

核转录因子 κ B、Toll 样受体和炎性细胞因子在颅内动脉瘤破裂中的表达及相关性

王 明, 周安海

(重庆市綦江区人民医院神经外科, 重庆市 401420)

[关键词] 动脉瘤; 颅内动脉瘤; 动脉瘤性蛛网膜下腔出血; 核转录因子 κ B; Toll 样受体 4; 白细胞介素 1 β ; 超敏 C 反应蛋白

[摘要] 目的 探究核转录因子 κ B(NF- κ B)、Toll 样受体(TLR)和炎性细胞因子在颅内动脉瘤(IA)破裂中的表达及相关性。方法 通过手术收集 IA 以及 IA 破裂的动脉瘤组织作为 IA 组和 IA 破裂组,同时收集健康血管组织作为对照组。通过 qPCR 检测动脉瘤组织中 NF- κ B、TLR4、白细胞介素 1 β (IL-1 β)以及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)mRNA 水平,通过 Western blot 检测 NF- κ B 和 TLR4 蛋白水平。酶联免疫吸附法检测各组血清中 IL-1 β 和 hs-CRP 的水平。结果 IA 组和 IA 破裂组动脉瘤组织中的 NF- κ B、TLR4、IL-1 β 、hs-CRP mRNA 和 NF- κ B、TLR4 蛋白水平显著高于对照组($P<0.05$),此外,IA 破裂组动脉瘤组织中的 NF- κ B、TLR4、IL-1 β 、hs-CRP mRNA 和 NF- κ B、TLR4 蛋白水平显著高于 IA 组($P<0.05$)。IA 组和 IA 破裂组血清 IL-1 β 和 hs-CRP 显著高于对照组($P<0.05$),IA 破裂组血清 IL-1 β 和 hs-CRP 水平显著高于 IA 组($P<0.05$)。结论 与 IA 患者相比,IA 破裂患者的动脉瘤组织中具有更高水平的 NF- κ B、TLR4、IL-1 β 以及 hs-CRP mRNA 和蛋白的表达,并且血清中 IL-1 β 和 hs-CRP 的水平也更高,这说明 NF- κ B、TLR4、IL-1 β 以及 hs-CRP 可能与 IA 破裂有关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Expression and correlation of nuclear factor kappa B, Toll-like receptor and inflammatory cytokines in rupture of intracranial aneurysms

WANG Ming, ZHOU Anhai

(Department of Neurosurgery, Qijiang People's Hospital of Chongqing, Chongqing 401420, China)

[KEY WORDS] aneurysm; intracranial aneurysm; aneurysmal subarachnoid haemorrhage; nuclear factor- κ B; Toll-like receptors 4; interleukin-1 β ; hypersensitive C-reactive protein

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the expression and correlation of nuclear factor κ B (NF- κ B), Toll-like receptors (TLR) and inflammatory cytokines in the rupture of intracranial aneurysm (IA). **Methods** The IA and IA ruptured aneurysm tissues were collected by surgery as the IA group and the IA rupture group, and healthy vascular tissues were collected as a control group. The levels of NF- κ B, TLR4, interleukin 1 β (IL-1 β) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) mRNA in aneurysm tissues were detected by qPCR. NF- κ B and TLR4 protein levels were detected by Western blot. The levels of IL-1 β and hs-CRP in the serum of each group were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The levels of NF- κ B, TLR4, IL-1 β and hs-CRP mRNA and protein in the aneurysm of IA group and IA rupture group were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). The levels of NF- κ B, TLR4, IL-1 β and hs-CRP mRNA and protein in the aneurysm of IA rupture group were significantly higher than those of IA group ($P<0.05$). Serum IL-1 β and hs-CRP were significantly higher in the IA group and the IA rupture group than in the control group ($P<0.05$). The levels of serum IL-1 β and hs-CRP in the IA rupture group were significantly higher than those in the IA group ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with IA patients, IA-ruptured patients have higher levels of NF- κ B, TLR4, IL-1 β , and hs-CRP mRNA and protein expression in aneurysms, suggesting that NF- κ B, TLR4, IL-1 β , and hs-CRP are involved in IA rupture.

颅内动脉瘤 (intracranial aneurysm, IA) 破裂会引起动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid haemorrhage, aSAH) 等疾病, 严重危害患者的健康^[1]。现阶段 IA 破裂的机制尚不清楚, 炎症反应参与 IA 已经得到了广泛认可, 但是具体参与机制尚不明确^[2]。Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 可通过识别和结合内源性配体激活通路并刺激炎症因子如白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 以及超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 等的分泌, 其中 TLR4 是最常见的一种^[3]。核转录因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 可通过调节 TLR4、IL-1 β 以及 hs-CRP 的表达参与炎症反应的调节^[4]。研究显示炎症反应也是引起 IA 发生的机制之一, 而 IA 破裂会造成病灶附近脑组织缺血、缺氧以及氧化应激反应, 这些均会引起脑组织细胞的损伤和凋亡, 以及炎症因子的释放加重病情, 研究已经发现 IA 会引起 TLR4 相关通路的激活^[5]。本文主要分析 NF- κ B、TLR4、IL-1 β 以及 hs-CRP 在 IA 破裂组织中的表达特点, 分析其与 IA 破裂的相关性, 为提高对 IA 破裂的认识提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

前瞻性选择 2017 年 4 月至 2019 年 4 月通过开颅动脉瘤夹闭术获取的 IA 标本和 IA 破裂标本各 35 例, 分别为 IA 组和 IA 破裂组, 同时收集车祸或坠落脑损伤手术者的健康脑血管组织 35 例作为对照组。三组患者的一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$, 表 1)。本次研究已经过本院伦理委员会批准, 并经患者知情同意。

表 1. 三组一般资料比较

Table 1. Comparison of general data of three groups

指标	对照组	IA 组	IA 破裂组
<i>n</i>	35	35	35
男 [例 (%)]	18 (51.43)	20 (57.14)	19 (54.29)
年龄 (岁)	49.44 \pm 3.45	50.27 \pm 3.52	49.07 \pm 3.64
动脉瘤直径 (mm)	—	26.14 \pm 7.65	25.06 \pm 7.78
吸烟史 [例 (%)]	14 (40.00)	18 (51.43)	17 (48.57)
高血压史 [例 (%)]	18 (51.43)	23 (65.71)	24 (68.57)
动脉瘤位置 [例 (%)]			
前交通	—	11 (31.43)	12 (34.29)
后交通	—	14 (40.00)	15 (42.86)
大脑中	—	10 (28.57)	8 (22.86)

1.2 纳入和排除标准

IA 组和 IA 破裂组的纳入标准: (1) 经颅脑 CT 以及血管造影检测确诊为 IA 或 IA 破裂^[6]; (2) 年龄 20~80 岁; (3) 首次发病。

排除标准: (1) 合并颅脑手术史; (2) 合并感染性疾病; (3) 合并恶性肿瘤。

1.3 qPCR 检测 mRNA

通过 qPCR 检测各组样本中 NF- κ B、TLR4、IL-1 β 以及 hs-CRP mRNA 的水平。使用 Trizol 试剂 (Invitrogen 检测公司, 美国) 提取各组 IA 组织中总 RNA 并检测 RNA 的浓度和纯度。使用反转录 cDNA 试剂盒 (Roche 公司, 瑞士) 反转录 1 μ g RNA 用于合成 cDNA (42 $^{\circ}$ C 60 min, 70 $^{\circ}$ C 5 min, 然后 4 $^{\circ}$ C 保存)。使用 SYBR Green PCR Master Mix (Roche 公司, 瑞士) 和 PCR 检测系统 (Life technology 公司, 美国) 进行 qPCR 实验 (95 $^{\circ}$ C 10 min, 40 个循环, 94 $^{\circ}$ C 15 s, 60 $^{\circ}$ C 1 min, 60 $^{\circ}$ C 1 min, 4 $^{\circ}$ C 保存)。使用 GAPDH 作为内参, 通过比较循环阈值 ($\Delta\Delta C_t$) 用于分析 mRNA 的相对表达水平。

1.4 Western blot 检测蛋白

通过 Western blot 检测各组样本中 NF- κ B 和 TLR4 的蛋白水平。将组织裂解、离心收集总蛋白并检测蛋白浓度。使用 10% SDS-PAGE 凝胶电泳, 电泳后使用 PVDF 膜 (Bio-Rad 公司, 美国) 转膜并在室温下用 5% 无脂牛奶封闭 2 h。分别加入一抗 (稀释 1:1 000) (Abcam 公司, 美国) 室温孵育 2 h, 后在 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜, 加入二抗 (稀释 1:5 000) (Abcam 公司, 美国), 孵育 3 h。使用 GAPDH 作为内参, 通过 Quantity One 软件分析条带的灰度值并计算目标蛋白质的表达量。

1.5 血清 IL-1 β 和 hs-CRP 测定

患者在入院时抽取外周静脉血 5 mL, 送至本院检验科检测血清中 IL-1 β 和 hs-CRP 的水平。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 使用 *t* 检验, 计数资料 (%) 使用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 各组 NF- κ B、TLR4、IL-1 β 以及 hs-CRP mRNA 水平比较

IA 组和 IA 破裂组动脉瘤组织中的 NF- κ B、TLR4、IL-1 β 、hs-CRP mRNA 水平显著高于对照组 ($P<0.05$), 此外, IA 破裂组动脉瘤组织中的 NF-

κB 、TLR4、IL-1 β 、hs-CRP mRNA 水平显著高于 IA 组 ($P<0.05$, 表 2)。

2.2 各组 NF- κB 、TLR4、IL-1 β 以及 hs-CRP 蛋白水平比较

IA 组和 IA 破裂组动脉瘤组织中的 NF- κB 、

TLR4、IL-1 β 、hs-CRP 蛋白水平显著高于对照组 ($P<0.05$), 此外, IA 破裂组动脉瘤组织中的 NF- κB 、TLR4、IL-1 β 、hs-CRP 蛋白水平显著高于 IA 组 ($P<0.05$, 表 3 和图 1)。

表 2. 各组 NF- κB 、TLR4、IL-1 β 和 hs-CRP mRNA 水平比较

Table 2. Comparison of NF- κB , TLR4, IL-1 β and hs-CRP mRNA levels in each group

指标	<i>n</i>	NF- κB	TLR4	IL-1 β	hs-CRP
对照组	35	1.64 \pm 0.09	1.27 \pm 0.11	2.54 \pm 0.14	2.28 \pm 0.13
IA 组	35	3.46 \pm 0.18 ^a	3.64 \pm 0.21 ^a	4.21 \pm 0.23 ^a	4.93 \pm 0.28 ^a
IA 破裂组	35	4.51 \pm 0.22 ^{ab}	4.83 \pm 0.24 ^{ab}	5.67 \pm 0.28 ^{ab}	6.75 \pm 0.31 ^{ab}

a 为 $P<0.05$, 与对照组比较; b 为 $P<0.05$, 与 IA 组比较。

表 3. 各组 NF- κB 、TLR4、IL-1 β 和 hs-CRP 蛋白水平比较

Table 3. Comparison of NF- κB , TLR4, IL-1 β and hs-CRP protein levels in each group

指标	<i>n</i>	NF- κB	TLR4	IL-1 β	hs-CRP
对照组	35	1.03 \pm 0.08	0.62 \pm 0.05	0.58 \pm 0.04	0.54 \pm 0.05
IA 组	35	2.84 \pm 0.14 ^a	2.94 \pm 0.18 ^a	2.31 \pm 0.12 ^a	2.74 \pm 0.17 ^a
IA 破裂组	35	3.75 \pm 0.20 ^{ab}	3.89 \pm 0.22 ^{ab}	3.05 \pm 0.16 ^{ab}	3.69 \pm 0.21 ^{ab}

a 为 $P<0.05$, 与对照组比较; b 为 $P<0.05$, 与 IA 组比较。

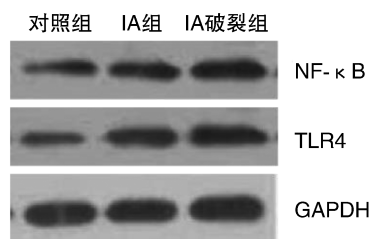


图 1. Western blot 检测各组 NF- κB 和 TLR4 蛋白表达水平
Figure 1. Western blot detection of NF- κB and TLR4 protein expression levels in each group

2.3 各组血清 IL-1 β 和 hs-CRP 水平比较

IA 组和 IA 破裂组血清 IL-1 β 和 hs-CRP 显著高于对照组 ($P<0.05$), 此外, IA 破裂组血清 IL-1 β 和 hs-CRP 水平显著高于 IA 组 ($P<0.05$, 表 4)。

表 4. 各组血清 IL-1 β 和 hs-CRP 水平比较

Table 4. Comparison of serum IL-1 β and hs-CRP levels in each group

指标	<i>n</i>	IL-1 β (ng/L)	hs-CRP (mg/L)
对照组	35	83.43 \pm 21.45	1.73 \pm 0.51
IA 组	35	226.38 \pm 34.32 ^a	8.04 \pm 2.45 ^a
IA 破裂组	35	291.29 \pm 38.89 ^{ab}	12.24 \pm 3.21 ^{ab}

a 为 $P<0.05$, 与对照组比较; b 为 $P<0.05$, 与 IA 组比较

3 讨论

IA 是由于动脉壁出现的扩张或膨出而引起的, 其中脑前循环破裂动脉瘤占绝大多数, 动脉瘤具有较高的致残率。显微外科手术以及介入栓塞术是外科治疗 aSAH 的常用方法, 几年来随着栓塞材料的不断改进疗效有所改善, 但其预后仍不理想^[7]。因此在临床上研究 IA 破裂的机理有助于及时处理 IA, 减少 aSAH 的发生。

NF- κB 是一种重要的转录因子, 可通过与启动子结合调节基因转录的水平, 从而调节细胞生物学行为和炎症反应等, 近年来研究显示 NF- κB 与动脉瘤或者 aSAH 的发生有关。Elzbieta 等^[8] 研究结果显示 NF- κB 介导的炎症反应与自噬相互作用可能与 IA 的发病有关。Aoki 等^[9] 研究发现前列腺素 E 受体可通过激活 NF- κB 促进 IA 的发生, 抑制 NF- κB 的水平可能是治疗 IA 的新思路。Ma 等^[10] 研究也显示 NF- κB 调节炎症反应并参与 IA。此外, IA 破裂后引起的炎症反应和氧化应激反应会促进 NF- κB 通路, 从而加重炎症反应并导致脑组织中细胞损伤和凋亡, 并与预后有关^[11]。鲍兵等^[12] 发现 NF- κB 的水平与 IA 患者的预后和归转有关, 但是关于 NF- κB 与 IA 破裂的关系研究极少。本研究结果显

示 IA 组和 IA 破裂组动脉瘤组织中 NF- κ B mRNA 和蛋白的水平显著高于对照组,此外,IA 破裂组动脉瘤组织中 NF- κ B mRNA 和蛋白水平显著高于 IA 组。Zhang 等^[13]应用显微外科夹闭术治疗 IA 可减少并发症,改善临床预后,同时降低 NF- κ B 的水平,提示 NF- κ B 可能与 IA 破裂有关。本次研究提示 NF- κ B 高表达也与 IA 的破裂有关。

炎症反应已经被证实参与 IA 的发生和发展,国内有研究显示 TLR4 的表达与 IA 发生有关^[14]。Liu 等^[15]研究认为 TLR4 的单核苷酸多样性与 IA 有关。也有研究认为 TLR4 表达上调会引起中枢系统的炎性病变^[16]。此外,TLR4 的激活会刺激炎症因子包括 IL-1 β 和 hs-CRP 的表达。此外,当动脉瘤破裂后,出血病灶周围脑组织供血供氧不足,会引起局部的氧化应激反应,通过 NF- κ B 和 TLR4 等相关通路引起炎症反应,并导致炎症因子水平的升高^[17-18]。并且研究发现 hs-CRP 和 IL-1 β 与 aSAH 以及 IA 预后有关^[19-20]。本研究结果显示 IA 组和 IA 破裂组动脉瘤组织中的 TLR4、IL-1 β 和 hs-CRP mRNA 和蛋白水平显著高于对照组,此外,IA 破裂组动脉瘤组织中的 TLR4、IL-1 β 和 hs-CRP mRNA 和蛋白水平显著高于 IA 组;IA 破裂组患者血清中 IL-1 β 和 hs-CRP 水平也显著高于 IA 组,这说明 TLR4、IL-1 β 和 hs-CRP 与 IA 的破裂有关。此外,NF- κ B 通路以及 TLR4 是调节炎症反应的重要通路,NF- κ B 通路以及 TLR4 激活后会引发炎症基因的表达,包括 IL-1、hs-CRP 等,并促进细胞炎症损伤和凋亡^[18-19]。结合本研究结果,提示 NF- κ B 以及 TLR4 高表达可能引起炎症因子 IL-1 β 和 hs-CRP 的高表达,从而引起动脉瘤的血管壁细胞进一步损伤或死亡,从而增加 IA 破裂的风险。

综上所述,与 IA 患者相比,IA 破裂患者的动脉瘤组织中具有更高水平的 NF- κ B、TLR4、IL-1 β 以及 hs-CRP mRNA 和蛋白的表达,并且血清中 IL-1 β 和 hs-CRP 的水平也更高,这说明 NF- κ B、TLR4、IL-1 β 以及 hs-CRP 可能与 IA 破裂有关。但是本研究仅比较了 IA 未破裂和 IA 破裂患者动脉瘤组织中的各项指标的水平,并且入组例数较小,关于 NF- κ B、TLR4、IL-1 β 以及 hs-CRP 是否提高 IA 破裂的风险以及具体的作用机制仍需要进一步研究。

[参考文献]

[1] Raffort J, Lareyre F, Clément M, et al. Monocytes and macrophages in abdominal aortic aneurysm[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(8): 457-471.

- [2] Kwon H, Ko GY, Kim MJ, et al. Effects of postimplantation systemic inflammatory response on long-term clinical outcomes after endovascular aneurysm repair of an abdominal aortic aneurysm [J]. *Medicine*, 2016, 95(32): e4532.
- [3] Okada T, Suzuki H. Toll-like receptor 4 as a possible therapeutic target for delayed brain injuries after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(2): 193-196.
- [4] Wang J, Zhou Y, Wu S, et al. Astragaloside IV attenuated 3, 4-Benzopyrene-induced abdominal aortic aneurysm by ameliorating macrophage-mediated inflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 496.
- [5] 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.
- [6] 姜睿璇, 张娟, 边立衡. 2013 年欧洲卒中组织关于颅内动脉瘤及蛛网膜下腔出血的管理指南(第二部分) [J]. *中国卒中杂志*, 2014, 9(7): 605-612.
- [7] Lai PM, Du R. Association between S100B levels and long-term outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: systematic review and pooled analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151853.
- [8] Pawlowska E, Szczepanska J, Wisniewski K, et al. NF- κ B-mediated inflammation in the pathogenesis of intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. Does autophagy play a role? [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 1245.
- [9] Aoki T, Frösen J, Fukuda M, et al. Prostaglandin E2-EP2-NF- κ B signaling in macrophages as a potential therapeutic target for intracranial aneurysms [J]. *Sci Signal*, 2017, 10(465): eaah6037.
- [10] Ma X, Yao H, Yang Y, et al. miR-195 suppresses abdominal aortic aneurysm through the TNF- α /NF- κ B and VEGF/PI3K/Akt pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(4): 2350-2358.
- [11] Zhang X, Chen L, Zheng F, et al. The efficacy of microsurgery in the treatment of cerebral aneurysm rupture and its effect on NF- κ B, MCP-1 and MMP-9 [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 3744-3748.
- [12] 鲍兵, 陈志颖, 谈丹丹, 等. 腰椎穿刺脑脊液置换对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血管内栓塞术后脑脊液核因子 κ B 和转归的影响 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2017, 25(2): 140-144.
- [13] Zhang X, Chen L, Zheng F, et al. The efficacy of microsurgery in the treatment of cerebral aneurysm rupture and its effect on NF- κ B, MCP-1 and MMP-9 [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 3744-3748.

(下转第 732 页)

与分子影像杂志, 2018, 38(7): 460-465.

- [14] Nose N, Fukushima K, Lapa C, et al. Assessment of coronary flow reserve using a combination of planar first-pass angiography and myocardial SPECT: comparison with myocardial ^{15}O -water PET[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222: 209-212.
- [15] Agostini D, Roule V, Nganoa C, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi CZT-SPECT camera head to head comparison with ^{15}O -water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease: The WATERDAY study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(7): 1079-1090.
- [16] 刘刚, 赵芹, 刘健, 等. 血管内超声对冠心病患者冠状动脉病变的诊断价值[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(12): 1489-1491.
- [17] Williams RP, De Waard GA, De Silva K, et al. Doppler versus thermodilution-derived coronary microvascular resistance to predict coronary microvascular dysfunction in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris[J]. *Am J Cardiol*, 2018, 121(1): 1-8.
- [18] Meimoun P, Clerc J, Ardourel D, et al. Assessment of

left anterior descending artery stenosis of intermediate severity by fractional flow reserve, instantaneous wave-free ratio and noninvasive coronary flow reserve[J]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2016, 65(5): 380-381.

- [19] Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(45): 3182-3188.
- [20] van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(10006): 1853-1860.
- [21] Solberg OG, Ragnarsson A, Kvarnsnes A, et al. Reference interval for the index of coronary microvascular resistance [J]. *EuroIntervention*, 2014, 9(9): 1069-1075.
- [22] Hoole SP, Brown AJ, Jaworski C, et al. Interpretation of fractional flow reserve in ST-elevation myocardial infarction culprit lesions [J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26(6): 495-502.

(此文编辑 曾学清)

(上接第 710 页)

- [14] 汪子文, 赵立文, 张鹏飞, 等. 兔颅内动脉瘤 Toll 样受体 4 及血管细胞间黏附分子-1 的表达[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(3): 420-423.
- [15] Liu L, Zhang Q, Xiong XY, et al. TLR4 gene polymorphisms rs11536889 is associated with intracranial aneurysm susceptibility[J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 53: 165-170.
- [16] Liu FY, Cai J, Wang C, et al. Fluoxetine attenuates neuroinflammation in early brain injury after subarachnoid hemorrhage: a possible role for the regulation of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 347.
- [17] Lai XL, Deng ZF, Zhu XG, et al. Apc gene suppresses intracranial aneurysm formation and rupture through inhibiting the NF- κ B signaling pathway mediated inflammatory response[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(3): 1-13.
- [18] 马春晓, 周伟, 闫兆月, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者外周血单核细胞表面 Toll 样受体 4 的表达与脑血管痉挛的关系[J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32

(8): 2000-2003.

- [19] 雷靖安, 刘志广, 刘忠志, 等. 丁苯酞注射液联合醒脑静对动脉瘤性蛛网膜下腔出血脑血管痉挛患者血清NSE、CRP及FABP水平的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(19): 2143-2146.
- [20] 刘端, 李方达, 廖鹏志, 等. 他汀类药物对腹主动脉瘤患者血清炎症因子的调节作用[J]. *中国医学科学院学报*, 2018, 40(1): 78-82.
- [21] Li Y, Liu M, Zuo Z, et al. TLR9 regulates the NF- κ B-NLRP3-IL-1 β pathway negatively in Salmonella-Induced NKG2D-mediated intestinal inflammation[J]. *J Immunol*, 2017, 199(2): 761-773.
- [22] Gu H, Jiao Y, Yu X, et al. Resveratrol inhibits the IL-1 β -induced expression of MMP-13 and IL-6 in human articular chondrocytes via TLR4/MyD88-dependent and-independent signaling cascades[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(3): 734-740.

(此文编辑 朱雯霞)