

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.13.003

## 司美格鲁肽对自然衰老大鼠血管功能的影响\*

张建莉<sup>1</sup>, 马 雪<sup>2</sup>, 罗 浩<sup>3</sup>, 毛平远<sup>4</sup>

1. 重庆理工大学, 重庆 400054; 2. 昆明医科大学第一附属医院心血管内科, 云南昆明 650000; 3. 陆军军医大学大坪医院心血管内科, 重庆 400000; 4. 西南医科大学临床医学院, 四川泸州 646000

**摘要:**目的 探讨司美格鲁肽对自然衰老大鼠血管功能的影响。方法 选取 SPF 级 SD 大鼠 24 只, 将其随机分为青年对照组(3 月龄,  $n=8$ )、老年对照组(20 月龄,  $n=8$ )和司美格鲁肽老年干预组(20 月龄, 18~20 月龄时给予司美格鲁肽, 52  $\mu\text{g}/\text{kg}$  皮下注射, 1 次/周, 连续给药 8 周,  $n=8$ )。采用超声系统测量 3 组大鼠主动脉脉搏波传导速度(PWV)。采用蛋白质印迹法检测主动脉组织中 p16 蛋白表达水平。采用 HE 染色评估主动脉组织形态。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测大鼠主动脉组织中白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) mRNA 水平。**结果** 老年对照组大鼠的颈动脉 PWV 和腹主动脉 PWV 显著高于青年对照组大鼠, 司美格鲁肽老年干预组大鼠的颈动脉 PWV 和腹主动脉 PWV 显著低于老年对照组大鼠, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。老年对照组大鼠的血管厚度增厚, 血管平滑肌细胞排列紊乱, 司美格鲁肽老年干预组血管内膜厚度较老年对照组略微变窄, 血管平滑肌依旧排列紊乱, 青年对照组大鼠的血管厚度和血管平滑肌排列正常。老年对照组大鼠主动脉组织中 p16 蛋白表达水平及 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  mRNA 表达水平明显高于青年对照组, 司美格鲁肽老年干预组 p16 蛋白表达水平及 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  mRNA 表达水平明显低于老年对照组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 司美格鲁肽通过抑制炎症因子的表达水平, 减轻炎症反应, 降低动脉僵硬度, 改善血管功能。

**关键词:** 衰老; 司美格鲁肽; 血管功能; 脉搏波传导速度; 炎症因子

中图法分类号: R587.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)13-1741-05

## Effect of semaglutide on vascular function in naturally aged rats\*

ZHANG Jianli<sup>1</sup>, MA Xue<sup>2</sup>, LUO Hao<sup>3</sup>, MAO Pingyuan<sup>4</sup>

1. Chongqing University of Science and Technology, Chongqing 400054, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650000, China; 3. Department of Cardiovascular, Daping Hospital of Army Medical University, Chongqing 400000, China; 4. School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of semaglutide on vascular function in naturally aging rats.

**Methods** Twenty-four SPF-grade SD rats were randomly divided into three groups: the young control group (3 months old,  $n=8$ ), the elderly control group (20 months old,  $n=8$ ) and the elderly intervention group (20 months old, given with semaglutide at 52  $\mu\text{g}/\text{kg}$  subcutaneously once a week for 8 consecutive weeks,  $n=8$ ). The carotid pulse wave velocity (PWV) of the three groups of rats was measured by ultrasound. The expression level of p16 protein in aortic tissue was detected by Western blotting, and the morphological changes of arterial tissue were evaluated by HE staining. The mRNA levels of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in aortic tissue were detected by RT-qPCR. **Results** The carotid PWV and abdominal aortic PWV in the elderly control group were significantly higher than those in the young control group, and the carotid PWV and abdominal aortic PWV in the elderly intervention group were significantly lower than those in the elderly control group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). In the elderly control group, the thickness of blood vessels was thickened and the arrangement of vascular smooth muscle cells was disorganized; the thickness of the intima-media of the blood vessels in the elderly intervention group was slightly narrower than that in the aged control group, and the arrangement of vascular smooth muscle was still disorganized; and the thickness of the blood vessels and the arrangement of vascular smooth mus-

\* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82170447)。

作者简介: 张建莉, 女, 药师, 主要从事糖尿病药物方面的研究。

cle of rats in the young control group were normal. The levels of p16 protein expression, as well as mRNA expression levels of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  in the aortic tissues of rats in the elderly control group were significantly higher than those in the young control group, and the levels of p16 protein expression, as well as mRNA expression levels of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  in the elderly intervention group were significantly lower than those in the elderly control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Simeglutide can reduce inflammation response, decrease arterial stiffness, and improve vascular function by inhibiting the expression of inflammatory factors.

**Key words:** aging; simeglutide; vascular function; pulse wave velocity; inflammation factor

衰老是一个持续且渐进的过程,衰老个体容易受到感染和疾病的影响,从而增加死亡的风险。衰老过程导致风险因素的积累,深刻影响血管结构,进而引起血管重塑,这与动脉硬化和血管钙化的进展密切相关<sup>[1]</sup>。动脉硬化会使血管的功能发生变化,它会增加血流的脉动性,从而对低阻抗的终末器官(如大脑、心脏、肾脏)造成损害<sup>[2-3]</sup>。在动脉硬化的过程中,血管的结构也会发生变化,比如胶原沉积增加导致内膜-中膜变厚、弹性纤维断裂等<sup>[4]</sup>。如何降低衰老过程中血管损伤仍有待进一步探索。司美格鲁肽是一种长效胰高糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1RA),是目前国内首个拥有口服片剂的 GLP-1RA<sup>[5]</sup>。有研究发现 GLP-1RA 除了控制血糖和降低体重外,还可以保护心血管系统<sup>[6]</sup>。章鸿雁等<sup>[7]</sup>研究表明司美格鲁肽能通过降低内皮素-1 水平和增加 NO 水平改善血管内皮功能。近年来,大量研究证实年龄相关性心血管疾病有 2 大发生机制:氧化应激和炎症。炎症被认为在衰老的发生、发展中起着不可或缺的作用<sup>[8]</sup>。为此本研究通过构建自然衰老大鼠模型,探讨司美格鲁肽对衰老大鼠血管的影响以及与炎症的关系。现报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 8~10 周龄 SD 雄性大鼠,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,饲养于陆军军医大学大坪医院动物实验中心[生产许可证号为 SCXK(渝)2022-0011],均置于 12 h 光照/12 h 黑暗交替环境中,可随意获得常规食物和水。环境温度保持在 18~22  $^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度保持在 50%~60%。本研究经陆军军医大学实验动物福利伦理委员会批准(批号:AMUWEC20247143)。

**1.2 主要试剂及仪器** 司美格鲁肽(诺和诺德公司,货号:202311BLT1),苏木素伊红染色(HE 染色)试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,货号:G1120),兔抗 p16(武汉三鹰生物技术有限公司,货号:28416-1-Ap),兔抗 GAPDH(武汉三鹰生物技术有限公司,货号:60004-1-IG),vevo2100 高分辨率超声成像系统, BIO-RAD 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)仪, BIO-RAD T100TM 热循环仪, Olympus VS200 全玻片扫描系统, SCIENTZ-48L 冷冻型高通量组织

研磨器, Nanodrop2000 分光光度计, 4% 多聚甲醛(上海碧云天生物技术股份有限公司,货号:P0099)。

## 1.3 方法

**1.3.1 造模及分组** 选用 16 只 18 月龄 SD 大鼠,采用随机数字表法将其分为司美格鲁肽老年干预组 ( $n=8$ )与老年对照组 ( $n=8$ )。司美格鲁肽老年干预组大鼠每周经皮下注射司美格鲁肽 ( $52 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) 1 次;老年对照组大鼠以相同频次注射等体积生理盐水。另取 8 只 3 月龄大鼠作为青年对照组,干预方法同老年对照组。3 组均连续干预 8 周。干预结束后,通过超声检测脉搏波传导速度 (PWV),检测完后处死大鼠。

**1.3.2 标本采集** 各组所有大鼠腹腔注射过量戊巴比妥钠处死,大鼠呼吸停止后,剖开腹腔至心脏,采用磷酸盐缓冲液灌注心脏至肝脏发白。然后剪去大鼠各脏器,使主动脉充分暴露,由下而上从髂动脉分支剪至主动脉根部,用眼科镊将主动脉外部的脂肪组织分离干净。随后将腹主动脉用 4% 多聚甲醛固定,其余主动脉放置于  $-80^{\circ}\text{C}$  环境中备用。

**1.3.3 主动脉 PWV 检测** 使用 vevo2100 高分辨率超声系统测量各组所有大鼠血管功能。用异氟烷麻醉后,将大鼠以仰卧位放置在加热 ( $37^{\circ}\text{C}$ ) 平台上,以获得电记录信号和心率 (HR)。在 B 模式下,采集颈动脉与腹主动脉的切面;在 PW Doppler 模式下,采集近端和远端的血流动力学数据。通过血流波形分别得到心电 R 波与血流进入动脉近端和远端的时间,计算近端到远端的通过时间差值。由 B 型图像测量近端到远端的距离长度,通过将距离长度除以通过时间计算主动脉 PWV。

**1.3.4 HE 染色观察主动脉结构组织形态** 各组所有大鼠腹主动脉组织经 4% 多聚甲醛固定后,修剪、脱水、石蜡包埋,以  $4 \mu\text{m}$  厚度连续切片,HE 染色,封片后经显微镜扫描后观察血管组织病理形态改变。

**1.3.5 采用蛋白质印迹法分析主动脉组织中 p16 蛋白相对表达水平** 取适量主动脉组织剪成细小碎片,加入 RIPA 裂解液、PMSO 溶液、磷酸酶抑制剂,研磨后于冰上静置 20 min,而后  $12\ 000 \times g$ 、 $4^{\circ}\text{C}$  离心 10 min,采用二喹啉甲酸法 (BCA) 法测定蛋白水平。取适量蛋白样品与蛋白电泳加样缓冲液混匀,  $100^{\circ}\text{C}$  煮

沸 5 min, 上样。十二烷基磺酸钠-2-聚丙烯凝胶电泳后电转膜, 封闭, 加大鼠来源的 p16 单克隆抗体结合(4 °C 振荡过夜), 再与 1/10 000 兔抗羊抗体结合(水平振荡摇床 1 h), 经显色后曝光。膜经扫描后, 进行分析, 比较各组主动脉组织中 p16 蛋白相对表达水平。

**1.3.6 采用 qRT-PCR 检测大鼠主动脉中炎症因子 mRNA 表达水平** 取 20 mg 主动脉组织, 使用 TRIzol 试剂提取组织中的总 RNA, 并使用 Nano-drop2000 分光光度计测量 RNA 水平。然后合成 cDNA, 以 GAPDH 为内参基因, BIO-RAD CFX Connect™ Real-Time System 上进行 qRT-PCR。采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法分析白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) mRNA 的相对表达水平。本文所用引物均由中国上海生工生物提供, GAPDH 正向引物序列: 5'-CTCTACCCACG-GCAAGTTCA-3', 反向引物序列: 5'-ACGA-CATACTCAGCACCAGC-3'; TNF- $\alpha$  正向引物序列: 5'-ACGTCGTAGCAAACCACCAA-3', 反向引物序列: 5'-AAATGGCAAATCGGCTGACG-3'; IL-6 正向引物序列: 5'-CACTTCACAAGTCGGAGGCT-3', 反向引物序列: 5'-TCTGACAGTGCATCATCGCT-3'; IL-1 $\beta$  正向引物序列: 5'-CTATGGCAACTGTC-CCTGAA-3', 反向引物序列: 5'-GGCTTGGAAG-CAATCCTTAATC-3'。

**1.4 统计学处理** 数据采用 Graphpad Prism 软件进行统计学分析。满足正态分布及方差齐的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。以  $P < 0.05$  为差异

有统计学意义。

**2 结 果**

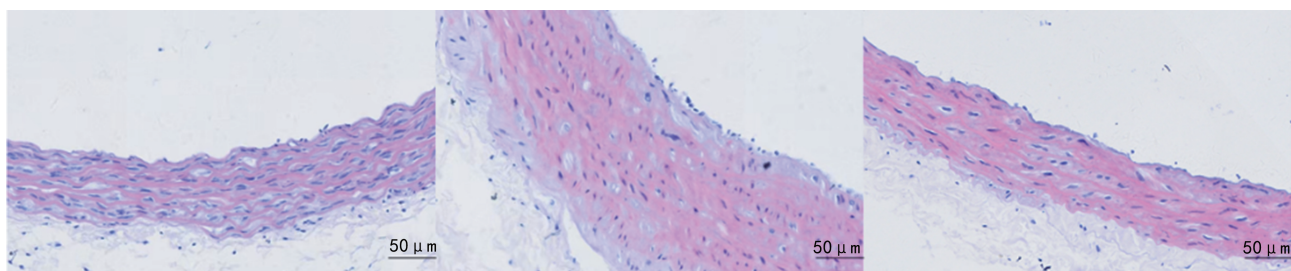
**2.1 3 组大鼠腹主动脉和颈动脉 PWV 比较** 3 组大鼠腹主动脉 PWV 和颈动脉 PWV 比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与青年对照组相比, 老年对照组大鼠的颈动脉 PWV 和腹主动脉 PWV 显著增加( $P < 0.05$ ); 与老年对照组相比, 司美格鲁肽老年干预组大鼠的颈动脉 PWV 和腹主动脉 PWV 显著下降( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 3 组腹主动脉 PWV 和颈动脉 PWV 比较( $\bar{x} \pm s, m/s$ )

组别	n	颈动脉 PWV	腹主动脉 PWV
青年对照组	8	2.98 ± 0.35	2.53 ± 0.52
老年对照组	8	8.32 ± 0.73 <sup>a</sup>	9.75 ± 1.42 <sup>a</sup>
司美格鲁肽老年干预组	8	5.22 ± 0.82 <sup>b</sup>	6.01 ± 0.57 <sup>b</sup>
F		113.70	105.20
P		<0.001	<0.001

注: 与青年对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与老年对照组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 3 组大鼠主动脉组织病理形态变化** HE 染色光镜观察可见, 老年对照组主动脉组织血管内膜-中膜层增厚, 血管平滑肌细胞排列紊乱, 弹力纤维断裂较多; 青年对照组主动脉组织血管内膜-中膜厚度正常, 血管平滑肌排列整齐, 未见弹力纤维断裂; 司美格鲁肽老年干预组主动脉组织血管内膜-中膜相较老年对照组略微变窄, 血管平滑肌依旧排列紊乱, 弹力纤维无明显改变。见图 1。



青年对照组

老年对照组

司美格鲁肽老年干预组

图 1 3 组大鼠主动脉组织病理形态变化(HE 染色, 200×)

**2.3 3 组大鼠主动脉组织 p16 蛋白表达水平比较** 青年对照组、老年对照组和司美格鲁肽老年干预组大鼠主动脉组织 p16 蛋白相对表达水平分别为  $1.00 \pm 0.01$ 、 $1.75 \pm 0.28$ 、 $1.36 \pm 0.27$ 。老年对照组主动脉组织 p16 蛋白表达水平显著高于青年对照组( $P < 0.05$ ), 司美格鲁肽老年干预组主动脉组织 p16 蛋白表达水平明显低于老年对照组( $P < 0.05$ )。见图 2。

**2.4 3 组大鼠主动脉组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  mRNA 表达水平比较** 3 组大鼠主动脉组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  mRNA 表达水平比较, 差异均有统计学意义

( $P < 0.05$ ); 与青年对照组相比, 老年对照组主动脉组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  mRNA 表达水平显著升高( $P < 0.05$ ); 与老年对照组相比, 司美格鲁肽老年干预组主动脉组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  mRNA 表达水平显著下降( $P < 0.05$ )。

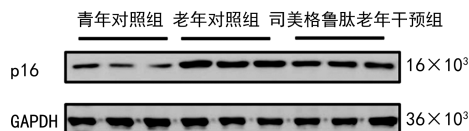


图 2 3 组大鼠主动脉组织 p16 蛋白表达水平蛋白质印迹图

表 2 3 组大鼠主动脉组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  的 mRNA 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TNF- $\alpha$	IL-6	IL-1 $\beta$
		mRNA	mRNA	mRNA
青年对照组	8	1.00 $\pm$ 0.11	1.02 $\pm$ 0.21	1.02 $\pm$ 0.23
老年对照组	8	3.44 $\pm$ 0.58 <sup>a</sup>	6.17 $\pm$ 0.52 <sup>a</sup>	4.69 $\pm$ 0.50 <sup>a</sup>
司美格鲁肽老年干预组	8	1.78 $\pm$ 0.33 <sup>b</sup>	4.05 $\pm$ 0.75 <sup>b</sup>	2.13 $\pm$ 0.38 <sup>b</sup>
F		60.89	138.80	142.10
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与青年对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与老年对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨 论

衰老是一个复杂的过程,衰老会导致血管壁的结构和功能发生变化<sup>[9]</sup>。其中典型的变化是血管壁进行性硬化。因此,动脉失去阻力功能导致脉压增加,进一步加重动脉硬化,是心血管疾病发病和患者死亡的独立危险因素<sup>[10-13]</sup>。为了延长健康寿命,动脉硬化作为血管老化的关键指标,延缓它的发生、发展非常重要。但是,目前尚没有明确用于治疗动脉硬化的药物。因此,急需开发用于改善动脉硬化、延缓血管老化的药物。相关研究表明用司美格鲁肽治疗 2 个月可以改善 2 型糖尿病(T2DM)和非酒精性脂性肝病的动脉硬化和内皮功能<sup>[14]</sup>,推测司美格鲁肽可以改善与衰老相关的动脉硬化。

PWV 是评估动脉硬度的关键指标<sup>[15]</sup>。PWV 指压力波在动脉中的 2 个不同位置之间传播所用的时间,在较硬的动脉中 PWV 更大。本研究通过超声仪器测量各组大鼠的主动脉 PWV,评估动脉硬化,观察司美格鲁肽是否能改善老年大鼠的动脉硬化。结果显示,老年大鼠的 PWV 比青年大鼠的 PWV 高,司美格鲁肽处理的老年大鼠比未处理的老年大鼠 PWV 低,说明老年大鼠出现了动脉硬化,而司美格鲁肽可以减轻老年大鼠的动脉硬化。为进一步验证老年大鼠是否已经发生了血管老化,司美格鲁肽是否可以减轻这种变化,笔者从病理水平和蛋白水平对主动脉组织进行了检测。首先是病理水平上,HE 染色表明老年对照组的血管壁厚度显著大于青年对照组,司美格鲁肽老年干预组的血管壁厚度显著低于老年对照组。说明老年对照组大鼠的主动脉相较于青年对照组结构和功能都发生了改变,司美格鲁肽可以改善血管功能和适当逆转结构变化。细胞周期调控蛋白 p16 被认为是 DNA 损伤的关键因子,是生物衰老的关键标志物<sup>[16]</sup>。因此本研究通过蛋白质印迹法检测主动脉组织 p16 蛋白表达水平,结果显示老年对照组大鼠主动脉组织 p16 蛋白的表达水平比青年对照组高,而司美格鲁肽老年干预组大鼠主动脉组织 p16 蛋白的表达水平比老年对照组低。说明老年大鼠已经产生血管老化,司美格鲁肽可以改善老年大鼠的血管老化。

目前关于血管老化的机制很多,众多研究发现炎症可能参与了血管老化的过程<sup>[17]</sup>。目前关于炎症的研究大多以细胞因子为切入点。老年人炎症因子水平的升高一般常见于慢性疾病,如心血管疾病、糖尿病及认知功能下降等。越来越多的研究发现,血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等水平随着年龄增长而增高,并且与大多数年龄相关性疾病的发病机制密切相关。在体外和动物实验中证明 GLP-1RA 的心脏保护作用与其降低 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等炎症因子水平、改善炎症有关,表明司美格鲁肽具有抗炎特性<sup>[18-19]</sup>。LI 等<sup>[20]</sup>研究发现司美格鲁肽治疗 T2DM 患者可能与其降低冠状动脉炎症有关,这可能部分解释了司美格鲁肽的心血管保护作用机制。

因此,为了进一步明确司美格鲁肽改善血管老化的药理作用机制,本研究检测了主动脉组织 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  mRNA 表达水平。结果显示老年对照组主动脉组织 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  mRNA 表达水平高于青年对照组,而司美格鲁肽老年干预组主动脉组织 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  mRNA 表达水平比老年对照组低,说明司美格鲁肽干预后,抑制了促炎性细胞因子的表达,进而减轻了炎症反应,从而改善了血管硬度。

综上所述,司美格鲁肽可以降低衰老大鼠动脉硬化,改善血管结构,下调 p16 蛋白的表达水平,降低相关促炎性细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  mRNA 的表达水平,其机制可能是通过减轻炎症反应改善血管老化。这些发现为司美格鲁肽作为潜在治疗老年人群血管老化的药物提供了直接证据。

### 参考文献

- [1] DAI Y, WEI X, JIANG T, et al. Ferroptosis in age-related vascular diseases: molecular mechanisms and innovative therapeutic strategies [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173:116356.
- [2] DE MOUDT S, HENDRICKX J O, NEUTEL C, et al. Progressive aortic stiffness in aging C57Bl/6 mice displays altered contractile behaviour and extracellular matrix changes[J]. *CommunBiol*, 2022, 5(1):605.
- [3] MIYOSHI T, ITO H. Arterial stiffness in health and disease: the role of cardio-ankle vascular index[J]. *J Cardiol*, 2021, 78(6):493-501.
- [4] HINRICHS T, PORTEGIJS E, et al. Association between arterial stiffness and walking capacity in older adults[J]. *Exp Gerontol*, 2022, 167:111925.
- [5] SMITS M M, VAN RAALTE D H. Safety of semaglutide [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:645563.
- [6] LINCOFF A M, BROWN-FRANSENSEN K, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(24):2221-2232.
- [7] 章鸿雁,王芳,姚丽丽. 司美格鲁肽对肥胖 2 型糖尿病合

并高脂血症患者脂糖代谢,血管内皮功能的影响分析[J]. 中华保健医学杂志, 2023, 25(3): 327-330.

- [8] KUMAR P, LIU C, et al. Supplementing glycine and N-acetylcysteine (GlyNAC) in older adults improves glutathione deficiency, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, physical function, and aging hallmarks: a randomized clinical trial[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2023, 78(1): 75-89.
- [9] CLIMIE R E, ALASTRUEY J, MAYER C C, et al. Vascular ageing: moving from bench towards bedside[J]. Eur J Prev Cardiol, 2023, 30(11): 1101-1117.
- [10] KAJIKAWA M, HIGASHI Y. Blood pressure variability and arterial stiffness: the chicken or the egg[J]. Hypertens Res, 2024, 47(5): 1223-1224.
- [11] ALBU A, PARA I, BIDIAN C. Arterial stiffness in aortic stenosis-complex clinical and prognostic implications[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2022, 166(4): 369-379.
- [12] HILL M A, YANG Y, et al. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease[J]. Metabolism, 2021, 119: 154766.
- [13] YOSHII T, MATSUZAWA T, NAKAHASHI H, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome[J]. Eur Heart J, 2020, 41: 1636-1636.
- [14] KORAKAS E, KOUNTOURI A, PAVLIDIS G, et al. Semaglutide concurrently improves vascular and liver indices in patients with type 2 diabetes and fatty liver dis-

ease[J]. J Endocr Soc, 2024, 8(8): 122.

- [15] SEGERS P, RIETZSCHEL E R, CHIRINOS J A. How to measure arterial stiffness in humans[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(5): 1034-1043.
- [16] BHATT S P, GULERIA R, VIKRAM N K. The effect of the severity of obstructive sleep apnea on leukocyte telomere length, 25 hydroxy vitamin D, and parathyroid hormonal concentrations in Asian Indians[J]. Front Neurol, 2021, 12: 682739.
- [17] 邵文, 李书国, 张丹, 等. C 反应蛋白和白细胞介素 6 在自然衰老大鼠血管中的表达研究[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(5): 527-529.
- [18] BENDOTTI G, MONTEFUSCO L, LUNATI M E, et al. The anti-inflammatory and immunological properties of GLP-1 receptor agonists[J]. Pharmacol Res, 2022, 182: 106320.
- [19] PAN X, YANG L, WANG S, et al. Semaglutide alleviates inflammation-induced endothelial progenitor cells injury by inhibiting MiR-155 expression in macrophage exosomes[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 119: 110196.
- [20] LI Y H, YAO W J, WANG T X, et al. Association of semaglutide treatment with coronary artery inflammation in type 2 diabetes mellitus patients: a retrospective study based on pericoronary adipose tissue attenuation[J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 348.

(收稿日期: 2024-12-12 修回日期: 2025-03-11)

(上接第 1740 页)

- [22] BAI J, TAN B K, KATO A. Endotypic heterogeneity and pathogenesis in chronic rhinosinusitis[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2024, 24(1): 1-8.
- [23] DUMAN B, BOREKCI S, AKDENIZ N, et al. Inhaled corticosteroids' effects on biomarkers in exhaled breath condensate and blood in patients newly diagnosed with asthma who smoke[J]. J Asthma, 2022, 59(8): 1613-1620.
- [24] WANG X Z, GAN W J, KANG M M, et al. Asthma aggravates alzheimer's disease by up-regulating NF- $\kappa$ B signaling pathway through Ltd4[J]. Brain Res, 2024, 1825: 148711.
- [25] JONCZYK A, GOTTSCHALK M, MANGAN M S J, et al. Topical application of a CCL22-binding aptamer suppresses contact allergy[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2024, 35(3): 102254.
- [26] JO-WATANABE A, OKUNO T, YOKOMIZO T. The role of leukotrienes as potential therapeutic targets in allergic disorders[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14): 3580.
- [27] DRAZDAUSKAITÉ G, LAYHADI J A, SHAMJI M H. Mechanisms of allergen immunotherapy in allergic rhinitis[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2020, 21(1): 2.

- [28] 汤丹萍, 程志刚, 邓少林. miR-491-5p 靶向 CCL22 对舌鳞状细胞癌细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(19): 4354-4358.
- [29] DIAMANT Z, BOOT J D, MANTZOURANIS E, et al. Biomarkers in asthma and allergic rhinitis[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2010, 23(6): 468-481.
- [30] ZHANG L F, MENG W, CHEN X J, et al. MiR-150-5p regulates the functions of type 2 innate lymphoid cells via the ICAM-1/p38 MAPK axis in allergic rhinitis[J]. Mol Cell Biochem, 2022, 477(4): 1009-1022.
- [31] GRAUDENZ G S, LANDGRAF R G, JANCAR S, et al. The role of allergic rhinitis in nasal responses to sudden temperature changes[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 118(5): 1126-1132.
- [32] LIUIU H, AII J, WANGANG T, et al. Adhesion promotes allergic rhinitis CD4(+)IL4(+)T cell differentiation via ICAM1 and E-selectin[J]. Am J Rhinol Allergy, 2022, 36(4): 521-528.
- [33] 闫盼盼, 李彦冉, 刘洋, 等. 中药治疗过敏性鼻炎的机制分析[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(1): 309-313.

(收稿日期: 2024-11-19 修回日期: 2025-02-06)