DOI:10.11656/j.issn.1673-9043.2026.07.07

山柰酚调控Wnt/β-catenin信号通路对急性缺血性脑卒中大鼠的保护作用研究*

李向男[1],杨松涛[1],李林[1],张志勇[1],李建民[1],张云鹤[1],李蕊[2]
(1.华北理工大学附属医院神经外科,唐山 063015;2.华北理工大学附属医院神经内科,唐山 063015)

摘要:[目的] 探究山柰酚对急性缺血性脑卒中(AIS)大鼠神经功能、炎症、脑梗死体积及脑组织病理损伤的影响,并分析对无翅型MMTV整合位点家族(Wnt)/β-连环蛋白(β-catenin)信号通路的调控作用是否是其作用机制。**[方法]** 通过大脑中动脉栓塞再灌注法建立AIS大鼠模型,将造模成功的72只AIS大鼠随机分为模型组、山柰酚组(50 mg/kg)、Wnt/β-catenin通路抑制剂组(ICG-001,5 mg/kg)、山柰酚+Wnt/β-catenin通路抑制剂组(50 mg/kg+5 mg/kg),每组18只。另外选取18只大鼠作为假手术组(进行相同的手术操作,不插入线栓)。各组进行相应干预14 d。用Zea-Longa评分对大鼠神经功能损伤进行评价;酶联免疫吸附法测定血清炎症因子[肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)、白细胞介素-1β(IL-1β)]水平;2,3,5-氯化三苯基四氮唑染色测定大鼠脑梗死体积百分比;苏木精-伊红染色观察大鼠缺血侧皮质区脑组织病理变化;荧光定量PCR和蛋白免疫印迹法分别测定大鼠缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin信使RNA(mRNA)和蛋白表达。**[结果]** 给药14 d后,与假手术组比较,模型组大鼠缺血侧皮质区脑组织神经元核变形且固缩、排列较松散,细胞呈多边形,可见坏死细胞,神经功能损伤评分、血清TNF-α、MCP-1、NLRP3、IL-1β水平、脑梗死体积百分比显著升高,缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin mRNA和蛋白表达水平显著降低($P<0.05$)。与模型组比较,山柰酚组大鼠缺血侧皮质区脑组织神经元核变形及固缩、排列松散和细胞坏死现象明显改善,神经功能损伤评分、血清TNF-α、MCP-1、NLRP3、IL-1β水平、脑梗死体积百分比显著降低,缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin mRNA和蛋白表达水平显著升高($P<0.05$),Wnt/β-catenin通路抑制剂组大鼠缺血侧皮质区脑组织神经元核变形及固缩、排列松散和细胞坏死现象加重,神经功能损伤评分、血清TNF-α、MCP-1、NLRP3、IL-1β水平、脑梗死体积百分比显著升高,缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin mRNA和蛋白表达水平显著降低($P<0.05$)。山柰酚+Wnt/β-catenin通路抑制剂组大鼠缺血侧皮质区脑组织病理损伤和上述定量指标较山柰酚组恶化,较Wnt/β-catenin通路抑制剂组改善($P<0.05$)。**[结论]** 对Wnt/β-catenin信号通路的激活效果可能是山柰酚改善AIS大鼠神经功能、炎症、脑梗死体积及脑组织病理损伤的作用机制。

关键词:山柰酚;急性缺血性脑卒中;神经功能;炎症;无翅型MMTV整合位点家族;β-连环蛋白
中图分类号:R285.5 **文献标志码:**A
文章编号:1673-9043(2026)07-0804-08

急性缺血性脑卒中(AIS)易在老年人中发病,且致残率和致死率极高。随着人口老龄化问题日益突出,中国AIS的发病率也呈现逐渐升高趋势,严重影响患者生命健康[1-2]。因此,寻求有效的治疗AIS的方式和药物,对于降低AIS的致死率与致残率以及保护患者的神经功能尤为重要。山柰酚作为一种天然黄酮类化合物,常存在于山楂、黄芩、葛根等中药材中,具有抗氧化、抗感染、抗炎等多种药理活性[3-4]。研究发现,山柰酚能够抑制促炎介质表达,提高机体抗氧化能力,进而改善脑缺血再灌注损伤大鼠神经功能[5]。Uysal等[6]报道显示,山柰酚可以提高阿尔茨海默病大鼠学习和记忆能力,能够作为治疗神经退行性疾病的候选药物。以上研究表明,山柰酚对部分神经系统疾病具有较好的改善效果,但其是否可以用于治疗AIS尚不清楚。研究

*基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20240045)。
作者简介:李向男(1986-),女,硕士,主治医师,主要从事脑血管疾病的基础与临床方向研究。
通信作者:张云鹤,E-mail:zhangyunhe1973@sohu.com。
引用格式:李向男,杨松涛,李林,等.山柰酚调控Wnt/β-catenin信号通路对急性缺血性脑卒中大鼠的保护作用研究[J].天津中医药大学学报,2026,45(7):804-811.

显示，无翅型MMTV整合位点家族（Wnt）/β-连环蛋白（β-catenin）信号通路可以参与脑血管疾病的中枢神经系统修复，激活Wnt/β-catenin信号通路表达能够改善AIS大鼠血脑屏障及神经功能[7-8]。本研究拟基于Wnt/β-catenin信号通路探讨山柰酚对AIS大鼠神经功能、炎症及脑梗死体积的影响，为治疗AIS的新药物开发提供理论基础。

1 材料

1.1 动物 从张家口怀信生物科技有限责任公司[生产许可证号：SCXK（冀）2024-003]购入12周龄的雄性SD大鼠（SPF级，体质量371~399 g），饲养于动物房中（12 h光照，湿度53%~58%，温度23~26 ℃）。本研究经华北理工大学附属医院伦理委员会批准，审批号：L动物2025-01-04。

1.2 药物及试剂 山柰酚（原料药，纯度≥99.5%，批号：Y-23824）购自上海源叶生物科技公司；Wnt/β-catenin通路抑制剂ICG-001（批号：SF6935）购自上海碧云天生物科技公司；肿瘤坏死因子-α（TNF-α，批号：GR-59202）、单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1，批号：GR-47163）、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NLRP3，批号：GR-48372）、白细胞介素-1β（IL-1β，批号：GR-13729）酶联免疫吸附（ELISA）试剂盒、逆转录试剂（批号：GR-27174）、蛋白裂解液（批号：GR-20294）、化学发光试剂（批号：GR-10048）均购自上海广锐生物科技公司；2，3，5-氯化三苯基四氮唑（TTC）试剂（批号：Y4832）、苏木精-伊红（HE）染色试剂盒（批号：Y5924）、Trizol试剂（批号：Y8495）、PCR试剂盒（批号：Y9578）、二喹啉甲酸试剂盒（批号：Y1589）均购自北京伊塔生物科技公司；兔源Wnt1（批号：IPD-ANM2549）、Wnt3a（批号：IPD-ANM2833）、β-catenin（批号：IPD-ANM3027）、β-肌动蛋白（β-actin，批号：IPD-ANM6746）单克隆抗体、羊抗兔二抗（批号：IPD-ANM2041）均购自湖北艾普蒂生物工程公司。

1.3 仪器 酶标仪（型号：CLARIOstar Plus）、荧光定量PCR仪（型号：Mx3005P）、凝胶成像仪（型号：Chemolum 8300）均购自南京珺蔚生物科技公司；显微镜（型号：DMi1）购自南京北鱼生物科技公司。

2 方法

2.1 AIS大鼠造模、分组及给药 AIS大鼠模型的建立采用大脑中动脉栓塞再灌注法[9]：麻醉（55 mg/kg戊巴比妥钠腹腔注射）大鼠，仰卧位固定，对颈部进行备皮处理，消毒后分离颈总、颈外、颈内动脉。用外科线结扎颈总、颈外动脉，用动脉夹夹闭颈内动脉，在距离颈总动脉分叉部4 mm处用血管剪剪开小口，由颈总动脉向颈内动脉插入线栓，深度约20 mm，感受阻力时停止，松开动脉夹，对线栓进行固定，缝合伤口，缺血120 min后拔出线栓进行再灌注。术后取存活大鼠进行Zea-Longa评分[10]，评分在1~3分的大鼠纳入本次研究[11]。将造模成功的72只AIS大鼠随机分为模型组、山柰酚组（50 mg/kg）[12]、Wnt/β-catenin通路抑制剂组（ICG-001，5 mg/kg）[13]、山柰酚+Wnt/β-catenin通路抑制剂组（50 mg/kg+5 mg/kg），每组18只。另外选取18只大鼠作为假手术组（进行相同手术操作，不插入线栓）。

模型建立完成后，山柰酚组大鼠给予50 mg/kg的山柰酚灌胃给药（灌胃体积10 mL/kg、浓度为5 mg/mL的山柰酚生理盐水混悬液）[12]，每日1次；Wnt/β-catenin通路抑制剂组大鼠给予5 mg/kg的ICG-001腹腔注射给药（腹腔注射体积10 mL/kg、浓度为0.5 mg/mL的ICG-001生理盐水溶液）[13]，每日1次；山柰酚+Wnt/β-catenin通路抑制剂组大鼠给予50 mg/kg的山柰酚灌胃给药（每日1次）的同时腹腔注射5 mg/kg的ICG-001（每日1次）；假手术组和模型组大鼠灌胃10 mL/kg生理盐水，每日1次。各组均连续给药14 d。给药期间各组大鼠均存活。

2.2 神经功能损伤评分 给药14 d后，参照Zea-Longa评分标准[10]对大鼠进行神经功能损伤评分：0分为无神经功能损伤症状；1分为提尾时患侧前肢伸展异常；2分为行走时向偏瘫侧转圈；3分为行走时向偏瘫侧倾倒；4分为不能行走或昏迷。评分越高代表神经功能损伤越严重。

2.3 血清炎症因子测定 神经功能损伤评分完成后，大鼠腹主动脉取血3 mL，4 ℃条件下4 900 r/min离心18 min（离心半径10 cm）分离血清，用ELISA试剂盒测定血清炎症因子TNF-α、MCP-1、NLRP3、IL-1β水平。

2.4 脑梗死体积百分比测定 每组随机选取6只大鼠，颈椎脱臼处死后取脑组织，置于-20 ℃冰箱冷冻，切成2 mm厚度冠状切片，将切片使用2%TTC试剂染色16 min，用4%多聚甲醛固定切片。正常脑组织被染成红色，梗死区脑组织为白色。显微镜下拍照后用Image Pro Plus 6.0软件计算脑梗死体积和脑组织总体积。计算脑梗死体积百分比（公式为：脑梗死体积÷脑组织总体积×100%）。

2.5 缺血侧皮质区脑组织病理学观察 每组再次

随机选取6只大鼠，颈椎脱臼处死后获取缺血侧皮质区脑组织，用4%多聚甲醛固定，石蜡包埋，切成4 μm厚切片，用苏木精染色5 min，伊红染色1 min，显微镜下观察脑组织病理形态。

2.6 缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin信使RNA（mRNA）表达水平测定 颈椎脱臼处死各组剩余的6只大鼠，获取缺血侧皮质区脑组织，制备匀浆。取部分缺血侧皮质区脑组织匀浆，用Trizol试剂提取脑组织总RNA，逆转录试剂合成cDNA，用荧光定量PCR法进行Wnt1、Wnt3a、β-catenin mRNA表达水平检测。Wnt1、Wnt3a、β-catenin mRNA及内参基因GAPDH由南京金斯瑞生物科技公司设计合成，序列见表1。PCR反应体系（32 μL）包括：cDNA（50 ng/μL）4 μL，PCR试剂7 μL，上、下游引物（15 μmol/L）各2 μL，双蒸水（ddH_2O）17 μL。反应条件：98 ℃维持210 s；接着按照以下步骤循环31次（97 ℃维持16 s、59 ℃维持15 s、78 ℃维持19 s）。反应结束后，用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算Wnt1、Wnt3a、β-catenin mRNA表达水平。

表1 引物序列

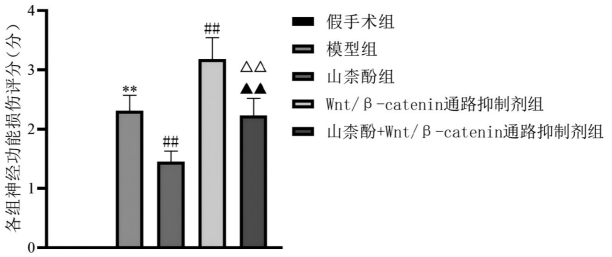
基因名称	5'-3'
Wnt1	上游引物：ACCTAGGTAGGCCTAGGGCATTG
	下游引物：TAAGCCATTACCGATCAACCGTA
Wnt3a	上游引物：CTATAGAGCGGAAGTAACGTAG
	下游引物：GGTGCTCAGCTCTCAATCCGTC
β-catenin	上游引物：ATGCGTGGGCTAAGTCCGAAT
	下游引物：CACATATTTGGCAATCCGTAG
GAPDH	上游引物：CTGACGTACCGATTCCGATTG
	下游引物：GGACTCGAGTCTAAGCTCGAT

2.7 缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin蛋白表达水平测定 加入蛋白裂解液至剩余的缺血侧皮质区脑组织匀浆中对总蛋白进行提取，4 ℃对提取的蛋白进行离心（5 100 r/min，18 min，离心半径10 cm）处理以去除碎片并用二喹啉甲酸试剂盒定量上清中总蛋白浓度，电泳分离蛋白质，转膜，脱脂牛奶室温封膜1 h，将膜与兔源Wnt1（稀释比1∶1 000）、Wnt3a（稀释比1∶1 000）、β-catenin（稀释比1∶1 000）、β-actin（1∶2 000）一抗4 ℃孵育过夜，次日添加二抗（稀释比1∶5 000）25 ℃孵育4 h。加入化学发光试剂显色并用凝胶成像仪处理各蛋白条带印迹，以与β-actin的比值量化Wnt1、Wnt3a、β-catenin蛋白表达水平。

2.8 统计学分析 使用SPSS 26.0软件进行数据分析，计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）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，$P<0.05$为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 山柰酚对AIS大鼠神经功能损伤评分的影响 给药14 d后，与假手术组比较，模型组神经功能损伤评分显著升高（$P<0.01$）；与模型组比较，山柰酚组神经功能损伤评分显著降低，Wnt/β-catenin通路抑制剂组神经功能损伤评分显著升高（$P<0.01$）；与山柰酚组比较，山柰酚+Wnt/β-catenin通路抑制剂组神经功能损伤评分显著升高（$P<0.01$）；与Wnt/β-catenin通路抑制剂组比较，山柰酚+Wnt/β-catenin通路抑制剂组神经功能损伤评分显著降低（$P<0.01$）。见图1。

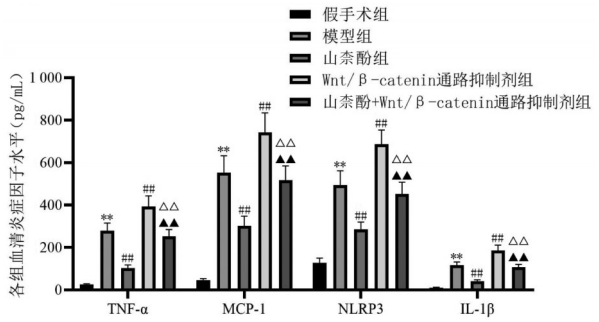


注：与假手术组比较，**$P<0.01$；与模型组比较，##$P<0.01$；与山柰酚组比较，△△$P<0.01$；与Wnt/β-catenin通路抑制剂组比较，▲▲$P<0.01$。

图1 各组给药14 d后神经功能损伤评分比较（$\bar{x}\pm s$，n=18）

3.2 山柰酚对AIS大鼠血清炎症因子的影响 与假手术组比较，模型组血清TNF-α、MCP-1、NLRP3、IL-1β水平显著升高（$P<0.01$）；与模型组比较，山柰酚组血清TNF-α、MCP-1、NLRP3、IL-1β水平显著降低，Wnt/β-catenin通路抑制剂组血清TNF-α、MCP-1、NLRP3、IL-1β水平显著升高（$P<0.01$）；与山柰酚组比较，山柰酚+Wnt/β-catenin通路抑制剂组血清TNF-α、MCP-1、NLRP3、IL-1β水平显著升高（$P<0.01$）；与Wnt/β-catenin通路抑制剂组比较，山柰酚+Wnt/β-catenin通路抑制剂组血清TNF-α、MCP-1、NLRP3、IL-1β水平显著降低（$P<0.01$）。见图2。

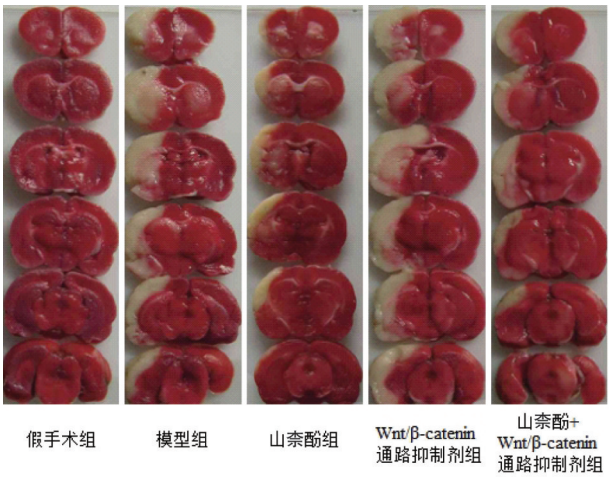
3.3 山柰酚对AIS大鼠脑梗死体积百分比的影响 假手术组、模型组、山柰酚组、Wnt/β-catenin通路抑制剂组、山柰酚+Wnt/β-catenin通路抑制剂组脑梗死体积百分比分别为（0.00±0.00）%、（20.83±2.59）%、（11.04±1.82）%、（31.15±3.27）%、（16.41±2.16）%。与假手术组比较，模型组脑梗死体积百分比显著升高（$P<0.05$）；与模型组比较，山柰酚组脑



注：与假手术组比较，$^{**}P<0.01$；与模型组比较，$^{\#\#}P<0.01$；与山柰酚组比较，$^{\triangle\triangle}P<0.01$；与Wnt/β-catenin通路抑制剂组比较，$^{\blacktriangle\blacktriangle}P<0.01$。

图2　各组血清炎症因子水平比较（$\bar{x}\pm s$，n=18）

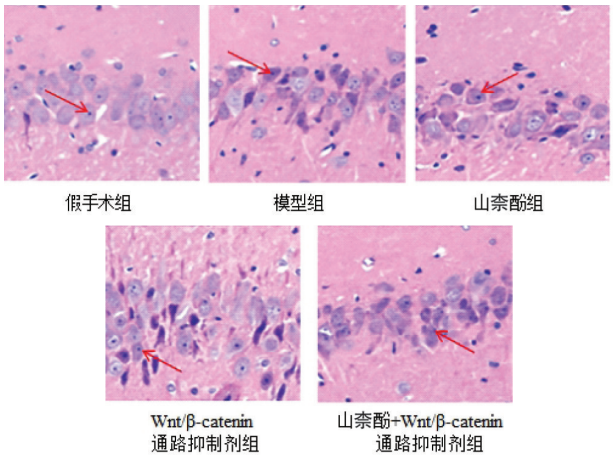
梗死体积百分比显著降低，Wnt/β-catenin通路抑制剂组脑梗死体积百分比显著升高（$P<0.05$）；与山柰酚组比较，山柰酚+Wnt/β-catenin通路抑制剂组脑梗死体积百分比显著升高（$P<0.05$）；与Wnt/β-catenin通路抑制剂组比较，山柰酚+Wnt/β-catenin通路抑制剂组脑梗死体积百分比显著降低（$P<0.05$）。见图3。



注：白色为梗死区，红色为正常脑组织。

图3　各组大鼠脑梗死情况（TTC染色，×10）

3.4　山柰酚对AIS大鼠缺血侧皮质区脑组织病理学的影响　假手术组大鼠缺血侧皮质区脑组织神经元结构完整、排列紧密、轮廓清晰，呈现圆形且排列有序；与假手术组比较，模型组大鼠缺血侧皮质区脑组织神经元核变形且固缩、排列较松散，细胞呈多边形，可见坏死细胞；与模型组比较，山柰酚组大鼠缺血侧皮质区脑组织神经元核变形及固缩、排列松散和细胞坏死现象明显改善，Wnt/β-catenin通路抑制剂组大鼠缺血侧皮质区脑组织神经元核变形及固缩、排列松散和细胞坏死现象加重；山柰酚+Wnt/β-catenin通路抑制剂组大鼠缺血侧皮质区脑组织神经元病理损伤现象较山柰酚组加重，较Wnt/β-catenin通路抑制剂组减轻。见图4。

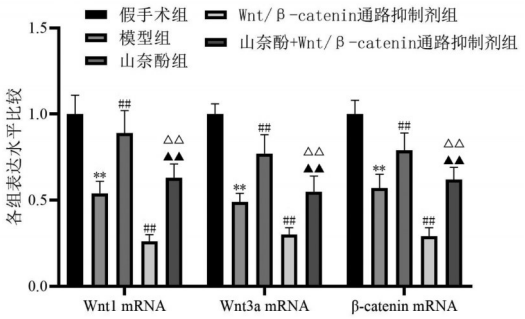


注：红色箭头所示为神经元。

图4　各组大鼠缺血侧皮质区脑组织病理学情况（HE染色，×400）

3.5　山柰酚对AIS大鼠缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin mRNA表达的影响　与假手术组比较，模型组缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin mRNA表达水平显著降低（$P<0.01$）；与模型组比较，山柰酚组缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin mRNA表达水平显著升高，Wnt/β-catenin通路抑制剂组缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin mRNA表达水平显著降低（$P<0.01$）；与山柰酚组比较，山柰酚+Wnt/β-catenin通路抑制剂组缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin mRNA表达水平显著降低（$P<0.01$）；与Wnt/β-catenin通路抑制剂组比较，山柰酚+Wnt/β-catenin通路抑制剂组缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin mRNA表达水平显著升高（$P<0.01$）。见图5。

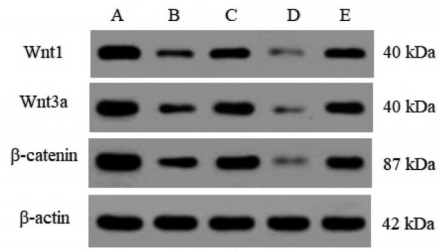
3.6　山柰酚对AIS大鼠缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin蛋白表达的影响　与假手术组比较，模型组缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin蛋白表达水平显著降低（$P<0.01$）；与模型组比较，山柰酚组缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin蛋白表达水平显著升高，Wnt/β-catenin通路抑制剂组缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin蛋白表达水平显著降低（$P<0.01$）；与山柰酚组比较，山柰酚+Wnt/β-catenin通路抑制剂组缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin蛋白表达水平显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$）；与Wnt/β-catenin通路抑制剂组比较，山柰酚+Wnt/β-catenin通路抑



注：与假手术组比较，$^{**}P<0.01$；与模型组比较，$^{\#\#}P<0.01$；与山奈酚组比较，$^{\triangle\triangle}P<0.01$；与Wnt/β-catenin通路抑制剂组比较，$^{\blacktriangle\blacktriangle}P<0.01$。

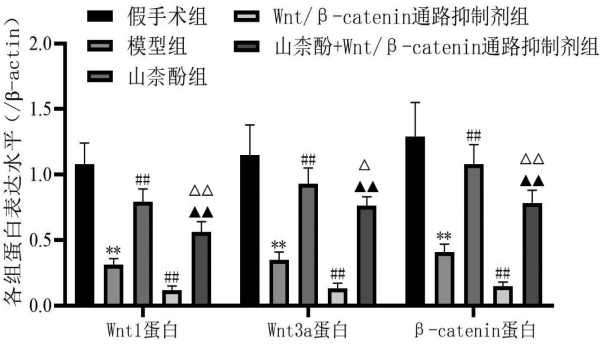
图5 各组缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin mRNA表达水平比较（$\bar{x}\pm s$，n=6）

制剂组缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin蛋白表达水平显著升高（$P<0.01$）。见图6、图7。



注：A，假手术组；B，模型组；C，山奈酚组；D，Wnt/β-catenin通路抑制剂组；E，山奈酚+Wnt/β-catenin通路抑制剂组。

图6 各组缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin蛋白印迹图



注：与假手术组比较，$^{**}P<0.01$；与模型组比较，$^{\#\#}P<0.01$；与山奈酚组比较，$^{\triangle}P<0.05$，$^{\triangle\triangle}P<0.01$；与Wnt/β-catenin通路抑制剂组比较，$^{\blacktriangle\blacktriangle}P<0.01$。

图7 各组缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin蛋白表达水平比较（$\bar{x}\pm s$，n=6）

4 讨论

AIS具有发病突然且病情发展快的特点，会导致神经元死亡，影响患者神经功能，严重时可能危及患者生命[14-16]。研究建立AIS大鼠模型，发现AIS大鼠缺血侧皮质区脑组织神经元核变形且固缩、排列较松散，细胞呈多边形，可见坏死细胞，神经功能损伤评分、血清TNF-α、MCP-1、NLRP3、IL-1β水平、脑梗死体积百分比结果较假手术组明显升高。表明AIS大鼠出现脑组织病理损伤，并且伴随神经功能缺损、炎症及脑梗死。

研究发现，山奈酚在神经保护方面可以发挥较好的药理效果，山奈酚能够抑制小胶质细胞活化，减少炎症因子释放，保护血脑屏障，进而发挥对阿尔茨海默病、帕金森病的神经保护作用[17-19]。López-Sánchez等[20]报道显示，山奈酚可以减轻脑缺血再灌注损伤引起的大鼠神经元线粒体功能障碍，改善大鼠神经功能及脑损伤。Yuan等[21]研究发现，山奈酚可以减轻血管性痴呆大鼠神经炎症和神经元损伤，从而改善其认知恶化。本研究发现，AIS大鼠经山奈酚治疗后，缺血侧皮质区脑组织神经元核变形及固缩、排列松散与细胞坏死现象明显改善，神经功能损伤评分、血清TNF-α、MCP-1、NLRP3、IL-1β水平、脑梗死体积百分比明显降低。表明山奈酚能够改善AIS大鼠脑组织病理损伤、神经功能缺损及脑梗死状况，并抑制炎症反应。

Wnt/β-catenin信号通路可以参与脑血管疾病的病情进展，Wnt1、Wnt3a均是Wnt家族成员，可以通过与胞膜受体结合等方式介导Wnt/β-catenin信号通路，在细胞功能的调节中发挥重要作用[22-23]。有研究显示，激活Wnt/β-catenin信号通路能够减轻缺氧缺血性脑病大鼠脑组织病理损伤和炎症因子表达，降低脑梗死体积，改善大鼠学习记忆能力[24]。Huang等[25]报道发现，Wnt/β-catenin信号通路活化能够调节脑缺血再灌注损伤大鼠神经元线粒体动力学并保护线粒体功能，抑制神经元凋亡，发挥神经保护作用。研究发现，Wnt/β-catenin信号的激活在维持大脑中动脉闭塞/再灌注模型小鼠的血脑屏障完整性方面发挥重要作用[26]。以上研究均显示激活Wnt/β-catenin信号通路可以改善脑血管疾病病情恶化。本实验结果显示，AIS大鼠缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin mRNA和蛋白表达水平明显低于假手术组，而经山奈酚治疗后的AIS大鼠缺血侧皮质区脑组织Wnt1、Wnt3a、β-catenin mRNA和蛋白表达水平明显升高。结合上述报道结果，本研究推测山奈酚可能通过激活Wnt/β-catenin信号通路发挥对AIS大鼠神经功能、炎症、脑梗死体积及脑组织病理损伤的改善作用。为验证该推测，本实验单独使用Wnt/β-catenin通路抑

制剂干预AIS大鼠，结果发现，相较于模型组，Wnt/β-catenin通路抑制剂组大鼠缺血侧皮质区脑组织病理损伤更为严重，神经功能损伤评分、血清炎症因子、脑梗死体积百分比更高。而使用山柰酚和Wnt/β-catenin通路抑制剂联合干预AIS大鼠后，发现山柰酚+Wnt/β-catenin通路抑制剂组大鼠缺血侧皮质区脑组织病理损伤和上述定量指标较山柰酚组恶化，较Wnt/β-catenin通路抑制剂组改善。表明激活Wnt/β-catenin信号通路可能是山柰酚发挥对AIS大鼠治疗效果的作用机制。

综上所述，对Wnt/β-catenin信号通路的激活效果可能是山柰酚能够改善AIS大鼠脑组织病理损伤、神经功能缺损及脑梗死状况，并且抑制炎症反应的作用机制。本实验为AIS的治疗提供了潜在的药物前景和靶点，但影响AIS病情的信号通路较多，山柰酚能否通过其他通路发挥效果有待后续研究。

参考文献：

[1] HO J P, POWERS W J. Contemporary management of acute ischemic stroke[J]. Annual Review of Medicine, 2025, 76(1): 417-429.

[2] BOGENSCHUTZ K M, FISHER D S, WRIGHT G W. Acute ischemic stroke: A guideline-based overview of evaluation and management[J]. Journal of the American Academy of Physician Assistants, 2025, 38(5): 13-20.

[3] HERRERA T E S, TELLO I P S, MUSTAFA M A, et al. Kaempferol: Unveiling its anti-inflammatory properties for therapeutic innovation[J]. Cytokine, 2025, 186: 156846.

[4] DING W, HUANG C, CHEN J, et al. Exploring the molecular mechanism by which kaempferol attenuates sepsis-related acute respiratory distress syndrome based on network pharmacology and experimental verification[J]. Current Computer-Aided Drug Design, 2025, 21(2): 166-178.

[5] KHANAM N, GHOSH A, NATH D. Synergistic effect of chrysin and kaempferol in ameliorating cerebral ischemic reperfusion injury in rat by controlling expression of proinflammatory mediators NF-κB and STAT3[J]. Nutritional Neuroscience, 2025, 28(2): 138-148.

[6] UYSAL M, CELIKTEN M, BEKER M, et al. Kaempferol treatment ameliorates memory impairments in STZ-induced neurodegeneration by acting on reelin signaling[J]. Acta Neurobiologiae Experimentalis(Warsaw), 2023, 83(3): 236-245.

[7] ZENG H, CHEN Y X. MiR-19b-3p inhibits hypoxia-ischemia encephalopathy by inhibiting SOX6 expression via activating Wnt/β-catenin pathway[J]. Neurochemical Research, 2023, 48(3): 874-884.

[8] ZHANG H, DU D, GAO X, et al. PFT-α protects the blood-brain barrier through the Wnt/β-catenin pathway after acute ischemic stroke[J]. Functional & Integrative Genomics, 2023, 23(4): 314.

[9] 陈娜，王燕琳，孙慧芳，等. 麝香黄芪复方滴丸联合骨髓间充质干细胞对缺血性脑卒中大鼠脑组织神经胶质纤维酸性蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志，2023，38(5): 2385-2389.

[10] LI Y, TAN L, YANG C, et al. Distinctions between the Koizumi and Zea Longa methods for middle cerebral artery occlusion(MCAO) model: A systematic review and meta-analysis of rodent data[J]. Scientific Reports, 2023, 13(1): 10247.

[11] 余秀，涂星，陈嘉碧，等. 基于HIF-1α/VEGF通路探讨土家族麝针疗法“活血生新”干预缺血性脑卒中大鼠的作用机制[J]. 中国老年学杂志，2024，44(7): 1722-1725.

[12] 何红丽，任丽敏，孙军. 基于SIRT1/Nrf2信号通路探究山奈酚对蛛网膜下腔出血大鼠脑损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志，2024，44(15): 3739-3743.

[13] 李军威，夏良君，崔础婷，等. 基于Wnt/β-catenin通路介导的上皮间质转化探讨电针治疗宫腔粘连大鼠子宫内膜纤维化的作用机制[J]. 针刺研究，2024，49(6): 566-576.

[14] XUE Y, CHAI Y. Effect of tirofiban arterial injection on neurological and endothelial function in acute ischemic stroke patients beyond the thrombolysis time window[J]. American Journal of Translational Research, 2025, 17(3): 2044-2056.

[15] NONG J, GLASSMAN P M, SHUVAEV V V, et al. Targeting lipid nanoparticles to the blood-brain barrier to ameliorate acute ischemic stroke[J]. Molecular Therapy, 2024, 32(5): 1344-1358.

[16] WANG Y, LIU Z, LI L, et al. Anti-ferroptosis exosomes engineered for targeting M2 microglia to improve neurological function in ischemic stroke[J]. Journal of Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 291-316.

[17] JIN S, ZHANG L, WANG L. Kaempferol, a potential neuroprotective agent in neurodegenerative diseases: From chemistry to medicine[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023, 165: 115215.

[18] ALEXANDER C, PARSAEE A, VASEFI M. Polyherbal and multimodal treatments: Kaempferol- and quercetin-rich herbs alleviate symptoms of Alzheimer's disease[J]. Biology, 2023, 12(11): 1453-1484.

[19] KALU A, RAY S K. Epigallocatechin-3-gallate, quercetin, and kaempferol for treatment of Parkinson's disease through

prevention of gut dysbiosis and attenuation of multiple molecular mechanisms of pathogenesis[J]. Brain Sciences, 2025,15(2):144-176.

[20] LÓPEZ-SÁNCHEZ C,LAGOA R,POEJO J,et al. An update of kaempferol protection against brain damage induced by ischemia-reperfusion and by 3-nitropropionic acid[J]. Molecules,2024,29(4):776-798.

[21] YUAN P,CHEN W,WANG X,et al. RAGE:A potential target for Epimedium's anti-neuroinflammation role in vascular dementia-insights from network pharmacology and molecular simulation[J]. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics,2024,42(20):10856-10875.

[22] XU J, LIU S, XU L, et al. Therapeutic strategies for ischemic stroke: Modulating the adult neural stem cell niche through the Wnt/β-catenin pathway[J]. Journal of Integrative Neuroscience,2024,23(7):131.

[23] JIN Y,FU C,GUO M,et al. Study on the mechanism of Wnt/β-catenin pathway mediated by pterostilbene to reduce cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Biomolecules and Biomedicine,2025,25(9):2035-2049.

[24] YU L,HUANG L,ZHAO Y,et al. Atorvastatin promotes pro/anti-inflammatory phenotypic transformation of microglia via Wnt/β-catenin pathway in hypoxic-ischemic neonatal rats[J]. Molecular Neurobiology,2024,61(6):3559-3577.

[25] HUANG Y,ZHANG Z,XU Y,et al. ARMC10 regulates mitochondrial dynamics and affects mitochondrial function via the Wnt/β-catenin signalling pathway involved in ischaemic stroke[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine,2024,28(12):e18449.

[26] LIU Y,LI X,CAO C,et al. Critical role of Slc22a8 in maintaining blood-brain barrier integrity after experimental cerebral ischemia-reperfusion[J]. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism,2025,45(1):85-101.

(收稿日期:2026-03-02)
(本文编辑:高树明)

Protective effect of kaempferol on rats with acute ischemic stroke by regulating Wnt/β-catenin signaling pathway

LI Xiangnan[1],YANG Songtao[1],LI Lin[1],ZHANG Zhiyong[1],LI Jianmin[1],ZHANG Yunhe[1],LI Rui[2]

(*1. Department of Neurosurgery,Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology,Tangshan 063015,China;2. Department of Neurology,Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan 063015,China*)

Abstract: [Objective] To explore the effects of kaempferol on neurological function, inflammation, cerebral infarction volume and pathological damage of brain tissue in rats with acute ischemic stroke (AIS), and analyze whether the regulatory effect on the wingless MMTV integration site family (Wnt)/β-catenin signaling pathway is its mechanism of action. **[Methods]** The rat model of AIS was established by middle cerebral artery embolization and reperfusion. The 72 successfully modeled AIS rats were randomly divided into model group, kaempferol group (50 mg/kg), Wnt/β-catenin pathway inhibitor group (ICG-001, 5 mg/kg), kaempferol+Wnt/β-catenin pathway inhibitor group (50 mg/kg+5 mg/kg), with 18 rats in each group. Another 18 rats were selected as the sham operation group (performing the same surgical operations without inserting the suture plugs). Each group received corresponding intervention for 14 days. The neurological function impairment of rats was evaluated by the Zea-Longa score; the levels of serum inflammatory factors [tumor necrosis factor-α (TNF-α), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), NOD-like receptor thermal protein domain-associated protein 3 (NLRP3), interleukin-1β (IL-1β)] were determined by enzyme-linked immunosorbent assay; 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride staining was used to determine the percentage of cerebral infarction volume in rats; hematoxylin-eosin staining was used to observe the pathological changes of brain tissue in the ischemic cortical area of rats; the expressions of Wnt1, Wnt3a, β-catenin messenger RNA (mRNA) and protein in the brain tissue of the ischemic cortical area of rats were determined by fluorescence quantitative PCR and Western blotting, respectively. **[Results]** After 14 days administration, compared with sham operation group, the neuronal nuclei in the brain tissue of the ischemic cortical area of rats in model group were deformed and constricted, the arrangement was looser, the cells were polygonal, and

necrotic cells could be seen, the neurological function impairment score, the levels of serum TNF-α, MCP-1, NLRP3, IL-1β, and the percentage of cerebral infarction volume were significantly increased, the Wnt1, Wnt3a, β-catenin mRNA and protein expression levels in the brain tissue of the ischemic cortical area were significantly decreased ($P<0.05$). Compared with model group, the phenomena of neuronal nucleus deformation and condensation, loose arrangement and cell necrosis in the brain tissue of the ischemic cortical area of rats in kaempferol group were significantly improved, the neurological function impairment score, the levels of serum TNF-α, MCP-1, NLRP3, IL-1β, and the percentage of cerebral infarction volume were significantly decreased, the Wnt1, Wnt3a, β-catenin mRNA and protein expression levels in the brain tissue of the ischemic cortical area were significantly increased ($P<0.05$); in the Wnt/β-catenin pathway inhibitor group, the phenomena of neuronal nucleus deformation and condensation, loose arrangement and cell necrosis in the brain tissue of the ischemic cortical area of rats were aggravated, the neurological function impairment score, the levels of serum TNF-α, MCP-1, NLRP3, IL-1β, and the percentage of cerebral infarction volume were significantly increased, the Wnt1, Wnt3a, β-catenin mRNA and protein expression levels in the brain tissue of the ischemic cortical area were significantly decreased ($P<0.05$). The pathological damage of brain tissue in the ischemic cortical area and the above quantitative indicators of rats in the kaempferol+Wnt/β-catenin pathway inhibitor group were worse than those in the kaempferol group and better than those in the Wnt/β-catenin pathway inhibitor group ($P<0.05$). **[Conclusion]** The activation effect on the Wnt/β-catenin signaling pathway may be the mechanism by which kaempferol improves neurological function, inflammation, cerebral infarction volume and pathological damage of brain tissue in AIS rats.

Keywords: kaempferol; acute ischemic stroke; neurological function; inflammation; wingless MMTV integration site family; β-catenin

·消 息·

《针灸和草药(英文)》2026年影响因子升至7.3

据科睿唯安2026年6月17日发布的2025年最新《期刊引证报告》,《针灸和草药(英文)》(AHM)获得期刊影响因子(JIF)为7.3,在补充替代医学领域48本SCIE/ESCI期刊中排名第7位,位列Q1区。

AHM办刊宗旨以循证医学研究为特色,刊载针灸和草药创新研究成果,促进学术交流,服务中医药现代化发展。创刊至今,相继被Scopus、DOAJ、CAS、ESCI、CSCD数据库及中国科技核心期刊(统计源期刊)收录。

期刊每一步成长,都凝聚着各位专家的鼎力相助与无私付出。主编张伯礼院士携编辑部全体成员,向海内外编委、青年编委、审稿专家、广大作者与读者,以及所有持续关心、扶持AHM发展的各界同仁致以诚挚谢意。未来AHM将步履不停,全力以赴打造具有突出学术引领作用与广泛国际影响力的世界一流传统医药学术期刊。