 有不同作用机制^[16-18]。本结果显示,下调组血清 TGF- β_1 、TNF- α 、VEGF 水平明显高于上调组,说明 TGF- β_1 、TNF- α 、VEGF 降低可有效保护大鼠脑组织,使内皮细胞的通透性降低。其水平升高能够抑制相关细胞的增殖迁移。

MMPs 是一个拥有 20 多个成员的大家庭,主要分为基质溶酶、明胶酶、膜蛋白酶等。MMPs 能够降解几乎所有细胞外基质成分。MMP-2 和 MMP-9 在动脉瘤形成中的作用越来越受到关注,脑动脉瘤血管壁重构过程中的重要改变是内皮细胞的丢失、细胞外基质的重构^[19-21]。当 MMPs 在伤口愈合、炎症反应、恶性肿瘤发生时迅速上升,当 MMP-2、MMP-9 失调,可导致血管壁基质的破坏和动脉瘤形成^[22-23]。本结果显示,下调组 MMP-2、MMP-9 水平明显高于上调组,说明 MMP-2、MMP-9 对颅内动脉瘤的发展发生起到一定的延缓、预防作用。

NF- κ B 活化后不仅可以调节免疫反应中的基因,还可以上调炎症相关基因的表达。研究显示,TLR2、3、4、9 参与了肺中枢神经系统炎症病变,其中 TLR4 信号传导通路能够在卒中、蛛网膜下腔出血后急性炎症性脑损害中发挥主要作用^[24]。本研究说明 TLR4/NF- κ B 信号通路在应激性疾病发病机制中起到重要作用,通过上调 NF- κ B 和 TLR4 达到抗颅内动脉瘤的效果,在应激状态下 TLR4/NF- κ B 信号通路受到抑制,TLR4/NF- κ B 表达量明显降低。

综上所述,上调 miR-143 基因可作用于 TLR4/NF- κ B 信号通路,有效抑制颅内动脉瘤的发生发展,miR-143 可以成为颅内动脉瘤诊断和病情判断的分子标志物。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杨成、魏亮:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写、修改;张燕飞:提出研究思路,分析试验数据;管宏新、陈一鸣:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析,论文撰写;钟春龙:课题设计,论文审核

参考文献

- [1] Etminan N, Dörfner A, Steinmetz H. Unruptured intracranial aneurysms- pathogenesis and individualized management[J]. Dtsch Arztebl Int, 2020, 117 (14): 235-242. DOI: 10. 3238/arztebl. 2020. 0235.
- [2] Lee KS, Zhang JJY, Nguyen V, et al. The evolution of intracranial aneurysm treatment techniques and future directions [J]. Neurosurg Rev, 2022, 45 (1): 1-25. DOI: 10. 1007/s10143-021-01543-z.
- [3] Paolucci A, Schisano L, Pluderer M, et al. Giant intracranial aneurysm

following radiation therapy: literature review with a novel case discussion [J]. Acta Biomed, 2020, 91 (10-S): e2020005. DOI: 10. 23750/abm. v91i10-S. 10281.

- [4] Hallikainen J, Keränen S, Savolainen J, et al. Role of oral pathogens in the pathogenesis of intracranial aneurysm; review of existing evidence and potential mechanisms [J]. Neurosurg Rev, 2021, 44 (1): 239-247. DOI: 10. 1007/s10143-020-01253-y.
- [5] 徐沫芬, 李娟, 陆彬彬, 等. lncRNA miR143HG 抑制乳腺癌细胞增殖机制的初步研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25 (6): 487-493. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-0460. 2020. 06. 002.
- [6] 李捷, 龙霄翱, 梁远生, 等. 盐酸法舒地尔对脑动脉瘤模型大鼠的治疗效果及对血清 TNF- α 、TGF- β_1 、VEGF 表达的影响 [J]. 河北医药, 2019, 41 (9): 1313-1316. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2019. 09. 007.
- [7] Li J, Long XA, Liang YS, et al. Therapeutic effect of fasudil hydrochloride on cerebral aneurysm model rats and its effect on serum TNF- α 、TGF- β_1 、VEGF expression [J]. Hebei Medicine, 2019, 41 (9): 1313-1316. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2019. 09. 007.
- [8] 蔡增林. 替罗非班联合双联抗血小板治疗颅内动脉瘤的安全性 [J]. 中国卒中杂志, 2020, 15 (8): 904-906. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5765. 2020. 08. 016.
- [9] 任国荣, 祝树森, 于良宁, 等. 颅内动脉瘤的血流动力学研究综述 [J]. 医疗卫生装备, 2020, 41 (6): 99-102, 105. DOI: 10. 19745/j. 1003-8868. 2020144.
- [10] 余可斌, 赵德春. 256-SCTA 诊断颅内动脉瘤的临床价值探析 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2020, 18 (9): 34-36, 42. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5131. 2020. 09. 011.
- [11] Yu KB, Zhao DC. Clinical value of 256-scta in the diagnosis of intracranial aneurysms [J]. Chinese Journal of CT and MRI, 2020, 18 (9): 34-36, 42. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5131. 2020. 09. 011.
- [12] 冯明陶. MicroRNA-143 调控平滑肌表型转化在颅内动脉瘤形成中的作用研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2017.
- [13] 梁仔, 营洪健, 林谦益, 等. 颅内动脉瘤破裂患者手术前后 Th17/Treg 的变化 [J]. 南方医科大学学报, 2017, 37 (4): 546-550. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4254. 2017. 04. 22.
- [14] 王旭, 陈锋, 周达全, 等. 早期颅内动脉瘤夹闭术对颅内动脉瘤患者术后血清炎性因子水平变化及并发症发生率的影响 [J]. 河北医学, 2019, 25 (2): 208-211. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6233. 2019. 02. 009.
- [15] Wang X, Chen F, Zhou DQ, et al. Effect of early intracranial aneurysm clipping on the level of serum inflammatory factors and the incidence of complications in patients with intracranial aneurysms [J]. Hebei Medical Science, 2019, 25 (2): 208-211. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6233. 2019. 02. 009.
- [16] 王玉莉, 胡红旗, 郭东才, 等. 腰大池引流速度对颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者炎症相关标记物的影响 [J]. 广东医学, 2020, 41 (1): 77-81. DOI: 10. 13820/j. cnki. gdx. 20192777.
- [17] 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 (11): 1337-1340, 1353. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-484X. 2019. 11. 011.
- [18] Yuan GS, Wu HD, Chen SL, et al. In vitro study of autophagy regulating phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells in intracranial aneurysms [J]. Chinese Journal of Immunology, 2019, 35 (11): 1337-1340, 1353. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-484X. 2019. 11. 011.

[15] 高洁, 玉王宁, 刘鑫, 等. 非增强 CT 扫描定位动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者破裂动脉瘤的准确性及其对预后的预测价值研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (5): 97-103. DOI: 10.12114/j. issn. 1008-5971. 2021. 00. 091.

Gao J, Yu WN, Liu X, et al. Accuracy of Non-enhanced Computed Tomography in Locating Ruptured Aneurysms in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Its Predictive Value for Prognosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (5): 97-103. DOI: 10.12114/j. issn. 1008-5971. 2021. 00. 091.

[16] Cai Y, Huang D, Ma W, et al. Histone deacetylase 9 inhibition upregulates microRNA-92a to repress the progression of intracranial aneurysm via silencing Bcl-2-like protein 11 [J]. J Drug Target, 2021, 29 (7): 761-770. DOI: 10.1080/1061186X. 2021. 1878365.

[17] Liu P, Shi Y, Fan Z, et al. Inflammatory smooth muscle cells induce endothelial cell alterations to influence cerebral aneurysm progression via regulation of integrin and VEGF expression [J]. Cell Transplant, 2019, 28 (6): 713-722. DOI: 10.1177/0963689718815824.

[18] 陈泽鑫, 蔡洁波, 黄广俊. 不同介入手术治疗时机对颅内动脉瘤患者完全栓塞率和预后的效果评价 [J]. 中国医药科学, 2020, 10 (4): 240-242, 246. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-0616. 2020. 04. 070.

Cheng ZX, Cai JB, Huang GJ. Evaluation of the effect of different treatment opportunities for interventional operations on the complete embolization rate and prognosis effect of patients with intracranial aneurysms [J]. China Medicine and Pharmacy, 2020, 10 (4): 240-242, 246. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-0616. 2020. 04. 070.

[19] 万晓强, 雷波, 郑念东, 等. 纳美芬联合依达拉奉对颅内动脉瘤血

管栓塞术后患者的神经功能及血清 NSE、MMP-2、ET-1 影响观察 [J]. 中国药师, 2020, 23 (1): 107-109. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-049X. 2020. 01. 025.

[20] 解新, 祝君, 沈稳, 等. CTA、MRA 分别联合 MMP-9、Caspase-3 对颅内动脉瘤的诊断价值 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2020, 18 (4): 8-10, 29. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-5131. 2020. 04. 003.

Xie X, Zhu J, Shen W, et al. Diagnostic value of CTA and MRA combined with MMP-9 and Caspase-3 in intracranial aneurysms [J]. Chinese Journal of CT and MRI, 2020, 18 (4): 8-10, 29. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-5131. 2020. 04. 003.

[21] 向春晖, 田仁富, 潘轲, 等. 颈内动脉血泡样动脉瘤的外科治疗 [J]. 中国临床医学, 2021, 28 (2): 253-257. DOI: 10.12025/j. issn. 1008-6358. 2021. 20202379.

Xiang CH, Tian RF, Pan K, et al. Surgical treatment of the blood blister-like aneurysm of the carotid artery [J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2021, 28 (2): 253-257. DOI: 10.12025/j. issn. 1008-6358. 2021. 20202379.

[22] 彭浩, 陈健龙, 赵建农, 等. miRNA-29b、MMP-2 在大鼠颅内动脉瘤中的相关性及其药物干预 [J]. 海南医学, 2017, 28 (10): 1549-1551. DOI: 10.3969/j. issn. 1003-6350. 2017. 10. 001.

[23] 李建军, 徐文中, 郭志波, 等. 右美托咪定辅助血管内介入栓塞术对颅内动脉瘤患者血清 MMP-9、NSE 及 S100 β 水平的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22 (19): 2160-2166. DOI: 10.12083/SYSJ. 2019. 19. 357.

[24] 贾禄, 吉宏明, 任少华, 等. Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号通路在人颅内动脉瘤形成和破裂过程中的激活 [J]. 中国药物与临床, 2016, 16 (9): 1274-1277. DOI: 10.11655/zgywylc2016. 09. 010.

(收稿日期: 2022-01-20)

(上接 849 页)

Wang MM, Zhu LY, Li XL, et al. Application value of serum alkaline phosphatase, N-terminal propeptide of type I collagen and β -cross-linked C-telopeptide of type I collagen in the diagnosis of bone metastasis of malignant tumor [J]. Journal of Basic and Clinical Oncology, 2021, 34 (5): 385-388. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-5412. 2021. 05. 005.

[16] 王福斌, 陈剑明, 陈玮琳. I 型胶原羧基末端 β 特殊序列和 I 型前胶原 N 端前肽在绝经后女性骨质疏松性骨折愈合中的变化 [J]. 临床检验杂志, 2016, 34 (5): 371-373. DOI: 10.13602/j.cnki. jcls. 2016. 05. 15.

Wang FB, Chen JM, Chen WL. Changes of β -CTx and P I NP in the osteoporotic fracture healing of postmenopausal women [J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2016, 34 (5): 371-373. DOI: 10.13602/j.cnki. jcls. 2016. 05. 15.

[17] 肖锐, 周芳丽, 万春虎, 等. miR-214 通过对 BMP-2 和 Smad4 的靶向调控作用对骨质疏松的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27 (10): 1413-1418. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-7108. 2021. 10. 002.

Xiao R, Zhou FL, Wan CH, et al. Effects of miR-214 on osteoporosis through targeted regulation of BMP-2 and Smad4 [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2021, 27 (10): 1413-1418. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-7108. 2021. 10. 002.

[18] 倪昱, 范东伟, 王占长. 骨形态发生蛋白-2 治疗老年骨质疏松性椎体骨折的疗效及对骨代谢、成血管因子含量的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39 (23): 5763-5766. DOI: 10.3969/j. issn.

1005-9202. 2019. 23. 038.

Ni Y, Fan DW, Wang ZC. Efficacy of bone morphogenetic protein-2 in the treatment of senile osteoporotic vertebral fractures and its effects on bone metabolism and angiogenesis factors [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2019, 39 (23): 5763-5766. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202. 2019. 23. 038.

[19] Liu S, Wang C, Bai J, et al. Involvement of circRNA_0007059 in the regulation of postmenopausal osteoporosis by promoting the microRNA-378/BMP-2 axis [J]. Cell Biol Int, 2021, 45 (2): 447-455. DOI: 10.1002/cbin. 11502.

[20] 高维松, 陈荣, 王隆辉, 等. 绝经后骨质疏松患者血清 Hepsidin、s-P I NP、s-HJV 水平与骨折的关系 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20 (10): 1040-1044. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 10. 015.

Gao WS, Chen R, Wang LH, et al. The relationship between serum levels of Hepsidin, s-P I NP, s-HJV and fractures in postmenopausal patients with osteoporosis [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20 (10): 1040-1044. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 10. 015.

[21] 封江标, 吴良邦, 林宗阳. 唑来膦酸对老年绝经后女性骨质疏松患者全髋关节置换术后假体周围骨密度及骨转换指标的影响 [J]. 中国医药, 2019, 14 (4): 570-573. DOI: 10.3760/j. issn. 1673-4777. 2019. 04. 023.

(收稿日期: 2022-05-26)