

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.09.003

阿司匹林通过调节 Hippo 途径抑制大鼠颅内动脉瘤的形成和机制*

鲁传豪¹ 李肖亮² 孙应辉³ 曹建华³ 刘传明^{3Δ}

(1 空军军医大学第一附属医院神经外科 陕西 西安 710000;

2 西安国际医学中心医院普通外科 陕西 西安 710100; 3 空军军医大学第一附属医院急诊科 陕西 西安 710000)

摘要 目的:探讨阿司匹林通过调节 Hippo 途径抑制大鼠颅内动脉瘤形成的机制。**方法:**选择 40 只健康 SD 大鼠分为对照组(不做任何处理)、假手术组(暴露双侧肾动脉后支和左颈总动脉,但不结扎)、动脉瘤组(结扎双侧肾动脉后支和左颈总动脉后生理盐水灌胃)和阿司匹林组(动脉结扎后阿司匹林灌胃),各 10 只。灌胃 12 周后检测血清炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-10]、血管内皮损伤标志物[一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、血管内皮生长因子(VEGF)]。处死大鼠后,检测动脉瘤大小、壁厚比、内腔面积和中膜变薄长度,检测动脉瘤血管组织中 Yes 相关蛋白(YAP)表达情况。**结果:**(1)动脉瘤组和阿司匹林组大鼠 Willis 环上有明显凸起,且阿司匹林组大鼠凸起明显小于动脉瘤组。阿司匹林组大鼠动脉瘤大小、内腔面积和中膜变薄长度均显著小于动脉瘤组,壁厚比显著大于动脉瘤组($P<0.05$)。(2)动脉瘤组和阿司匹林组大鼠血清 TNF- α 、MCP-1、IL-6 水平显著高于对照组和假手术组,IL-10 水平显著低于对照组和假手术组($P<0.05$);阿司匹林组大鼠血清 TNF- α 、MCP-1、IL-6 水平显著低于动脉瘤组,IL-10 水平显著高于动脉瘤组($P<0.05$)。(3)动脉瘤组和阿司匹林组大鼠血清 NO 水平显著低于对照组和假手术组,ET-1 和 VEGF 水平显著高于对照组和假手术组($P<0.05$);阿司匹林组大鼠血清 NO 水平显著高于动脉瘤组,ET-1 和 VEGF 水平显著低于动脉瘤组($P<0.05$)。(4)动脉瘤组和阿司匹林组大鼠 YAP 蛋白表达相对吸光值显著高于对照组和假手术组($P<0.05$);阿司匹林组大鼠 YAP 蛋白表达相对吸光值显著低于动脉瘤组($P<0.05$)。**结论:**阿司匹林能够显著减轻颅内动脉瘤大鼠炎症反应,改善血管内皮功能,抑制颅内动脉瘤形成,这可能与阿司匹林调控 Hippo 信号通路有关。

关键词:颅内动脉瘤;阿司匹林;Hippo 途径;炎症;血管内皮损伤

中图分类号:R732.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)09-1614-05

Aspirin Inhibits the Formation and Mechanism of Intracranial Aneurysms in Rats by Regulating Hippo Pathway*

LU Chuan-hao¹, LI Xiao-liang², SUN Ying-hui³, CAO Jian-hua³, LIU Chuan-ming^{3Δ}

(1 Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710000, China;

2 Department of General Surgery, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710100, China;

3 Department of Emergency Medicine, The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the mechanism of aspirin inhibiting intracranial aneurysm formation in rats by regulating Hippo pathway. **Methods:** Forty healthy SD rats were selected and divided into control group (without any treatment), sham operation group (exposing the posterior branches of bilateral renal arteries and left common carotid artery, but without ligation), aneurysm group (perfusing normal saline after ligating the posterior branches of bilateral renal arteries and left common carotid artery) and aspirin group (perfusing aspirin after artery ligation), with 10 rats in each group. Detection of serum inflammatory factors [tumor necrosis factor- α (TNF- α), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), interleukin-6 (IL-6), IL-10] and vascular endothelial injury markers [nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1), vascular endothelial growth factor (VEGF)] 12 weeks after intragastric administration. After the rats were killed, the aneurysm size, wall thickness ratio, lumen area and thinning length of the middle membrane were detected. The expression of Yes-associated protein (YAP) was detected. **Results:** (1) There were obvious bulges on the Willis ring in the aneurysm group and aspirin group, and the bulges in the aspirin group were smaller than those in the aneurysm group. The aneurysm size, lumen area and thinning length of middle membrane in aspirin group were smaller than those in aneurysm group, and the wall thickness ratio was greater than that in aneurysm group ($P<0.05$). (2) The serum levels of TNF- α , MCP-1 and IL-6 of rats in aneurysm group and aspirin group were higher than those in the control group and sham operation group, while the levels of IL-10 were lower than those in the control group and sham operation group ($P<0.05$); The serum levels of TNF- α , MCP-1 and IL-6 of rats in aspirin group were lower than those in aneurysm group, while the levels of IL-10 were higher than those in aneurysm group ($P<0.05$). (3) The levels of serum NO, ET-1 and VEGF in aneurysm

* 基金项目:陕西省科学技术厅科研基金项目(2019SF-046)

作者简介:鲁传豪(1984-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:脑血管病相关,E-mail:sd3tian@163.com

Δ 通讯作者:刘传明(1965-),男,本科,副主任医师,研究方向:脑血管病急诊处理,E-mail:sd3tian@163.com

(收稿日期:2022-11-04 接受日期:2022-11-28)

group and aspirin group were lower than those in control group and sham operation group ($P<0.05$); The level of serum NO in aspirin group was higher than that in aneurysm group, and the levels of ET-1 and VEGF were higher than that in aneurysm group ($P<0.05$). (4) The relative absorbance value of YAP protein expression in aneurysm group and aspirin group was significantly higher than that in control group and sham operation group ($P<0.05$). The relative light absorption value of YAP protein expression in aspirin group was lower than that in aneurysm group ($P<0.05$). **Conclusion:** Aspirin can significantly reduce the inflammatory reaction of rats with intracranial aneurysms, improve vascular endothelial function, and inhibit the formation of intracranial aneurysms, which may be related to the regulation of Hippo signal pathway by inhibiting YAP.

Key words: Intracranial aneurysm; Aspirin; Hippo pathway; Inflammation; Vascular endothelial injury

Chinese Library Classification(CLC): R732.2 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2023)09-1614-05

前言

颅内动脉瘤(Intracranial aneurysm, IA)是发生在脑动脉内腔的一种动脉壁瘤状凸起病变,能够造成动脉内腔异常扩大,临床多表现为剧烈头痛、恶心呕吐、脑膜刺激征、意识障碍等^[1,2]。颅内动脉瘤破裂能够造成蛛网膜下腔出血是临床上最为严重一种神经系统疾病,接近 25~30% 的患者在发病后 1 个月内死亡,超过 30% 的患者发生中重度残疾^[3]。目前临床多采用血管内介入栓塞术治疗颅内动脉瘤,但长期复发率较高,因此继续探索新型药物和治疗方案对于该病具有重要意义^[4]。研究发现,颅内动脉瘤主要病理特征在于炎症引起动脉壁完整性破坏、血管内皮功能障碍以及内膜增生等^[5,6]。血管内皮损伤可引起促炎细胞因子表达增加,炎性细胞募集至血管内皮损伤部位,进一步引起平滑肌细胞凋亡、动脉壁重塑,促进动脉瘤形成与破裂^[7]。Hippo 信号通路是研究较多的与炎症、脑血管疾病以及肿瘤相关的信号通路,王宏国等^[8]研究发现 Hippo 信号通路能够通过介导巨噬细胞极化参与颅内动脉瘤的形成,并促进疾病进展。阿司匹林是临床应用较广的抗炎药物,Hasan 等^[9]研究发现阿司匹林能够减轻动脉瘤壁炎性,进而降低动脉瘤破裂出血的风险,但目前关于阿司匹林治疗颅内动脉瘤的作用机制尚缺少充足的机制研究,本研究通过建立颅内动脉瘤大鼠模型,探讨了阿司匹林调节 Hippo 途径进而抑制颅内动脉瘤形成和进展的可能分子机制,现报道如下:

1 材料与方法

1.1 实验动物

选择 40 只健康 SPF 级大鼠,体重 200~220 g,平均(210.5±6.5)g,均从上海斯莱克实验动物有限责任公司购买,许可证为 SCXK(沪)2012-0002。所有大鼠均饲养在 21~25℃ 鼠舍,相对湿度 45~55%,光照和黑暗各 12 h,自由饮水、进食。适应饲养 1 周后开始实验。

1.2 主要试剂与仪器

主要试剂:注射用异戊巴比妥钠(上海上药新亚药业有限公司,国药准字 H31021724);阿司匹林(沈阳康芝制药有限公司,国药准字 H10960331);肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-10、一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、血管内皮生长因子(VEGF)酶联免疫法检测试剂盒(上海酶联生物科技有限公司);兔源 YAP、 β -actin 抗体(美国 Abcam 公司);辣根过氧化物酶(HRP)标记

山羊抗兔二抗(北京博奥森生物技术有限公司);BCA 试剂盒、蛋白质 Marker(美国 ThermoFisher 公司);SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒、ECL 化学发光试剂盒、RIPA 细胞裂解液、PMSF(上海碧云天生物技术有限公司);PVDF 膜(德国 Millipore 公司)。主要仪器:RT-6500 酶标仪(深圳雷杜生命科学股份有限公司);BX53 型荧光显微镜(日本 Olympus 公司);Western blot 杂交系统、垂直电泳仪、凝胶成像仪(美国 Bio-Rad 公司)。

1.3 方法

1.3.1 模型制备 采用左颈总动脉和双侧肾动脉结扎联合高盐饮食法^[10]建立颅内动脉瘤大鼠模型,具体操作如下:3%注射用戊巴比妥钠以 30 mg/kg 经腹腔注射麻醉大鼠,除去背部毛发后在背双侧肋缘下方做纵切口,打开腹腔并充分暴露肾脏,0-3 丝线结扎双侧肾动脉后置,逐层缝合。1 周后于手术显微镜下使用丝线结扎左颈总动脉。2%盐水代替饮用水 3 个月。大鼠出现颅内压、体温升高,并伴有轻度偏瘫、动眼神经麻痹等临床症状说明建模成功。

1.3.2 分组及给药 将 40 只 SD 大鼠分为对照组、假手术组、动脉瘤组和阿司匹林组,各 10 只。对照组不予任何处理,假手术组大鼠仅暴露双侧肾动脉后支和左颈总动脉,但不结扎,且不予 2%盐水,动脉瘤组和阿司匹林组大鼠进行建模。建模成功后给予对照组、假手术组和动脉瘤组大鼠生理盐水灌胃,10 mL/d;给予阿司匹林组大鼠阿司匹林+生理盐水灌胃,10 mL/d,其中阿司匹林 10 mg/kg。连续灌胃 12 周。

1.3.3 酶联免疫吸附法检测 麻醉大鼠后采集腹主动脉血 3 mL,室温静置 30 min 后 3000 rpm 离心 10 min 后分离血清,采用酶联免疫吸附法试剂盒检测血清炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-10]、血管内皮损伤标志物[一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、血管内皮生长因子(VEGF)]水平,每个样本均进行 3 次重复检测,以平均值作为该样本结果。

1.3.4 动脉瘤组织学检查 待采血完成后,止血钳夹住降主动脉,打开心包,使用 10# 输液钢针穿刺左心室,有搏动回血后固定针头,显微剪在右心耳位置剪开小口,20 U/mL 肝素生理盐水溶液灌注直至右心耳流出液体澄清,接着 10%中性甲醛溶液灌注,4℃下过夜固化。去除大鼠颅骨后取出 Willis 环,小心分离左侧大脑前动脉和嗅动脉分叉部分,石蜡包埋后切 3 μ m 薄片,经 EVG 染色后在普通光学显微镜下观察,使用 BZ 图像软件测量动脉瘤大小、壁厚比、动脉瘤内腔面积和中膜变薄长度。动脉瘤大小=(最大内腔的最大高度+最大宽度)/2,壁厚比

= 动脉瘤壁最小宽度 / 正常动脉壁平均厚度。

1.3.5 Western Blot 取 50~100 mg 颅内动脉瘤血管组织,冰上称重后加入 1 mL 预冷的含 PMSF 的 RIPA 裂解液,4℃ 用玻璃匀浆器充分匀浆处理。4℃ 下 12000×g 离心 10 min,取上清液采用 BCA 试剂盒检测总蛋白浓度。根据总蛋白浓度取适量上清液进行 SDS-PAGE 电泳,电泳结束后转移至 PVDF 膜上,以蛋白 Marker 作为参照,按照目标蛋白分子量大小切取条带,加入 YAP 一抗,4℃ 过夜孵育。5%脱脂奶粉封闭 1 h 后加入二抗室温孵育 2 h,ECL 显色并曝光。采用 Image J 图像分析系统,以管家基因蛋白 β -actin 作为参比计算相对吸光度值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学处理和分析。计量资料表

示为 " 平均数 $\pm$ 标准差 ", 多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 q 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动脉瘤血管参数比较

对照组和假手术组大鼠动脉正常,Willis 环上未见凸起,即无颅内动脉瘤形成。动脉瘤组和阿司匹林组大鼠 Willis 环上有明显凸起,且阿司匹林组大鼠凸起明显小于动脉瘤组。将动脉瘤组和阿司匹林组大鼠动脉瘤血管参数纳入研究并进行组间差异比较,结果显示阿司匹林组大鼠动脉瘤大小、内腔面积和中膜变薄长度均显著小于动脉瘤组,壁厚比显著大于动脉瘤组 ($P<0.05$)。如表 1 所示。

表 1 动脉瘤血管参数比较($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of vascular parameters of aneurysms ($\bar{x}\pm s$)

Index	Intracranial aneurysm group (n=10)	Aspirin group (n=10)
Aneurysm size (μm)	85.38 $\pm$ 8.54	52.86 $\pm$ 5.48 ^c
Wall thickness ratio	0.27 $\pm$ 0.03	0.48 $\pm$ 0.05 ^c
Aneurysm lumen area (μm^2)	2743.82 $\pm$ 318.63	1649.38 $\pm$ 295.02 ^c
Thinning length of middle membrane (μm)	163.89 $\pm$ 18.72	138.27 $\pm$ 14.36 ^c

Note: Compared with Intracranial aneurysm group, ^c $P<0.05$.

2.2 血清炎症因子水平比较

动脉瘤组和阿司匹林组大鼠血清 TNF- α 、MCP-1、IL-6 水平显著高于对照组和假手术组,IL-10 水平显著低于对照组和假手术组 ($P<0.05$);阿司匹林组大鼠血清 TNF- α 、MCP-1、IL-6

水平显著低于动脉瘤组,IL-10 水平显著高于动脉瘤组 ($P<0.05$)。对照组和假手术组各炎症因子指标比较无显著差异 ($P>0.05$)。如表 2 所示。

表 2 血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Comparison of serum inflammatory factors ($\bar{x}\pm s$)

Index	Control group (n=10)	Sham group (n=10)	Intracranial aneurysm group (n=10)	Aspirin group (n=10)
TNF- α (pg/mL)	13.27 $\pm$ 2.16	13.76 $\pm$ 2.41	78.36 $\pm$ 5.87 ^{ab}	32.17 $\pm$ 3.63 ^{abc}
MCP-1 (pg/mL)	215.36 $\pm$ 28.76	224.91 $\pm$ 32.08	498.52 $\pm$ 59.6 ^{ab}	385.43 $\pm$ 49.52 ^{abc}
IL-6 (pg/mL)	24.73 $\pm$ 3.84	25.81 $\pm$ 3.63	67.94 $\pm$ 7.82 ^{ab}	39.51 $\pm$ 6.02 ^{abc}
IL-10 (pg/mL)	21.92 $\pm$ 2.52	21.62 $\pm$ 2.71	8.92 $\pm$ 1.65 ^{ab}	15.93 $\pm$ 2.05 ^{abc}

Note: Compared with the control group, ^a $P<0.05$; Compared with sham group, ^b $P<0.05$; Compared with Intracranial aneurysm group, ^c $P<0.05$.

2.3 血清血管内皮损伤标志物水平比较

各组大鼠上述资料比较有显著差异 ($P<0.05$),动脉瘤组和阿司匹林组大鼠血清 NO 水平显著低于对照组和假手术组,ET-1 和 VEGF 水平显著高于对照组和假手术组 ($P<0.05$);阿司匹林组大鼠血清 NO 水平显著高于动脉瘤组,ET-1 和 VEGF 水平显著低于动脉瘤组 ($P<0.05$)。对照组和假手术组各血管内皮损伤标志物水平比较无显著差异 ($P>0.05$)。如表 3 所示。

2.4 颅内动脉瘤血管组织 YAP 蛋白表达比较

Western Blot 结果显示,对照组、假手术组、动脉瘤组和阿司匹林组大鼠颅内动脉瘤血管组织中 YAP 蛋白表达相对吸光度值分别为 0.24 $\pm$ 0.05、0.26 $\pm$ 0.08、0.59 $\pm$ 0.12、0.42 $\pm$ 0.08,四组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。动脉瘤组和阿司匹林组大鼠 YAP 蛋白表达相对吸光度值显著高于对照组和假手术组 ($P<0.05$);阿

司匹林组大鼠 YAP 蛋白表达相对吸光度值显著低于动脉瘤组 ($P<0.05$)。对照组和假手术组 YAP 蛋白表达相对吸光度值比较无显著差异 ($P>0.05$)。如图 1 所示。

3 讨论

颅内动脉瘤破裂继而引起蛛网膜下腔出血是造成脑损伤和死亡的主要原因,血管内介入治疗复发率较高,更多的患者仍选择药物保守治疗,这些药物主要通过减轻炎症反应,延缓动脉瘤扩张,降低破裂风险^[11,12]。阿司匹林是临床应用极为广泛的药物,研究发现小剂量阿司匹林能够通过抑制血小板环氧酶 -1 预防血栓形成,大剂量服用时能够通过抑制 COX-2 发挥抗炎作用^[13]。阿司匹林在上世纪 70 年代以来一直被广泛应用于心脑血管疾病预防领域,口服阿司匹林能够降低动脉瘤性蛛

表 3 血清血管内皮损伤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)
Table 3 Comparison of general surgical indicators ($\bar{x}\pm s$)

Index	Control group (n=10)	Sham group (n=10)	Intracranial aneurysm group (n=10)	Aspirin group (n=10)
NO ($\mu\text{mol/L}$)	6.17 $\pm$ 1.02	6.28 $\pm$ 0.96	3.16 $\pm$ 0.39	4.59 $\pm$ 0.85
ET-1 (pg/mL)	2.71 $\pm$ 0.48	2.87 $\pm$ 0.53	49.16 $\pm$ 4.72	29.28 $\pm$ 3.59
VEGF (pg/mL)	33.91 $\pm$ 4.78	34.86 $\pm$ 5.05	102.64 $\pm$ 9.83	68.73 $\pm$ 7.83

Note: Compared with the control group, ^a $P<0.05$; Compared with sham group, ^b $P<0.05$; Compared with Intracranial aneurysm group, ^c $P<0.05$.

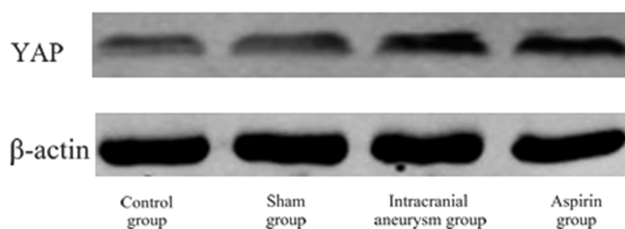


Fig. 1 Detection of YAP Expression in Aneurysm Vascular Tissues by Western Blot

网膜下腔出血风险,尽管国际蛛网膜下腔动脉瘤试验结果提示阿司匹林使用与动脉瘤性蛛网膜下腔出血无相关性^[14],但随后 Florez WA 等^[15]进行的一项荟萃分析结果表明小剂量阿司匹林与降低动脉瘤性蛛网膜下腔出血风险出血风险相关。本研究采用左颈总动脉和双侧肾动脉结扎联合高盐饮食法建立颅内动脉瘤大鼠模型并进行阿司匹林灌胃治疗,结果表明阿司匹林组大鼠 Willis 环上有明显凸起,提示有颅内动脉瘤形成,但 Willis 环凸起,明显小于动脉瘤组,说明阿司匹林对颅内动脉瘤的形成和进展有抑制作用。

颅内动脉瘤形成、进展与炎症反应、血管内皮功能障碍等有直接关系,本研究发现动脉瘤组和阿司匹林组大鼠血清 TNF- α 、MCP-1、IL-6、ET-1 和 VEGF 水平显著高于对照组和假手术组,IL-10 和 NO 水平显著低于对照组和假手术组,而阿司匹林组大鼠血清 TNF- α 、MCP-1、IL-6、ET-1 和 VEGF 水平显著低于动脉瘤组,IL-10 和 NO 水平则显著高于动脉瘤组,一方面说明动脉瘤组和阿司匹林组大鼠体内炎症反应和血管内皮损伤加重,侧面反映颅内动脉瘤造模成功;另一方面阿司匹林组大鼠炎症反应和血管内皮损伤程度显著轻于动脉瘤组,说明阿司匹林能够改善炎症反应,修复血管内皮损伤。TNF- α 和 IL-6 是炎症反应关键因子,前者能够和肿瘤坏死因子受体 1 结合后促进动脉瘤中凋亡相关蛋白表达,加快内皮细胞凋亡,引起血管内皮损伤^[16];后者参与免疫应答调节,促进炎症反应。刘旭等^[17]研究发现脑动脉瘤患者血清 TNF- α 和 IL-6 水平显著高于非血管性疾病患者。MCP-1 能够诱导巨噬细胞浸润以及募集粘附在脑动脉血管壁上,引起动脉瘤形成和进展^[18]。IL-10 是体内重要的抗炎性因子,能够拮抗 TNF- α 和 IL-6 的炎症介质作用,并下调炎症反应^[19]。ET-1 是一种长效血管收缩调节因子,主要有血管内皮细胞表达和分泌,正常情况下血清 ET-1 处于较低水平,主要稳定血管内皮功能、收缩血管,当发生脑出血后,ET-1 被大量表达和释放,发挥收缩血管、升高血压的作用,引起脑组织继发损伤^[20]。VEGF 是一种促血管内皮生成因子,低氧

能够诱导 VEGF 表达上调,动脉瘤发生和破裂时炎症反应加剧,病灶部位处于缺氧状态,VEGF 水平增加,促进内皮增殖,加重脑损伤^[21]。NO 具有血管舒张作用,能通过抑制内皮细胞增殖、减少氧自由基产生以及单核巨噬细胞聚集和粘附保护血管内皮^[22,23]。

而 Hippo 信号通路炎症反应、血管内皮损伤以及脑血管疾病中具有重要作用,有研究发现 Hippo 通路激活与颅内动脉瘤发生和进展具有重要作用^[24,25]。YAP 蛋白是 Hippo 信号通路中的重要效应分子,在肿瘤细胞增殖、间质转化、侵袭、转移以及癌症干细胞维持中都有重要作用^[26,27],也有研究发现 YAP 过度表达能够诱导血管内皮增生并参与病理性血管生成^[28,29]。Ma 等^[30]研究发现阿司匹林能够通过上调 E3 泛素连接酶抑制三阴性乳腺癌细胞 YAP 蛋白表达,进而消除多西紫杉醇和长春瑞滨耐药性。本研究结果则表明,通过基于颅内动脉瘤模型大鼠阿司匹林灌胃能够显著降低动脉瘤血管组织中 YAP 表达水平,提示阿司匹林或许能够调控 Hippo 信号通路抑制颅内动脉瘤形成和进展。

综上,阿司匹林能够显著减轻颅内动脉瘤大鼠炎症反应,改善血管内皮功能,抑制颅内动脉瘤形成,这可能与阿司匹林调控 Hippo 信号通路有关。但本研究仅在大鼠模型上观察到上述变化,也未对 Hippo 信号通路中更多的调控关键基因和蛋白进行检测验证,因此仍有必要进行人动脉瘤细胞及更多调控因子的研究以进一步确定阿司匹林抑制颅内动脉瘤形成和进展的作用机制。

参考文献(References)

- [1] Zeng Y, Liu X, Xiao N, et al. Automatic Diagnosis Based on Spatial Information Fusion Feature for Intracranial Aneurysm[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2020, 39(5): 1448-1458
- [2] Wang W, Guo Z, Xie D, et al. Relationship between MMP-9 Gene Polymorphism and Intracranial Aneurysm [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2022, 68(1): 14-19
- [3] Zhou B, He Y, Cheng J, et al. Treatment of the acute thromboembolic event during endovascular embolization of intracranial aneurysm[J]. J Int Med, 2020, 3(4): 208-212
- [4] Han H, Guo S, Jiang H, et al. Feasibility and efficacy of enhanced recovery after surgery protocol in Chinese elderly patients with intracranial aneurysm[J]. Clin Interv Aging, 2019, 14(5): 203-207
- [5] 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
- [6] Strange F, Gruter BE, Fandino J, et al. Preclinical intracranial aneurysm models: a systematic review [J]. Brain Sci, 2020, 10(3):

- 134-149
- [7] Yang G, Qin H, Liu B, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes modulate vascular endothelial injury via miR-144-5p/PTEN in intracranial aneurysm[J]. *Hum Cell*, 2021, 34(5): 1346-1359
- [8] 王宏国, 熊刚, 石海亮. Hippo/YAP 通路在大鼠脑动脉瘤形成过程中的作用及机制研究[J]. *微循环学杂志*, 2022, 32(1): 27-34
- [9] Hasan DM, Chalouhi N, Jabbour P, et al. Evidence that acetylsalicylic acid attenuates inflammation in the walls of human cerebral aneurysms: preliminary results[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(1)
- [10] 刘宇, 孙媛媛, 战爱波, 等. 金丝桃苷对颅内动脉瘤大鼠血管内皮组织 Hippo 信号通路影响[J]. *中国药师*, 2022, 25(2): 238-244
- [11] Richardson A M, Baskaya M K. Extracranial-Intracranial Bypass as Primary Treatment for Internal Carotid Artery Blood Blister-Like Aneurysms, Not Just a Last Resort[J]. *World Neurosurg*, 2021, 145(5): 320-322
- [12] Baresic M, Jezic I, Simetic L, et al. Rituximab as a treatment option in a patient with rheumatoid arthritis and a history of malignancy-intracranial chondrosarcoma/osteochondroma-case based review [J]. *Rheumatol Int*, 2021, 41(2): 463-468
- [13] Chalouhi N, Jabbour P, Starke RM, et al. Aspirin for prophylaxis against cerebral aneurysm rupture [J]. *World Neurosurg*, 2014, 81(1): e2-e3
- [14] Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups[J]. *The Lancet*, 2005, 366(9488): 809-817
- [15] Florez WA, Garcia-Ballesteras E, Maeda F, et al. Relationship between aspirin use and subarachnoid hemorrhage: A systematic Review and meta-analysis[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 200(1): 106320
- [16] Yang Q, Yu D, Zhang Y. beta-Sitosterol Attenuates the Intracranial Aneurysm Growth by Suppressing TNF-alpha-Mediated Mechanism [J]. *Pharmacology*, 2019, 104(5-6): 303-311
- [17] 刘旭, 李红梅, 柳明富, 等. 脑动脉瘤介入栓塞术治疗前后不同血管壁厚度患者的 TNF- α 和 IL-6 表达及其作用机制 [J]. *临床医学进展*, 2020, 10(4): 640-644
- [18] Gxw A, Li W A, Sheng L A, et al. Relationships between aneurysmal wall enhancement and conventional risk factors in patients with intracranial aneurysm: A high-resolution MRI study[J]. *J Neuroradiol*, 2019, 46(1): 25-28
- [19] Joffre J, Chung-Yeh C, Wong E, et al. Delta 9-thc promotes il-10 secretion by mo-mdsc and reduces acute inflammation in mice model of endotoxemia via cb1 receptor[J]. *Shock*, 2019, 51(Suppl1): 56-57
- [20] Pierot L, Spelle L, Berge J, et al. SAFE study (Safety and efficacy Analysis of FRED Embolic device in aneurysm treatment): 1-year clinical and anatomical results [J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11(2): 184-189
- [21] Piotin M, Redjem H, Smajda S, et al. The ARTISSE intrasaccular device for intracranial aneurysm treatment: short-term, mid-term and long-term clinical and angiographic results [J]. *J Neurointerv Surg*, 2021, 32(8): 607-611
- [22] Zhou J, Chen S, Ren J, et al. Association of enhanced circulating trimethylamine N oxide with vascular endothelial dysfunction in periodontitis patients[J]. *J Periodontol*, 2022, 93(5): 770-779
- [23] Li Y, Schor J, Bartko J, et al. The transcription factor C/EBP β promotes vascular endothelial growth factor A expression and neural stem cell expansion[J]. *FEBS Lett*, 2022, 596(13): 1661-1671
- [24] Zhou X, Li W, Wang S, et al. YAP aggravates inflammatory bowel disease by regulating M1/M2 macrophage polarization and gut microbial homeostasis[J]. *Cell Rep*, 2019, 27(4): 1176-1189
- [25] Ouyang T, Meng W, Li M, et al. Recent advances of the Hippo/YAP signaling pathway in brain development and glioma [J]. *Cell MolNeurobiol*, 2020, 40(4): 495-510
- [26] Cs A, Yk A, Mh A, et al. Incidental cytokeratin-positive interstitial reticulum cell tumor of the lymph node accompanied by breast cancer: Status of YAP/TAZ expression in tumor cells [J]. *Human Pathol*, 2021, 25(1): 200526
- [27] Masliantsev K, Karayan-Tapon L, Guichet PO. Hippo signalling pathway in gliomas[J]. *Cells*, 2021, 10(1): 184-197
- [28] Azad T, Ghahremani M, Yang X, et al. The Role of YAP and TAZ in Angiogenesis and Vascular Mimicry[J]. *Cells*, 2019, 8(5): 407
- [29] Pan Q, Gao Z, Zhu C, et al. Overexpression of histone deacetylase SIRT1 exerts an antiangiogenic role in diabetic retinopathy via miR-20a elevation and YAP/HIF1/VEGFA depletion [J]. *Am J Physiol*, 2020, 319(5): E932-E943
- [30] Ma J, Fan Z, Tang Q, et al. Aspirin attenuates YAP and β -catenin expression by promoting β -TrCP to overcome docetaxel and vinorelbine resistance in triple-negative breast cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 530
- (上接第 1613 页)
- [26] Y. Liu, C. Xue, H. Lu, et al. Hypoxia causes mitochondrial dysfunction and brain memory disorder in a manner mediated by the reduction of Cirbp[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 806(Pt 3): 151228
- [27] 王晓慧, 徐孝娜, 张磊, 等. CIC 对高脂膳食大鼠肝脏氧化应激的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(11): 2072-2076
- [28] W. Zhang, Y. Wang, C. Li, et al. Extracellular CIRP-Impaired Rab26 Restrains EPOR-Mediated Macrophage Polarization in Acute Lung Injury[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 768435