

• 实验研究 •

紫花前胡素调节 CCL2-CCR2 信号通路对脑缺血再灌注大鼠的神经保护作用

尹书斌¹, 刘 伟², 余静梅¹

1. 首都医科大学附属北京安贞医院南充医院（南充市中心医院） 神经内科, 四川 南充 637000

2. 南充市嘉陵区人民医院 外科, 四川 南充 637000

摘 要: **目的** 探究紫花前胡素调节趋化因子配体 2 (CCL2)-CC 基序趋化因子受体 2 (CCR2) 信号通路对脑缺血再灌注大鼠的神经保护作用。**方法** 将大鼠分为假手术组、模型组、紫花前胡素 (10、25 mg/kg) 组、紫花前胡素+CCL2 组、尼莫地平组, 每组 12 只。除假手术组, 其余大鼠均进行大脑中动脉闭塞/再灌注 (MCAO/R) 造模。紫花前胡素组大鼠分别 ip 10、25 mg/kg 紫花前胡素 (溶于生理盐水); 紫花前胡素+CCL2 组大鼠 ip 25 mg/kg 紫花前胡素后, 尾 iv 1 μ g CCL2 重组蛋白; 尼莫地平组大鼠 ip 10.8 mg/g 尼莫地平, 其余组注射等量生理盐水, 1 次/d, 给药 7 d。给药后, 测定大鼠神经学评分和脑水含量; TTC 染色测定脑梗死体积; 苏木素-伊红 (HE) 观察脑组织变化; 免疫荧光染色检测脑组织紧密连接蛋白 claudin-5 表达; Western blotting 检测脑组织 CCL2、CCR2 蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 紫花前胡素组大鼠神经学评分降低, 脑水含量降低, 脑梗死体积减少, 脑组织水肿减轻, 细胞形态改善, 脑组织中 claudin-5 蛋白表达提高, CCL2、CCR2 蛋白相对表达量降低 ($P<0.05$), 且呈剂量相关性。与紫花前胡素组相比, 紫花前胡素+CCL2 组大鼠脑组织损伤加重, 紫花前胡素的神经保护作用被逆转 ($P<0.05$)。**结论** 紫花前胡素通过抑制 CCL2-CCR2 信号通路对脑缺血再灌注大鼠发挥神经保护作用。

关键词: 紫花前胡素; 脑缺血再灌注大鼠; 神经保护作用; 趋化因子配体 2; CC 基序趋化因子受体 2

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)09-2141-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.09.001

Neuroprotective effects of decursin on cerebral ischemia-reperfusion rats by regulating the CCL2-CCR2 signaling pathway

YIN Shubin¹, LIU Wei², YU Jingmei¹

1. Department of Neurology, Beijing Anzhen Nanchong Hospital of Capital Medical University (Nanchong Central Hospital), Nanchong 637000, China

2. Department of Surgery, Jialing District People's Hospital of Nanchong, Nanchong 637000, China

Abstract: **Objective** To explore the neuroprotective effects of decursin on cerebral ischemia-reperfusion rats by regulating the CCL2-CCR2 signaling pathway. **Methods** Rats were divided into the sham operation group, the model group, the decursin (10 and 25 mg/kg) group, decursin + CCL2 group, and the nimodipine group, with 12 rats in each group. Except for the sham operation group, middle cerebral artery occlusion/reperfusion (MCAO/R) modeling was performed in the remaining rats. The rats in the decursin group were respectively treated with ip at 10 and 25 mg/kg of decursin (dissolved in 0.9% normal saline). In the decursin + CCL2 group of rats, after ip at 25 mg/kg of decursin, tail iv was 1 μ g of CCL2 recombinant protein. Rats in the nimodipine group received ip at a dose of 10.8 mg/g of nimodipine, while the other groups were injected with the same amount of normal saline once a day for 7 days. After administration, the neurological score and brain water content of rats were measured. TTC staining was used to measure the volume of cerebral infarction. Hematoxylin-eosin (HE) was used to observe changes in brain tissue. Immunofluorescence staining was performed to measure the tight junction protein claudin-5 in brain tissue. In addition, Western blotting was used to measure the CCL2 and CCR2 proteins in brain tissue. **Results** Compared with the model group, decursin groups showed decreased neurological scores, decreased

收稿日期: 2025-07-16

基金项目: 南充市科技计划项目 (20YFZJ0025)

作者简介: 尹书斌, 女, 硕士, 研究方向为神经病学。E-mail: fc0c5j5@163.com

brain water content, reduced cerebral infarction volume, reduced brain tissue edema, improved cell morphology, increased claudin-5 protein in brain tissue, and decreased CCL2 and CCR2 proteins expression ($P < 0.05$), with a dose-dependent correlation. Compared with the decursin group, the decursin + CCL2 group showed aggravated brain tissue damage, and the neuroprotective effect of decursin was reversed ($P < 0.05$). **Conclusion** Decursin exerts neuroprotective effects on cerebral ischemia-reperfusion rats by inhibiting CCL2-CCR2 signaling pathway.

Key words: decursin; cerebral ischemia-reperfusion rats; neuroprotective effect; CCL2; CCR2

中风是全球第二大死亡原因,其中主要是脑梗死,在脑缺血期间,如果血液供应没有在几分钟内恢复,初始缺血性损伤会导致不可逆的脑细胞损伤和死亡^[1]。在急性期,神经炎症级联反应导致细胞凋亡、血脑屏障破坏、脑水肿和出血性转化^[2]。趋化因子配体 2 (CCL2) 属于 CC 趋化因子亚家族,该家族与其受体 CC 基序趋化因子受体 2 (CCR2) 结合以诱导单核细胞浸润并介导炎症,在神经元和神经胶质细胞中表达,参与中枢神经系统各类型细胞间的神经炎症信号转导^[3]。越来越多的已发表数据表明,CCR2 的药理学调节可能有益于神经免疫性疾病的治疗^[4]。已有研究表明,通过抑制 CCL2/CCR2 轴可以减少巨噬细胞的浸润,促进 M2 巨噬细胞的极化,从而减少炎症损伤,保护血脑屏障,在脑梗死中发挥保护作用^[5]。紫花前胡素是一种吡喃香豆素化合物,是从当归根中分离出来的次生代谢植物产物,具有潜在的神经保护、抗炎、抗黑色素生成、抗血管生成和抗氧化特性,可以通过保护血脑屏障和星形胶质细胞终足损伤保护沙鼠海马神经元缺血损伤,并改善记忆障碍^[6-7]。紫花前胡素减少细胞氧化应激条件下活性氧的积累,激活血红素氧合酶 1 的表达,对谷氨酸诱导的小鼠海马神经元细胞死亡发挥显著的保护作用^[8]。因此,本研究通过建立大鼠大脑中动脉闭塞/再灌注 (MCAO/R) 模型,探究紫花前胡素对脑缺血再灌注大鼠的神经保护作用及对 CCL2-CCR2 信号通路的调节。

1 材料与方法

1.1 动物

8 周龄雄性 SD 大鼠 (240~260 g) 购于湖北医药学院,生产许可证号 SCXK (鄂) 2024-0008,在无特定病原体 (SPF) 条件下饲养,常温常湿,自由饮食,适应性喂养 7 d。本研究经南充市中心医院伦理委员会批准,伦理审批编号为 20YFZJ0025。

1.2 主要试剂及仪器

紫花前胡素 (HY-18981, 质量分数 99.99%) 购自美国 MedChemexpress 生物科技公司;尼莫地平片 (规格 30 mg/片) 购自拜耳医药保健有限公司;

TTC 染色液 (BL1214A)、ECL 化学发光底物 (BL520A)、苏木素-伊红 (HE) 染液 (BL700B) 购自 Biosharp 生物公司;RIPA 裂解液 (PC104)、BCA 蛋白定量试剂盒 (ZJ101L) 购自上海雅酶生物医药科技有限公司;claudin 5 多克隆抗体 (AF5216)、山羊抗兔 IgG 二抗 (Fluor488, S0018) 购自江苏亲科生物研究中心有限公司;DAPI (C1002) 购自上海碧云天生物技术有限公司;CCL2 兔单抗 (ab25124)、GAPDH 兔单抗 (ab181602)、CCR2 兔单抗 (ab273050)、HRP 羊抗兔 IgG 二抗 (ab205718) 购自 Abcam 公司。PhysioSuit 小动物监护设备 (PS)、数字式小动物麻醉机 (SonmoFLo)、微量注射泵 (53100) 购自上海赞德医疗器械有限公司;酶标仪购自瑞孚迪生物医学 (上海) 有限公司;H1850 台式高速离心机购自湖南湘仪实验室仪器开发有限公司;DFM-60D 荧光显微镜购自中国上海蔡康光学仪器有限公司。

1.3 方法

1.3.1 脑缺血再灌注大鼠造模 75 只大鼠中随机选择 12 只为假手术组,其余大鼠均进行 MCAO/R 以诱导脑缺血再灌注损伤模型^[9],大鼠 ip 戊巴比妥钠 40 mg/kg 麻醉,以仰卧位固定在手术台上,切口周围的皮毛剃光,消毒,在中间切开每只大鼠的颈部,露出右颈总动脉、颈外动脉和颈内动脉,结扎并切开右颈总动脉和颈外动脉的近端,用缝合线从颈外动脉残端穿过颈内动脉到达大脑动脉,封闭 2 h,慢慢拉出尼龙缝合线恢复血流以模拟再灌注,大鼠在建模过程中死亡 3 只,其余大鼠进行分组给药。

1.3.2 大鼠分组及给药 将造模大鼠分为模型组、紫花前胡素 (10、25 mg/kg) 组、紫花前胡素+CCL2 组、尼莫地平组,每组 12 只。紫花前胡素分别 ip 10、25 mg/kg 紫花前胡素 (溶于生理盐水)^[10];紫花前胡素+CCL2 组大鼠 ip 25 mg/kg 紫花前胡素后,尾 iv 1 μ g CCL2 重组蛋白^[11],尼莫地平组大鼠 ip 10.8 mg/g 尼莫地平^[12],其余组注射等量生理盐水,1 次/d,给药 7 d。

1.3.3 神经学评分测量 建模后,在最后一次药物

治疗后 24 h 评估每只大鼠的神经功能缺损, 神经学评分采用 Zea Longa 评分法^[13]盲法评估, 评分如下: 0 分: 无神经功能缺损症状, 1 分: 对侧前肢未能完全伸展, 2 分: 走路时转向偏瘫一侧, 3 分: 走路时跌倒到偏瘫一侧, 4 分: 无自发行走和意识丧失。

1.3.4 脑水含量测量 通过脑水含量来评估脑水肿。安乐死大鼠后, 立即取出大脑, 称量大脑湿质量, 然后, 置于 100 °C 烘箱中 24 h, 再次称量大脑作为干质量。脑水含量计算公式:

$$\text{脑水含量} = (\text{湿质量} - \text{干质量}) / \text{湿质量}$$

1.3.5 脑梗死面积测定 采用 1% TTC 染色液进行 TTC 染色, 将取出的大脑在 -20 °C 下冷冻 20 min, 并以 2 mm 间隔进行冠状切片, 将切片在 37 °C 下避光浸染 1% TTC 中 30 min, 4% 多聚甲醛室温固定 16 h, 测量脑梗死面积并计算大鼠脑梗死体积。

1.3.6 组织学检查 将大鼠缺血半暗带脑组织在 4% 多聚甲醛中固定过夜并包埋在石蜡中, 石蜡切片于二甲苯和梯度乙醇脱蜡水化处理, 然后用苏木素染液染 5 min, 1% 盐酸酒精分化 10 s, 1% 氨水溶液返蓝 10 s, 水洗 2 min, 切片依次梯度乙醇脱水, 再用伊红染液染 2 min, 二甲苯透明, 封片观察。

1.3.7 免疫荧光染色 免疫荧光染色测定 claudin-5 蛋白表达, 大鼠缺血半暗带脑切片用 0.3% Triton X-100 透化 30 min, 并用山羊血清封闭 1 h, 与 claudin-5 一抗在 4 °C 下孵育过夜, 再与二抗一起孵育 2 h, 样品在拍照前用 DAPI 染色, 并使用 Image J 软件分析免疫荧光强度。

1.3.8 Western blotting 检测大鼠脑组织中 CCL2-CCR2 通路的蛋白表达 用 RIPA 裂解液从大鼠缺血半暗带脑组织中提取总蛋白, BCA 方法定量, 每 20 μg 添加到 SDS-PAGE 凝胶孔中电泳分离, 转移到 PVDF 膜上, 使用 CCL2、CCR2、GAPDH 一抗在 4 °C 下孵育过夜, 使用二抗室温孵育 2 h, PBST 洗膜 3 次, 加入 ECL 以观察蛋白质条带, 捕获图像, Image J 软件分析。

1.4 统计学分析

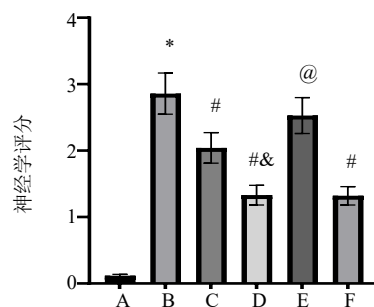
所有数据均采用 SPSS 25.0 进行分析, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间数据比较采用单因素方差分析, Tukey 检验进行两组间比较。

2 结果

2.1 各组大鼠神经学评分比较

与模型组相比, 紫花前胡素组神经学评分显著降低 ($P < 0.05$), 且呈剂量相关性; 与紫花前胡素

25 mg/kg 组相比, 紫花前胡素+CCL2 组神经学评分显著升高 ($P < 0.05$), 见图 1。



A-假手术, B-模型, C-紫花前胡素 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, D-紫花前胡素 25 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, E-紫花前胡素+CCL2, F-尼莫地平。与假手术组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与紫花前胡素 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组比较: & $P < 0.05$; 与紫花前胡素 25 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组比较: @ $P < 0.05$ 。A-sham operation, B-model, C-decursin 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, D-decursin 25 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, E-decursin +CCL2, F-nimodipine. * $P < 0.05$ vs sham operation group; # $P < 0.05$ vs model group; & $P < 0.05$ vs decursin 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ group; @ $P < 0.05$ vs decursin 25 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ group.

图 1 各组大鼠神经学评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

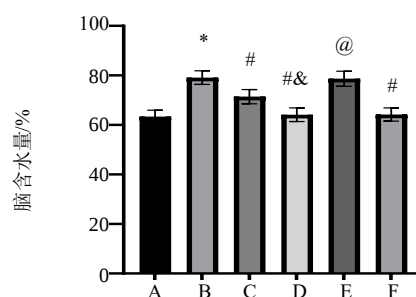
Fig. 1 Comparison of neurologic scores in each group of rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

2.2 各组大鼠脑水含量比较

与模型组相比, 紫花前胡素组脑水含量显著降低 ($P < 0.05$), 且呈剂量相关性; 与紫花前胡素 25 mg/kg 组相比, 紫花前胡素+CCL2 组脑水含量显著升高 ($P < 0.05$), 见图 2。

2.3 各组大鼠脑梗死体积比较

与假手术组相比, 模型组大鼠脑梗死体积显著增加 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 紫花前胡素组脑



A-假手术, B-模型, C-紫花前胡素 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, D-紫花前胡素 25 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, E-紫花前胡素+CCL2, F-尼莫地平。与假手术组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与紫花前胡素 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组比较: & $P < 0.05$; 与紫花前胡素 25 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组比较: @ $P < 0.05$ 。A-sham operation, B-model, C-decursin 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, D-decursin 25 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, E-decursin +CCL2, F-nimodipine. * $P < 0.05$ vs sham operation group; # $P < 0.05$ vs model group; & $P < 0.05$ vs decursin 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ group; @ $P < 0.05$ vs decursin 25 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ group.

图 2 各组大鼠脑水含量比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

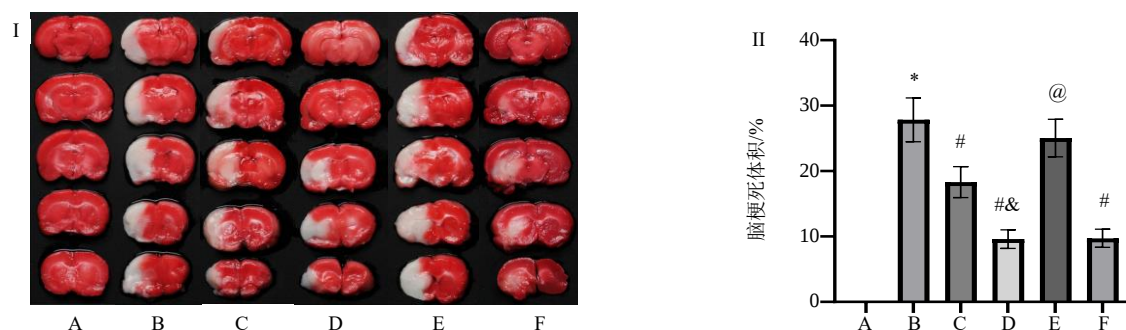
Fig. 2 Comparison of brain water content of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

梗死体积显著降低 ($P < 0.05$), 且呈剂量相关性; 与紫花前胡素 25 mg/kg 组相比, 紫花前胡素 + CCL2 组脑梗死体积显著增加 ($P < 0.05$), 见图 3。

2.4 各组大鼠脑组织 HE 染色

假手术组大鼠脑组织结构正常, 神经元形态良

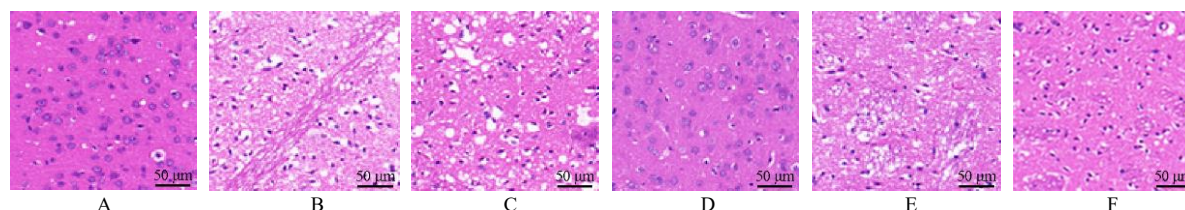
好; 模型组大鼠脑组织水肿, 细胞核固缩; 与模型组相比, 紫花前胡素组大鼠脑组织水肿减轻, 神经元形态改善; 与紫花前胡素组相比, 紫花前胡素 + CCL2 组大鼠脑组织水肿加重, 神经元损伤加重, 见图 4。



A-假手术, B-模型, C-紫花前胡素 10 mg·kg⁻¹, D-紫花前胡素 25 mg·kg⁻¹, E-紫花前胡素 + CCL2, F-尼莫地平。与假手术组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与紫花前胡素 10 mg·kg⁻¹ 组比较: & $P < 0.05$; 与紫花前胡素 25 mg·kg⁻¹ 组比较: @ $P < 0.05$ 。
A-sham operation, B-model, C-decursin 10 mg·kg⁻¹, D-decursin 25 mg·kg⁻¹, E-decursin + CCL2, F-nimodipine. * $P < 0.05$ vs sham operation group; # $P < 0.05$ vs model group; & $P < 0.05$ vs decursin 10 mg·kg⁻¹ group; @ $P < 0.05$ vs decursin 25 mg·kg⁻¹ group.

图 3 TTC 染色冠状脑切片 (I) 各组大鼠脑梗死体积 (II) 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Fig. 3 Comparison on TTC staining coronary brain section (I) and cerebral infarction volume (II) of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 5$)



A-假手术, B-模型, C-紫花前胡素 10 mg·kg⁻¹, D-紫花前胡素 25 mg·kg⁻¹, E-紫花前胡素 + CCL2, F-尼莫地平。
A-sham operation, B-model, C-decursin 10 mg·kg⁻¹, D-decursin 25 mg·kg⁻¹, E-decursin + CCL2, F-nimodipine.

图 4 各组大鼠脑组织 HE 染色 ($\times 400$)

Fig. 4 HE staining in brain tissue of rats in each group ($\times 400$)

2.5 各组大鼠脑组织免疫荧光染色

与模型组相比, 紫花前胡素组 claudin-5 表达显著提高 ($P < 0.05$), 且呈剂量相关性; 与紫花前胡素组相比, 紫花前胡素 + CCL2 组 claudin-5 表达显著降低 ($P < 0.05$), 见图 5、6。

2.6 各组大鼠脑组织中 CCL2、CCR2 的蛋白表达

与模型组相比, 紫花前胡素组 CCL2、CCR2 蛋白相对表达量显著降低 ($P < 0.05$), 且呈剂量相关性; 与紫花前胡素组相比, H-紫花前胡素 + CCL2 组 CCL2、CCR 的蛋白相对表达量提高 ($P < 0.05$), 见图 7。

3 讨论

中风治疗主要侧重于恢复流向大脑的血流和治疗中风引起的神经损伤, 急性治疗方式包括静脉

溶栓和机械血栓切除术, 但只有极少数量的患者才有机会得到治疗^[14]。因此, 迫切需要新的神经保护方法, 即通过干扰缺血性中风触发的级联反应来保存、恢复或再生神经系统的干预措施^[15]。

当归根通过调控 MAPK 信号通路在缺血性脑损伤小鼠模型中发挥神经保护作用, 其主要活性化合物为紫花前胡素^[16]。紫花前胡素通过降低缺血性脑损伤新生大鼠的炎症反应和氧化应激反应, 发挥神经保护作用^[10]。本研究中, 紫花前胡素减轻 MCAO/R 大鼠神经功能缺损和脑水肿, 减少脑梗死体积, 改善脑组织损伤, 提高血脑屏障紧密连接蛋白 claudin-5 表达; 提示紫花前胡素对脑缺血再灌注大鼠发挥神经保护作用, 与前人研究结果一致^[10], claudin-5 是最丰富的紧密连接蛋白, 本研究也对此

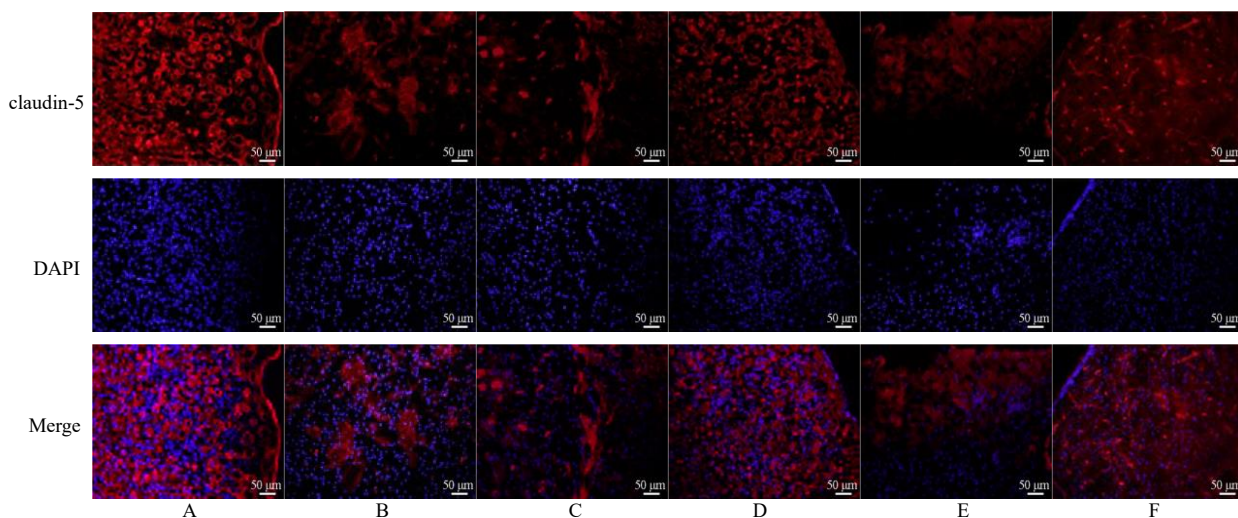
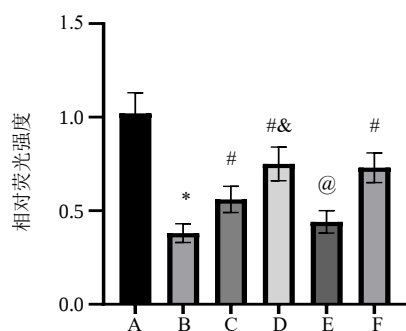


图 5 各组大鼠脑组织免疫荧光染色 (×200)

Fig. 5 Immunofluorescence staining of brain tissue of rats in each group (×200)

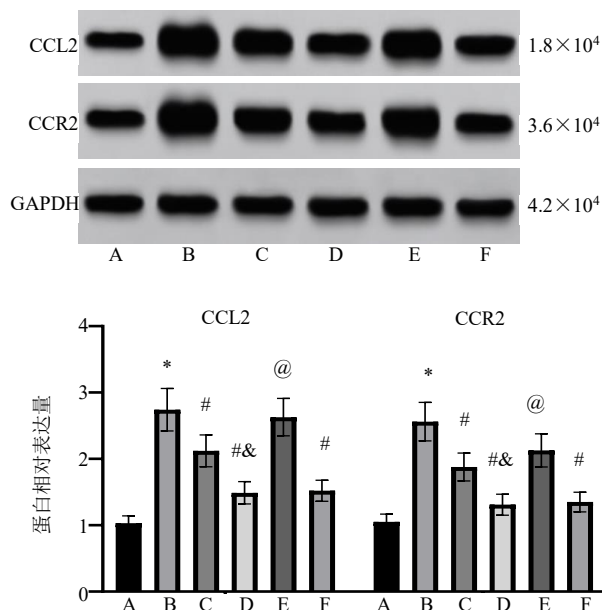


A-假手术, B-模型, C-紫花前胡素 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, D-紫花前胡素 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, E-紫花前胡素+CCL2, F-尼莫地平。与假手术组比较: $*P < 0.05$; 与模型组比较: $\#P < 0.05$; 与紫花前胡素 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组比较: $\&P < 0.05$; 与紫花前胡素 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组比较: $@P < 0.05$ 。
A-sham operation, B-model, C-decursin $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, D-decursin $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, E-decursin +CCL2, F-nimodipine. $*P < 0.05$ vs sham operation group; $\#P < 0.05$ vs model group; $\&P < 0.05$ vs decursin $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ group; $@P < 0.05$ vs decursin $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ group.

图 6 各组大鼠脑组织相对荧光强度比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)Fig. 6 Comparison of relative fluorescence intensity of brain tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

进行了检测,证实了紫花前胡素对血脑屏障的保护作用。

本研究检测 CCL2 和 CCR2 蛋白表达,发现紫花前胡素能够抑制 CCL2 和 CCR2 的蛋白表达。CCL2 是一种趋化因子,与 CCR2 的胞外结构域结合,脑梗死后受损细胞产生 CCL2,并通过 CCR2 诱导巨噬细胞浸润到大脑中,从而导致脑损伤^[17]。有研究表明, CCL2 抑制剂给药能够抑制大鼠炎症反应,减轻神经功能损害,并减少缺血性梗死面积^[18]。



A-假手术, B-模型, C-紫花前胡素 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, D-紫花前胡素 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, E-紫花前胡素+CCL2, F-尼莫地平。与假手术组比较: $*P < 0.05$; 与模型组比较: $\#P < 0.05$; 与紫花前胡素 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组比较: $\&P < 0.05$; 与紫花前胡素 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组比较: $@P < 0.05$ 。
A-sham operation, B-model, C-decursin $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, D-decursin $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, E-decursin +CCL2, F-nimodipine. $*P < 0.05$ vs sham operation group; $\#P < 0.05$ vs model group; $\&P < 0.05$ vs decursin $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ group; $@P < 0.05$ vs decursin $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ group.

图 7 Western blotting 检测大鼠脑组织中 CCL2、CCR2 的蛋白表达情况 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)Fig. 7 Protein expression of CCL2 and CCR2 in rat brain detected by Western blotting ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

星形胶质细胞 Slc4a4 通过 CCL2-CCR2 通路和一氧化氮 (NO) 失调调节健康脑和中风大脑的血脑屏障完整性^[19]。沉默 P-糖蛋白减轻促炎性小胶质细胞极

化和 CCL2-CCR2 表达, 促进抗炎性小胶质细胞极化, 减轻小鼠实验性缺血性损伤^[20]。因此, 本研究设置紫花前胡素+CCL2 组, 探究紫花前胡素对 CCL2-CCR2 信号通路的抑制是否参与其神经保护作用。结果发现, 紫花前胡素通过抑制 CCL2-CCR2 信号通路对脑缺血再灌注大鼠发挥神经保护作用。

综上所述, 紫花前胡素通过抑制 CCL2-CCR2 信号通路对脑缺血再灌注大鼠发挥神经保护作用。提示紫花前胡素可能作为治疗脑梗死的神经保护药物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Baranovicova E, Kalenska D, Kaplan P, *et al.* Blood and brain metabolites after cerebral ischemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17302.
- [2] Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: From pathophysiology to therapeutic strategies [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 14.
- [3] Geng H X, Chen L N, Tang J, *et al.* The role of CCL2/CCR2 axis in cerebral ischemia-reperfusion injury and treatment: From animal experiments to clinical trials [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3485.
- [4] Ciechanowska A, Mika J. CC chemokine family members' modulation as a novel approach for treating central nervous system and peripheral nervous system injury-A review of clinical and experimental findings [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7): 3788.
- [5] Li J J, Zhang L J, Xue S J, *et al.* Exploration of the mechanism of Taohong Siwu Decoction for the treatment of ischemic stroke based on CCL2/CCR2 axis [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1428572.
- [6] Muralikrishnan A, Sekar M, Kumarasamy V, *et al.* Chemistry, pharmacology and therapeutic potential of decursin: A promising natural lead for new drug discovery and development [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 3741-3763.
- [7] Lee T K, Kang I J, Sim H, *et al.* Therapeutic effects of decursin and *Angelica gigas* Nakai root extract in gerbil brain after transient ischemia via protecting BBB leakage and astrocyte endfeet damage [J]. *Molecules*, 2021, 26(8): 2161.
- [8] Tran N K S, Trinh T A, Pyo J, *et al.* Neuroprotective potential of pyranocoumarins from *Angelica gigas* Nakai on glutamate-induced hippocampal cell death [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(8): 1651.
- [9] Xie J B, Zhang T T, Li P C, *et al.* Dihydromyricetin attenuates cerebral ischemia reperfusion injury by inhibiting SPHK1/mTOR signaling and targeting ferroptosis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 3071-3085.
- [10] 刘丹, 孟莉, 刘淑燕, 等. 紫花前胡素调节 Drd2/Cryab/NF- κ B 信号通路对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠的神经保护作用 [J]. *中药新药与临床药理*, 2025, 36(3): 384-391.
- [11] 袁捷, 胡忠慧, 姜云生, 等. 高良姜素调节 CCL2/CCR2 信号轴对自身免疫性甲状腺炎大鼠炎症反应的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(6): 1183-1188.
- [12] 龙慧玲, 陶新如, 冯小龙, 等. 丹藤颗粒对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用及机制 [J]. *中药新药与临床药理*, 2025, 36(4): 499-505.
- [13] Xu D D, Kong T T, Shao Z Q, *et al.* Orexin-A alleviates astrocytic apoptosis and inflammation via inhibiting OX1R-mediated NF- κ B and MAPK signaling pathways in cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(11):166230.
- [14] Kuriakose D, Xiao Z C. Pathophysiology and treatment of stroke: Present status and future perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7609.
- [15] Haupt M, Gerner S T, Bähr M, *et al.* Neuroprotective strategies for ischemic stroke-future perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4334.
- [16] Lee S E, Kim J H, Lim C, *et al.* Neuroprotective effect of *Angelica gigas* root in a mouse model of ischemic brain injury through MAPK signaling pathway regulation [J]. *Chin Med*, 2020, 15: 101.
- [17] Koizumi T, Herckenrath E M, Taguchi K, *et al.* CCL2/CCR2 signaling-mediated microglial migration leads to cerebral small vessel dysfunction in chronic hypertension model rats [J]. *Exp Neurol*, 2025, 387: 115192.
- [18] Li L, Lou W M, Li H L, *et al.* Upregulated C-C motif chemokine ligand 2 promotes ischemic stroke via chemokine signaling pathway [J]. *Ann Vasc Surg*, 2020, 68: 476-486.
- [19] Ye Q, Jo J, Wang C Y, *et al.* Astrocytic Slc4a4 regulates blood-brain barrier integrity in healthy and stroke brains via a CCL2-CCR2 pathway and NO dysregulation [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(5): 114193.
- [20] Chen Y, Fei X, Liu G, *et al.* P-glycoprotein exacerbates brain injury following experimental cerebral ischemia by promoting proinflammatory microglia activation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023: 6916819.

[责任编辑 高源]