

# 黄芪甲苷对颅内动脉瘤大鼠动脉血管内皮组织损伤的影响<sup>△</sup>

蔡强<sup>1\*</sup>, 刘柳青<sup>2#</sup>, 唐佳宇<sup>1</sup>(1. 湖南省第二人民医院介入医学中心, 长沙 417000; 2. 湖南省第二人民医院神经内科, 长沙 417000)

中图分类号 R965;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)13-1617-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.13.11



**摘要** 目的 研究黄芪甲苷(AST)对颅内动脉瘤(IA)大鼠动脉血管内皮组织损伤的影响,并基于核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)/核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(NLRP3)信号通路探讨其作用机制。方法 将大鼠分为假手术组(Sham组,灌胃并腹腔注射等体积生理盐水)、IA组(灌胃并腹腔注射等体积生理盐水)、AST低剂量组(AST-L组,灌胃40 mg/kg AST)、AST高剂量组(AST-H组,灌胃80 mg/kg AST)和AST-H+HY-N2485组(灌胃80 mg/kg的AST并腹腔注射25 mg/kg的NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路激活剂HY-N2485)。每天给药1次,连续8周。末次给药后,检测血清中炎症因子[肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白细胞介素18(IL-18)、IL-6]、血管内皮生长因子(VEGF)和内皮肽(ET)水平,观察IA形态,检测血管组织中血管性血友病因子(vWF)、血管细胞黏附分子1(VCAM-1)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路相关蛋白表达水平。结果 与Sham组比较,IA组大鼠颅底动脉环有明显突起,动脉血管内皮细胞有明显损伤;血清中炎症因子和VEGF、ET水平,血管组织中vWF、VCAM-1、NLRP3蛋白表达水平以及NF- $\kappa$ B蛋白磷酸化水平均显著升高( $P<0.05$ ),动脉瘤、内部弹性层破裂均显著增大( $P<0.05$ ),eNOS蛋白表达水平显著降低( $P<0.05$ );与IA组比较,AST-L组、AST-H组大鼠IA形态及上述指标水平均显著改善( $P<0.05$ ),且AST-H组较AST-L组改善得更明显( $P<0.05$ );HY-N2485可显著减轻AST对IA大鼠血管内皮组织损伤的改善作用( $P<0.05$ )。结论 AST可能通过抑制NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路来抑制炎症因子表达,减轻炎症和血管内皮组织损伤,从而抑制IA形成。

**关键词** 黄芪甲苷;颅内动脉瘤;NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路;血管内皮组织损伤;炎症

## Effects of astragaloside IV on arterial endothelial tissue damage in rats with intracranial aneurysm

CAI Qiang<sup>1</sup>, LIU Liuqing<sup>2</sup>, TANG Jiayu<sup>1</sup>(1. Interventional Medical Center, Hunan Second People's Hospital, Changsha 417000, China; 2. Dept. of Neurology, Hunan Second People's Hospital, Changsha 417000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To investigate the effect of astragaloside IV (AST) on the injury of arterial endothelial tissue in rats with intracranial aneurysms (IA), and to explore its mechanism of action based on the nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)/nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) signaling pathway. **METHODS** Rats were divided into Sham group (intra-gastric administration and intraperitoneal injection of the same volume of normal saline), IA group (intra-gastric administration and intraperitoneal injection of the same volume of normal saline), AST low-dose group (AST-L group, intra-gastric administration of 40 mg/kg AST), AST high-dose group (AST-H group, intra-gastric administration of 80 mg/kg AST), AST-H+HY-N2485 group [intra-gastric administration of 80 mg/kg AST and intraperitoneal injection of 25 mg/kg HY-N2485 (activator of NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway)]. They were given relevant medicine, once a day, for 8 consecutive weeks. After last medication, the levels of inflammatory factors [serum tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-18 (IL-18), IL-6] and vascular endothelial growth factor (VEGF) and endothelin (ET) were detected; the morphology of IA was observed; the expressions of von Willebrand factor (vWF), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), endothelial nitric oxide synthase (eNOS), and NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathway related proteins in vascular tissue were also determined. **RESULTS** Compared with the Sham group, the basilar arterial ring of rats in the IA group had obvious protrusions, and the arterial vascular endothelial cells were significantly damaged. The levels of inflammatory factors, VEGF and ET in serum, as well as the expression levels of vWF, VCAM-1 and NLRP3 proteins and the phosphorylation level of NF- $\kappa$ B protein in vascular tissues were increased significantly ( $P<0.05$ ). Aneurysms and ruptures of the internal elastic layer were significantly increased ( $P<0.05$ ), while the expression level of eNOS protein was significantly decreased ( $P<0.05$ ). Compared with IA group, the morphology of IA and the levels of above indexes were all improved significantly in AST-L and AST-H groups ( $P<0.05$ ), and the improvement in the AST-H group was more significant than that in the AST-L group ( $P<0.05$ ); HY-N2485 could attenuate the improvement effect of AST on vascular endothelial tissue damage in IA rats ( $P<0.05$ ). **CONCLUSIONS** AST may inhibit the expression of inflammatory factors,

alleviate inflammation and vascular endothelial tissue damage in IA rats by inhibiting NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway, thereby inhibiting the formation of IA.

**KEYWORDS** astragaloside IV; intracranial aneurysm; NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway; injury to vascular endothelial tissue; inflammation

<sup>△</sup> 基金项目 湖南省创新型省份建设专项资金项目(No. 2020JJ4391)

\* 第一作者 主管技师。研究方向:脑血管病介入治疗。E-mail: active\_999@sina.com

# 通信作者 副主任医师,硕士。研究方向:脑血管病、神经变性疾病。E-mail:3319960365@qq.com

颅内动脉瘤(intracranial aneurysm, IA)是指脑动脉内腔的局限性异常扩大,造成动脉壁的一种瘤状突出,是一种严重的脑血管疾病,具有潜在的破裂风险,进而引起蛛网膜下腔出血,具有较高的发病率和病死率,严重威胁患者生命健康<sup>[1]</sup>。目前临床尚无能够稳定IA病情并预防其破裂的疗法,一般采用保守治疗,只有对动脉瘤破裂风险较高的患者(取决于动脉瘤大小及所处位置)才会进行闭塞手术,但会引起多种并发症,且复发率较高<sup>[2]</sup>。IA发生机制复杂,包括内皮组织损伤、血管壁缺失、炎症及细胞凋亡等<sup>[3]</sup>。因此,开发新的药物以抑制瘤体形成、降低血管内皮组织损伤对IA的治疗具有重要意义。

黄芪甲苷(astragaloside, AST)是从中药黄芪中提取的活性成分,具有增强免疫、抗炎、抗凋亡、治疗心血管疾病的功效<sup>[4]</sup>。研究显示,AST可减轻氧化应激引起的血管内皮细胞损伤,促进血管形成,改善细胞骨架破坏;此外,AST还可减轻肺动脉高压大鼠的炎症,促进其肺动脉内皮细胞增殖<sup>[5-6]</sup>。因此,笔者推测AST对血管内皮细胞损伤具有一定改善作用。IA的发生发展与炎症密切相关,而核因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)/核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3)作为一条炎症相关信号通路,被激活后可促进炎症因子释放,进而促进炎症损伤<sup>[7]</sup>。研究显示,降低NF- $\kappa$ B表达水平可抑制IA形成,减轻氧化应激<sup>[8]</sup>。基于此,本研究拟对AST改善IA大鼠动脉血管内皮组织损伤的作用进行考察,并基于NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路探讨其可能的机制,为AST的临床应用提供参考。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用的主要仪器有:HD-SY96B型酶标仪(山东霍尔德电子科技有限公司)、CX43型显微镜[门季(上海)生物科技有限公司]、LD-ZQP-86型组织切片机(山东海卓尔光电科技有限公司)、165-8001型小型垂直电泳仪(济南欧莱博技术有限公司)。

### 1.2 主要药品与试剂

本研究所用的主要药品与试剂有:AST对照品(云南四吉生物有限公司,批号84687-43-4,纯度98%),NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路激活剂HY-N2485(美国MCE公司,批号33626-08-3,纯度99.48%),肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素18(interleukin-18, IL-18)、IL-6、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、内皮肽(endothelin, ET)酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(广州奥瑞达生物科技有限公司,批号分别为ARD11895、ARD801323、ARD801271、SLB80076、SLB40019),弹性纤维染色液Elastica van Gieson、苏木精-伊红(HE)染色试剂和BCA试剂盒(上海尚宝生物科

技有限公司,批号分别为R23261、T15877、H26475),血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)、血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、磷酸化NF- $\kappa$ B(p-NF- $\kappa$ B)、NF- $\kappa$ B、NLRP3和 $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)一抗及辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)(英国Abcam公司,批号分别为ab174290、ab181315、ab300071、ab288751、ab239882、ab270449、ab179467、ab302644)。

### 1.3 实验动物

本研究所用动物为SPF级雄性SD大鼠,共60只,体重210~230 g,购自中山大学实验动物中心,生产许可证号为SCXK(粤)2024-0072。购入后,将大鼠饲养在温度(22±2)℃、相对湿度(60±5)%、光照时间为12 h(7:00-19:00)的动物房内,饲养期间使其自由摄食和饮水。本研究动物实验已获本院伦理委员会批准(编号为202404005)。

## 2 方法

### 2.1 造模、分组与给药

选取50只大鼠建立IA模型:用3%戊巴比妥钠将大鼠麻醉,剃去大鼠背部毛发并消毒后,在其背部双侧肋缘处作1.5~2 cm纵向切口,分离皮下和肌肉层,至肾脏暴露出来,分离肾动脉和静脉,用0-3丝线结扎双侧肾动脉后支,然后将肾脏复位,缝合伤口;7 d后,在手术显微镜下用丝线结扎其左颈总动脉,并用2%盐水替代饮用水3个月。造模成功标志:大鼠轻度偏瘫、颅内压和体温升高、眼神经麻痹<sup>[9]</sup>。造模成功的大鼠共有43只,取其中40只随机分为IA组、AST低剂量组(AST-L组)、AST高剂量组(AST-H组)和AST-H+HY-N2485组(联用NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路激活剂HY-N2485),每组10只。将剩余10只大鼠作为假手术组(Sham组),背部切口后即缝合。

AST-L组和AST-H组大鼠分别灌胃40、80 mg/kg的AST<sup>[6]</sup>,AST-H+HY-N2485组大鼠灌胃80 mg/kg的AST并腹腔注射25 mg/kg的HY-N2485<sup>[10]</sup>,Sham组和IA组大鼠灌胃并腹腔注射等体积生理盐水;每天给药1次,连续8周。

### 2.2 样本采集

干预结束后12 h,将大鼠麻醉后腹主动脉取血3 mL,将新鲜血液置于离心机中,以3 000 r/min离心10 min,取上清液保存备测。取血后,以颈椎脱臼法处死大鼠,开颅取脑,剥离右嗅动脉和脑前动脉分叉,备测;另取IA血管组织,冷冻待测。

### 2.3 IA形态学评估

将“2.2”项下右嗅动脉和脑前动脉分叉冷冻、切片(厚度5  $\mu$ m),用4℃预冷的丙酮固定8 min,以Elastica van Gieson染色,使用BZ软件分析动脉瘤大小、内部弹性层破裂的大小和壁厚比。动脉瘤大小=(最大内腔的

最大高度+最大宽度)/2;壁厚比=动脉瘤壁的最小宽度/正常动脉壁的平均厚度。

## 2.4 血管组织形态观察

采用HE染色法观察。取“2.2”项下IA血管组织,置于4%多聚甲醛中固定8 h,脱水后常规制备石蜡切片(厚度3 μm),烤片后脱蜡,然后常规行HE染色,封片,在显微镜下观察血管组织形态。

## 2.5 血清中炎症因子和VEGF、ET水平检测

取“2.2”项下血清50 μL,采用ELISA法检测血清中炎症因子(TNF-α、IL-18、IL-6)和VEGF、ET水平,具体操作严格按照相应试剂盒说明书进行。

## 2.6 血管组织中vWF、VCAM-1、eNOS及NF-κB/NLRP3信号通路相关蛋白表达检测

采用Western blot法检测。取“2.2”项下IA血管组织,提取组织中总蛋白,以BCA法分析蛋白浓度,采用100 °C热水浴处理5 min,电泳(100 V)60 min分离蛋白,转至PVDF膜(电流400 mA,时间100 min),以5%脱脂奶粉封闭2 h;加入vWF、VCAM-1、eNOS、p-NF-κB、NF-κB、NLRP3和β-actin一抗(稀释比例均为1:5 000),4 °C下孵育过夜;以磷酸盐缓冲液洗膜,加入二抗(稀释比例1:1 500),室温下孵育2 h;以ECL显影,使用Image J软件分析条带灰度值。以vWF、VCAM-1、eNOS、NLRP3蛋白条带与内参蛋白(β-actin)条带灰度值的比值表示vWF、VCAM-1、eNOS、NLRP3蛋白的相对表达水平,以p-NF-κB蛋白条带与NF-κB蛋白条带灰度值的比值表示NF-κB蛋白的磷酸化水平。

## 2.7 统计学方法

使用GraphPad Prism 8.0.1软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK-*q*检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

# 3 结果

## 3.1 AST对大鼠IA形态学的影响

Sham组大鼠动脉形态正常;与Sham组比较,IA组大鼠颅底动脉环有明显突起,动脉瘤、内部弹性层破裂均增大( $P<0.05$ );与IA组比较,AST-L组和AST-H组大鼠颅底动脉环凸起缩小,动脉瘤、内部弹性层破裂均缩小( $P<0.05$ ),壁厚比升高( $P<0.05$ ),且AST-H组大鼠的上述指标变化均较AST-L组更明显( $P<0.05$ );与AST-H组比较,AST-H+HY-N2485组大鼠动脉瘤、内部弹性层破裂均增大( $P<0.05$ ),壁厚比降低( $P<0.05$ )。结果见图1(图1中仅展示IA组、AST-H组、AST-H+HY-N2485组的结果,完整图片可扫描本文首页二维码,进入“增强出版”页面查看附图1)、表1。

## 3.2 AST对大鼠IA血管形态的影响

Sham组大鼠血管组织形态正常;IA组大鼠血管管内皮细胞出现空泡样变性,平滑肌细胞厚度和动脉壁厚度变薄,弹性纤维断裂,伴有大量炎症细胞浸润;AST-L组和AST-H组大鼠血管内皮组织损伤程度有明显减

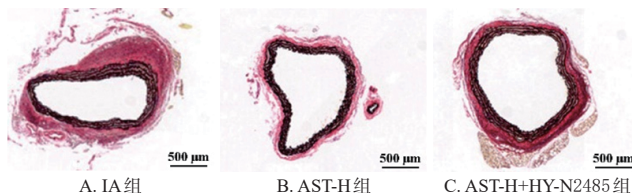


图1 大鼠IA(大脑前动脉-嗅动脉分叉处)显微图(Elastica van Gieson染色)

表1 各组大鼠IA形态学相关参数比较( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	动脉瘤/μm	内部弹性层破裂/μm	壁厚比
Sham组	0	0	
IA组	80.56±9.14 <sup>a</sup>	58.74±5.31 <sup>a</sup>	0.28±0.04
AST-L组	69.73±7.68 <sup>b</sup>	45.36±4.28 <sup>b</sup>	0.51±0.07 <sup>b</sup>
AST-H组	54.82±6.27 <sup>c</sup>	31.48±3.69 <sup>c</sup>	0.74±0.06 <sup>c</sup>
AST-H+HY-N2485组	73.94±8.51 <sup>d</sup>	48.23±5.07 <sup>d</sup>	0.46±0.05 <sup>d</sup>

a:与Sham组比较, $P<0.05$ ;b:与IA组比较, $P<0.05$ ;c:与AST-L组比较, $P<0.05$ ;d:与AST-H组比较, $P<0.05$ 。

轻;AST-H+HY-N2485组大鼠相较于AST-H组血管内皮组织损伤程度明显加重。结果见图2(图2中仅展示IA组、AST-H组、AST-H+HY-N2485组的结果,完整图片可扫描本文首页二维码,进入“增强出版”页面查看附图2)。

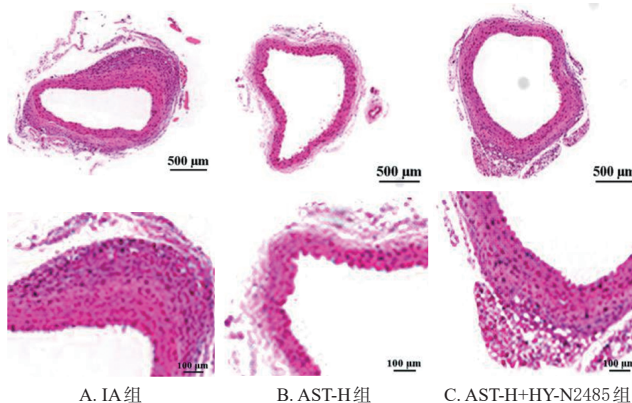


图2 各组大鼠IA血管形态观察显微图(HE染色)

## 3.3 AST对IA大鼠血清中炎症因子水平的影响

与Sham组比较,IA组大鼠血清中TNF-α、IL-18和IL-6水平均显著升高( $P<0.05$ );与IA组比较,AST-L组、AST-H组大鼠血清中TNF-α、IL-18和IL-6水平均显著降低( $P<0.05$ ),且AST-H组大鼠血清中上述指标水平较AST-L组降低得更明显( $P<0.05$ );与AST-H组比较,AST-H+HY-N2485组大鼠血清中TNF-α、IL-18和IL-6水平均显著升高( $P<0.05$ )。结果见表2。

## 3.4 AST对IA大鼠血清中VEGF和ET水平的影响

与Sham组比较,IA组大鼠血清中VEGF、ET水平均显著升高( $P<0.05$ );与IA组比较,AST-L组、AST-H组大鼠血清中VEGF、ET水平均显著降低( $P<0.05$ ),且AST-H组大鼠血清中上述指标水平较AST-L组降低得更明显( $P<0.05$ );与AST-H组比较,AST-H+HY-N2485组大鼠血清中VEGF、ET水平均显著升高( $P<0.05$ )。结果见表3。

表2 各组大鼠血清中炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s, n=10$ , pg/mL)

组别	TNF- $\alpha$	IL-18	IL-6
Sham组	31.64 $\pm$ 5.28	54.92 $\pm$ 7.16	24.53 $\pm$ 3.27
IA组	129.58 $\pm$ 16.76 <sup>a</sup>	185.63 $\pm$ 21.54 <sup>a</sup>	98.67 $\pm$ 12.85 <sup>a</sup>
AST-L组	94.36 $\pm$ 12.47 <sup>b</sup>	137.56 $\pm$ 16.83 <sup>b</sup>	72.48 $\pm$ 9.16 <sup>b</sup>
AST-H组	58.72 $\pm$ 8.03 <sup>bc</sup>	86.41 $\pm$ 11.37 <sup>bc</sup>	45.32 $\pm$ 6.79 <sup>bc</sup>
AST-H+HY-N2485组	102.83 $\pm$ 14.51 <sup>d</sup>	149.38 $\pm$ 16.45 <sup>d</sup>	76.85 $\pm$ 9.63 <sup>d</sup>

a: 与Sham组比较,  $P < 0.05$ ; b: 与IA组比较,  $P < 0.05$ ; c: 与AST-L组比较,  $P < 0.05$ ; d: 与AST-H组比较,  $P < 0.05$ 。

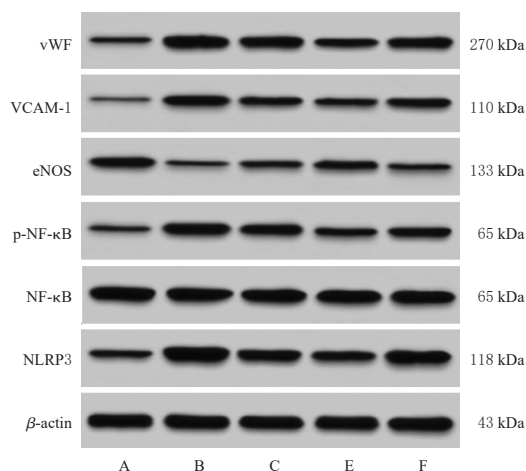
表3 各组大鼠血清中VEGF、ET水平比较( $\bar{x} \pm s, n=10$ , pg/mL)

组别	VEGF	ET
Sham组	32.48 $\pm$ 3.56	2.59 $\pm$ 0.31
IA组	96.73 $\pm$ 10.28 <sup>a</sup>	51.82 $\pm$ 5.64 <sup>a</sup>
AST-L组	73.24 $\pm$ 8.41 <sup>b</sup>	30.75 $\pm$ 3.92 <sup>b</sup>
AST-H组	55.67 $\pm$ 6.39 <sup>bc</sup>	21.46 $\pm$ 3.58 <sup>bc</sup>
AST-H+HY-N2485组	81.32 $\pm$ 9.62 <sup>d</sup>	37.93 $\pm$ 4.27 <sup>d</sup>

a: 与Sham组比较,  $P < 0.05$ ; b: 与IA组比较,  $P < 0.05$ ; c: 与AST-L组比较,  $P < 0.05$ ; d: 与AST-H组比较,  $P < 0.05$ 。

### 3.5 AST对IA大鼠血管组织中vWF、VCAM-1、eNOS及NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路相关蛋白表达的影响

与Sham组比较, IA组大鼠血管组织中vWF、VCAM-1、NLRP3蛋白表达水平和NF- $\kappa$ B蛋白磷酸化水平均显著升高( $P < 0.05$ ), eNOS蛋白表达水平显著降低( $P < 0.05$ ); 与IA组比较, AST-L组、AST-H组大鼠血管组织中vWF、VCAM-1、NLRP3蛋白表达水平及NF- $\kappa$ B蛋白磷酸化水平均显著降低( $P < 0.05$ ), eNOS蛋白表达水平均显著升高( $P < 0.05$ ), 且AST-H组大鼠血管组织中上述指标水平较AST-L组改善得更明显( $P < 0.05$ ); 与AST-H组比较, AST-H+HY-N2485组大鼠血管组织中vWF、VCAM-1、NLRP3蛋白表达水平及NF- $\kappa$ B蛋白磷酸化水平均显著升高( $P < 0.05$ ), eNOS蛋白表达水平显著降低( $P < 0.05$ )。结果见图3、表4。



A: Sham组; B: IA组; C: AST-L组; D: AST-H组; E: AST-H+HY-N2485组。

图3 各组大鼠血管组织中vWF、VCAM-1、eNOS及NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路相关蛋白表达的电泳图

表4 各组大鼠血管组织中vWF、VCAM-1、eNOS及NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路相关蛋白表达水平比较( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	vWF/ $\beta$ -actin	VCAM-1/ $\beta$ -actin	eNOS/ $\beta$ -actin	NLRP3/ $\beta$ -actin	p-NF- $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B
Sham组	0.26 $\pm$ 0.04	0.14 $\pm$ 0.02	0.64 $\pm$ 0.07	0.37 $\pm$ 0.05	0.22 $\pm$ 0.06
IA组	0.93 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	0.67 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	0.16 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>	1.16 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>	0.90 $\pm$ 0.15 <sup>a</sup>
AST-L组	0.71 $\pm$ 0.09 <sup>b</sup>	0.50 $\pm$ 0.07 <sup>b</sup>	0.29 $\pm$ 0.03 <sup>b</sup>	0.87 $\pm$ 0.10 <sup>b</sup>	0.78 $\pm$ 0.13 <sup>b</sup>
AST-H组	0.45 $\pm$ 0.07 <sup>bc</sup>	0.32 $\pm$ 0.05 <sup>bc</sup>	0.47 $\pm$ 0.06 <sup>bc</sup>	0.59 $\pm$ 0.07 <sup>bc</sup>	0.46 $\pm$ 0.09 <sup>bc</sup>
AST-H+HY-N2485组	0.76 $\pm$ 0.10 <sup>d</sup>	0.56 $\pm$ 0.08 <sup>d</sup>	0.25 $\pm$ 0.04 <sup>d</sup>	0.96 $\pm$ 0.12 <sup>d</sup>	0.68 $\pm$ 0.13 <sup>d</sup>

a: 与Sham组比较,  $P < 0.05$ ; b: 与IA组比较,  $P < 0.05$ ; c: 与AST-L组比较,  $P < 0.05$ ; d: 与AST-H组比较,  $P < 0.05$ 。

## 4 讨论

炎症可促进IA的发生发展,炎症因子大量释放可造成血管内皮细胞炎性损伤,破坏血管壁的完整性,进而引起血管壁力学性能下降,促进动脉瘤形成<sup>[11]</sup>;同时炎症还会增加血管内皮细胞的通透性,使脂质沉积在血管壁,进一步促进动脉瘤形成<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,IA组大鼠血清中炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-18、IL-6的水平显著高于Sham组;而AST可降低模型大鼠血清中炎症因子水平,减轻炎性损伤。VEGF和ET为血管内皮细胞损伤标志物。其中,VEGF可促进血管内皮细胞增殖、迁移,增加血管通透性;血管内皮细胞损伤时可诱导VEGF过表达。ET具有收缩血管的作用,可导致血管阻力增加、血压升高<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,IA组大鼠血清中VEGF、ET水平较Sham组明显升高,提示IA大鼠血管内皮组织明显受损;而AST可显著降低模型大鼠血清中VEGF、ET水平,减轻血管内皮组织损伤,且高剂量AST的作用较较低剂量AST更明显。

vWF是一种由内皮细胞生成并分泌的糖蛋白,进入血液循环后,会促使血小板之间相互黏附和聚集,进而引发血栓形成,可作为评估血管病变的关键标志物<sup>[14]</sup>。eNOS能够催化产生一氧化氮,而一氧化氮释放到血管中可以使血管平滑肌舒张,从而调节血压;eNOS的表达水平下降时,一氧化氮的生成减少,导致活性氧大量积累,诱导血管内皮细胞受损,影响血管的正常生理功能<sup>[15]</sup>。VCAM-1为一种血管细胞黏附分子,可介导白细胞黏附和炎症反应,破坏内皮细胞连接的完整性,增加血管通透性,促进血浆蛋白、脂质物质渗出到血管壁内皮下,促进脂质沉积和血栓形成,加速血管病变<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,AST可下调模型大鼠血管组织中vWF和VCAM-1的蛋白表达,上调eNOS蛋白表达。进一步通过Elastica van Gieson和HE染色发现,AST可减小模型大鼠颅底动脉环突起,减轻动脉血管内皮细胞损伤,提示AST可减少模型大鼠的IA形成,减轻炎症和血管内皮组织损伤。

NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路是一条炎症通路,细胞受到损伤刺激时可激活NF- $\kappa$ B,诱导其进入细胞核,进而启动其靶基因NLRP3转录和蛋白表达,导致炎症因子合成和释放,促进炎症疾病发生<sup>[17]</sup>。Yu等<sup>[18]</sup>研究表明,抑制

NF- $\kappa$ B 信号通路可降低 IA 大鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-6、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 水平,抑制 IA 形成。Jiang 等<sup>[9]</sup>研究表明,抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路可降低 IA 小鼠血压及 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、MCP-1 水平,减轻血管内皮组织损伤,改善 IA。本研究结果显示,IA 组大鼠血管组织中 NF- $\kappa$ B 蛋白磷酸化水平和 NLRP3 蛋白表达水平均显著高于 Sham 组,提示 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路被激活;而 AST 可降低模型大鼠血管组织中 NF- $\kappa$ B 蛋白磷酸化水平和 NLRP3 蛋白表达水平,抑制该信号通路激活,进而降低炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-18 和 IL-6 水平,减轻血管内皮组织损伤,研究结果与上述文献报道一致。为进一步验证 AST 改善 IA 是否与调控 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路有关,本研究在 AST 给药的同时使用 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路激活剂 HY-N2485 进行干预,结果显示 HY-N2485 可减轻 AST 对 IA 大鼠血管内皮组织损伤的改善作用。这提示 AST 减轻 IA 大鼠血管内皮组织损伤可能与抑制 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路有关。

综上所述,AST 可能通过抑制 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路来抑制炎症因子表达,减轻炎症和血管内皮组织损伤,从而抑制 IA 形成。但考虑到 AST 在大鼠体内可能还存在其他作用通路,其具体作用机制还需后续进一步探究。

## 参考文献

- [1] NAFEES AHMED S, PRAKASAM P. A systematic review on intracranial aneurysm and hemorrhage detection using machine learning and deep learning techniques[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2023, 183: 1-16.
- [2] STRANGE F, GRUTER B E, FANDINO J, et al. Preclinical intracranial aneurysm models: a systematic review[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(3): 134.
- [3] HUANG J X, ZHANG H, YOU L T, et al. Coenzyme Q10 inhibits intracranial aneurysm formation and progression in a mouse model[J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(4): 839-845.
- [4] 李康丽, 周奕彤, 李艳荣, 等. 黄芪甲苷治疗中枢神经系统疾病作用机制研究进展[J]. *中成药*, 2023, 45(8): 2634-2641.
- [5] 谭维, 傅馨莹, 杨仁义, 等. 黄芪甲苷调控 Nrf2/HO-1 信号通路对血管内皮细胞氧化损伤的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2024, 44(9): 1592-1600.
- [6] 孙洋, 王洪新. 黄芪甲苷通过 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路减轻肺动脉高压大鼠的炎症反应[J]. *中成药*, 2023, 45(2): 578-582.
- [7] ZHAO Y L, SHAO C Y, ZHOU H F, et al. Salvianolic acid B inhibits atherosclerosis and TNF- $\alpha$ -induced inflammation by regulating NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 155002.
- [8] 杨成, 张燕飞, 管宏新, 等. 基于 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路上调 miR-143 对颅内动脉瘤模型大鼠的干预作用[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(8): 850-855.
- [9] 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.
- [10] YU X J, WANG Y G, LU R, et al. BMP7 ameliorates intervertebral disc degeneration in type 1 diabetic rats by inhibiting pyroptosis of nucleus pulposus cells and NLRP3 inflammasome activity[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 30.
- [11] SUN B, LIU Z H, YU Z Q. miRNA-323a-3p promoted intracranial, aneurysm-induced inflammation via AMPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway by AdipoR1[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2022, 31(11): 1243-1254.
- [12] YANG S Z, LIU Q Y, YANG J H, et al. Increased levels of serum IL-15 and TNF- $\beta$  indicate the progression of human intracranial aneurysm[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 903619.
- [13] SUN J W, ZHANG L F, CHENG Q J, et al. Aberrant expression and regulatory role of histone deacetylase 9 in vascular endothelial cell injury in intracranial aneurysm[J]. *Biomol Biomed*, 2024, 24(1): 61-72.
- [14] LIU Y, SU Y X, CHEN L, et al. Exploring the roles and therapeutic implications of melatonin-mediated KLF6 in the development of intracranial aneurysm[J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2397568.
- [15] USATEGUI-MARTÍN R, JIMÉNEZ-ARRIBAS P, SAKAS-GANDULLO C, et al. Endothelial nitric oxide synthase rs1799983 gene polymorphism is associated with the risk of developing intracranial aneurysm[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2023, 165(5): 1261-1267.
- [16] SU H, LIU B, CHEN H M, et al. LncRNA ANRIL mediates endothelial dysfunction through BDNF downregulation in chronic kidney disease[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 661.
- [17] ZHANG P Y, WU P F, KHAN U Z, et al. Exosomes derived from LPS-preconditioned bone marrow-derived MSC modulate macrophage plasticity to promote allograft survival via the NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 332.
- [18] YU H M, LIU Q Y, XIE M H, et al. Nsfatin-1 inhibits cerebral aneurysms by activating Nrf2 and inhibiting NF- $\kappa$ B signaling[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(8): e14864.
- [19] JIANG Z X, HUANG J X, YOU L T, et al. Pharmacological inhibition of STAT3 by BP-1-102 inhibits intracranial aneurysm formation and rupture in mice through modulating inflammatory response[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(1): e00704.

(收稿日期:2025-03-14 修回日期:2025-05-31)

(编辑:林 静)