菊花水提物改善大鼠缺血性脑卒中后骨骼肌萎缩的作用及机制Δ

杨若聪[1,2*]，祁　琥[1,2]，高元琳[1,2]，张泽洋[1,2]，陈小睿[1,2]，刘　蓉[1,2]，曾　南[1,2#]（1.成都中医药大学药学院，成都　611137；2.成都中医药大学西南特色中药资源国家重点实验室，成都　611137）

中图分类号　R965；R285　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）05-0535-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.05.05

摘　要　目的　研究菊花水提物对大鼠缺血性脑卒中后骨骼肌萎缩的改善作用及机制。**方法**　将SD大鼠随机分为假手术组、模型组、三磷酸腺苷组（10 mg/kg）和菊花水提物高、低剂量组（1.08、0.54 g/kg）。除假手术组外，其余各组大鼠均采用大脑中动脉栓塞法复制缺血性脑卒中模型。术后第1天，各组大鼠灌胃相应药物/生理盐水，每日1次，连续7 d。术后第7天，测定大鼠体重并进行运动功能（包括Longa评分、运动距离和握力）评价；检测大鼠骨骼肌电生理信号；观察大鼠比目鱼肌病理形态；检测大鼠血清和比目鱼肌中肿瘤坏死因子α（TNF-α）水平；检测大鼠比目鱼肌中TNF-α/c-Jun氨基末端激酶（JNK）/丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路相关蛋白表达水平。**结果**　与假手术组比较，模型组大鼠体重、握力、运动距离均显著减小/缩短（$P<0.01$）；骨骼肌电生理峰间值显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$）；Longa评分、血清和比目鱼肌中TNF-α水平以及比目鱼肌中TNF-α、磷酸化JNK、磷酸化MAPK、肌肉环指蛋白1、肌萎缩蛋白Fbox-1的表达水平均显著升高（$P<0.01$）；比目鱼肌的骨骼肌细胞明显萎缩，横截面积显著减小（$P<0.01$）。与模型组比较，菊花水提物各剂量组上述指标水平均显著逆转（$P<0.05$或$P<0.01$），比目鱼肌的骨骼肌细胞明显增大。**结论**　菊花水提物可改善大鼠缺血性脑卒中后的骨骼肌萎缩，其作用机制可能与抑制TNF-α/JNK/MAPK信号通路的激活有关。

关键词　菊花；水提物；缺血性脑卒中；骨骼肌萎缩；TNF-α/JNK/MAPK信号通路

Improvement effects and mechanism of water extract from *Chrysanthemum morifolium* on muscle atrophy in rats after ischemic stroke

YANG Ruocong[1,2], QI Hu[1,2], GAO Yuanlin[1,2], ZHANG Zeyang[1,2], CHEN Xiaorui[1,2], LIU Rong[1,2], ZENG Nan[1,2]（1. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 2. State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To study the improvement effects and potential mechanisms of water extract from *Chrysanthemum morifolium* on skeletal muscle atrophy in rats after ischemic stroke. **METHODS** Sprague-Dawley rats were randomly divided into sham operation group, model group, ATP group (10 mg/kg), *C. morifolium* water extract high-dose and low-dose groups (1.08, 0.54 g/kg). Except for sham operation group, ischemic stroke models were induced in rats from the other groups using middle cerebral artery occlusion. Starting from the first day after surgery, rats in each group were given corresponding drug/normal saline intragastrically, once a day, for consecutive 7 days. On the 7th day post-surgery, the rats' body weights were measured, and their motor functions were evaluated, including Longa scores, exercise distance, grip strength; the electrophysiological signals of the skeletal muscles in rats were measured; the pathological morphology of the soleus muscle in rats was observed; the levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α) in serum and soleus muscle were measured; the expressions of proteins related to TNF-α/c-Jun N-terminal kinase (JNK)/mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway in the soleus muscle were determined. **RESULTS** Compared with sham operation group, the body weight, grip strength and exercise distance of rats were decreased/shortened significantly ($P<0.01$); additionally, there was a notable reduction in the interpeak value of skeletal muscle electrophysiology ($P<0.05$ or $P<0.01$). Longa score, as well as the levels of TNF-α in serum and soleus muscle, and the expression levels of TNF-α, phosphorylated JNK, phosphorylated MAPK, muscle ring-finger protein-1, and muscle atrophy Fbox-1 protein in the soleus muscle, were all significantly elevated ($P<0.01$). The skeletal muscle cells of the soleus muscle in the model group showed significant atrophy, with a markedly decreased cross-sectional area ($P<0.01$). Compared with the model group, the levels of the aforementioned indicators were significantly reversed in *C. morifolium* water extract groups ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the skeletal muscle cells of the soleus muscle were markedly enlarged. **CONCLUSIONS** *C. morifolium* water extract can improve skeletal muscle atrophy in rats after ischemic stroke, the mechanism of which may be associated with suppressing the activation of the TNF-α/JNK/MAPK signaling pathway.

Δ**基金项目**　国家自然科学基金项目（No.82104732）

＊**第一作者**　讲师。研究方向：中药及中药复方药效。E-mail：yangruocong@163.com

＃**通信作者**　教授，博士生导师。研究方向：中药药效学与毒理学。E-mail：19932015@cdutcm.edu.cn

KEYWORDS *Chrysanthemum morifolium*; water extract; ischemic stroke; muscle atrophy; TNF-α/JNK/MAPK signaling pathway

缺血性脑卒中作为一种严重威胁人类健康的脑血管疾病，具有高发病率和高致死率的特点，此外还可导致患者运动功能障碍，进而引发骨骼肌萎缩等一系列继发性问题[1]。尽管各国或地区机构的现行指南推荐了抗炎、抗氧化、营养支持和神经保护等干预缺血性脑卒中的措施，但仍缺乏疗效确切的药物干预手段。

侯氏黑散首载于《金匮要略·中风历节病脉证并治五》，具有治大风、四肢烦重的功效[2]。菊花作为该经典方剂的君药，在方中用量远超其他药味。本课题组前期研究发现，菊花水提物对缺血性脑卒中模型大鼠继发性的骨骼肌萎缩具有显著改善作用[3]，然而，其具体作用机制尚未得到深入阐释。

研究表明，缺血性脑卒中后骨骼肌萎缩的发生与肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）/c-Jun氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）/丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路的激活密切相关，TNF-α作为炎症过程中的关键细胞因子，参与了炎症反应的发生与扩散；缺血性脑卒中发生后，TNF-α与骨骼肌细胞膜上的TNF-α受体结合[4]，从而激活JNK/MAPK信号通路，进而促进肌肉环指蛋白1（muscle ring-finger protein-1，MuRF-1）和肌萎缩蛋白Fbox-1（Atrogin-1）等骨骼肌萎缩相关分子的表达[5]，最终导致肌肉损伤。基于此，本研究拟基于TNF-α/JNK/MAPK信号通路进一步研究菊花水提物对大鼠缺血性脑卒中后骨骼肌萎缩的改善作用及机制，以期为菊花在临床用于缺血性脑卒中提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有Cubis® Ⅱ型电子天平（德国Sartorius公司）、Varioskan Flash型全波长多功能酶标仪（美国Thermo Fisher Scientific公司）、RM6240XC型多道生理信号采集处理系统（成都仪器厂）、RFSLI ZW/RFLS Ⅲ型激光散斑系统（深圳市瑞沃德生命科技股份有限公司）、Pannoramic SCAN Ⅱ型病理切片扫描仪（山东斯瑞缔医疗科技有限公司）、ChemiDoc型免染型化学发光凝胶成像系统（美国Bio-Rad公司）。

1.2 主要药品与试剂

菊花购自中国北京同仁堂（集团）有限责任公司，经成都中医药大学中药资源与鉴定系周涛副教授鉴定为菊科植物菊*Chrysanthemum morifolium* Ramat.的干燥头状花序。Zoletil 50（批号BN8LXLA）购自法国Virbac公司；三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）购自广州白云山医药集团股份有限公司；TNF-α试剂盒（批号MM-0180R1）购自江苏酶免实业有限公司；胶原酶Ⅱ、兔抗大鼠TNF-α抗体（批号分别为40508ES76、AF8208）均购自上海碧云天生物技术股份有限公司；兔抗大鼠JNK、磷酸化JNK（p-JNK）抗体（批号分别为A4867、AP1337）均购自武汉爱博泰克生物科技有限公司；兔抗大鼠MAPK、磷酸化MAPK（p-MAPK）抗体（批号分别为8690T、4511T）均购自美国CST公司；兔抗大鼠MuRF-1抗体（批号55456-1-AP）购自武汉三鹰生物技术有限公司；兔抗大鼠Atrogin-1、黏着斑蛋白（Vinculin）抗体（批号分别为T58766S、T40106）均购自艾比玛特医药科技（上海）有限公司；辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗（批号BA1055）购自武汉博士德生物工程有限公司；苏木素-伊红（HE）染色试剂盒（批号G1120）购自北京索莱宝科技有限公司。

1.3 实验动物

雄性SD大鼠（SPF级，6～8周龄，体重220～250 g）购自北京斯贝福实验动物科技有限公司，动物生产许可证号为SCXK（北京）2019-0010。所有动物在实验开始前，适应性饲养7 d。饲养环境保持恒定温度（22～25 ℃）和湿度（40%～60%），并实施12 h光照与12 h黑暗交替饲养。本实验中的动物护理与使用严格遵循成都中医药大学实验动物伦理委员会制定的《动物护理与使用指南》，并已获得该委员会的伦理批准，批准编号为2024054。

2 方法

2.1 菊花水提物的制备

将250 g菊花用高速粉碎机粉碎，过10目筛，弃去残渣。参考本课题组前期研究方法提取：按照1∶500（g/mL）的料液比加入纯水，超声处理30 min，然后在60 ℃恒温下冷凝回流提取3次；合并所有提取液，在60 ℃恒温下减压浓缩至250 mL，经冷冻干燥后得到菊花冻干粉25 g（得率为10%，采用高效液相色谱法检测其中绿原酸、木犀草素、异绿原酸含量分别为2.5、1.0、1.5 mg/g）。临用时用蒸馏水溶解，备用。

2.2 动物分组、造模与给药

将45只SD大鼠随机分为假手术组（Sham组）、模型组、ATP组（阳性对照，10 mg/kg，剂量根据临床等效剂量换算）、菊花水提物高剂量组（1.08 g/kg，以生药量计，剂量参考文献[6—7]设置）和菊花水提物低剂量组（0.54 g/kg，以生药量计，剂量参考文献[6—7]设置），每组9只。采用大脑中动脉栓塞法复制缺血性脑卒中模型，造模过程如下[8]：对大鼠注射Zoletil 50（1 mL/kg）进行麻醉，然后将其仰卧固定于手术板上，在其颈部正中线，从喉结至胸骨处切开2.5～4 cm的皮肤切口；通过其左侧颈总动脉小心插入带有圆形尖端的尼龙线（直径0.26 mm），沿颈内动脉推进约18～20 mm，以阻塞大脑中动脉，诱导局灶性脑缺血；缝合创口后，在缝合处涂抹碘伏消毒，并注射庆大霉素和青霉素以防止感染。Sham组大鼠仅暴露血管但不插入尼龙线。术后第1天，各组大鼠灌胃

相应药物/生理盐水，每日1次，连续7 d。在整个过程中，使用激光散斑系统对大鼠梗死侧的脑灌注情况进行监测，若造模大鼠出现明显缺血现象且肢体状态稳定，则表明造模成功。

2.3 大鼠体重和运动功能评价

术后第7天，测定大鼠体重，并采用Longa评分法评估大鼠的神经功能损伤：0分，无神经功能缺损；1分，不能完全伸展对侧前肢；2分，行走时向对侧转圈；3分，行走时向对侧倾倒；4分，无法自主行走，意识丧失[8]。随后，使用小动物跑步机（刺激电流强度为1.50 mA、跑道速度为10 m/min）评估5 min内大鼠运动距离。待大鼠休息30 min后，采用握力仪检测其四肢握力（测试时，操作者以恒定速度将大鼠向后拉，使其抓紧握力仪的拉环，确保动物体位与仪器平行）。各组取5只大鼠参加检测，每只大鼠检测3次，取平均值。

2.4 大鼠骨骼肌电生理检测

术后第1、3、5、7天，将大鼠水平固定，使其后肢悬空，使用针状电极刺入患侧后肢骨骼肌组织内，施加刺激电流，获得响应电信号振幅，测量波峰－波谷差值（即峰间值），以评估骨骼肌组织对电刺激的反应。各组取3只大鼠参加检测，每只大鼠检测3次，取平均值。

2.5 大鼠比目鱼肌病理形态学观察

末次行为学检测后，麻醉大鼠，剥离其皮肤和肌肉组织，暴露并分离比目鱼肌。取各组大鼠比目鱼肌适量，固定于4%多聚甲醛溶液中72 h，脱水后包埋在石蜡中，切成3 μm薄片，脱蜡后按HE试剂盒说明书染色。封片后，于显微镜下观察并拍照，采用病理切片扫描仪分析骨骼肌细胞横截面积。

2.6 大鼠血清和比目鱼肌中TNF-α水平的检测

对大鼠剥离比目鱼肌后，再对其腹主动脉取血，待全血室温静置30 min后，以3 500 r/min离心15 min，收集血清，置于－80 ℃保存备用。取大鼠比目鱼肌50 mg，加入200 μL组织匀浆缓冲液，匀浆后以2 500 r/min离心20 min，收集上清液。按照试剂盒说明书方法测定大鼠血清和比目鱼肌中TNF-α水平。各组分别取4只大鼠的血清和比目鱼肌进行检测。

2.7 大鼠比目鱼肌中TNF-α/JNK/MAPK信号通路相关蛋白表达水平的检测

各组分别取4只大鼠的比目鱼肌50 mg，加入RIPA裂解液提取蛋白，采用BCA试剂盒测定蛋白浓度。蛋白样品经10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳后，转至PVDF膜，加入5%牛血清白蛋白，室温封闭2 h；加入TNF-α（稀释度为1∶1 000）、JNK（稀释度为1∶2 000）、p-JNK（稀释度为1∶2 000）、MAPK（稀释度为1∶1 000）、p-MAPK（稀释度为1∶1 000）、MuRF-1（稀释度为1∶5 000）、Atrogin-1（稀释度为1∶2 000）、Vinculin（稀释度为1∶3 000）一抗，4 ℃孵育过夜；以TBST洗膜5次，每次30 min，加入二抗（1∶5 000）室温孵育1.5 h；以TBST洗膜后，使用ECL试剂盒显影，再使用Image Lab 3.0软件分析各条带灰度值，以目的蛋白与内参蛋白Vinculin的灰度值比值表示目的蛋白的表达水平，然后以Sham组为标准进行归一化处理。

2.8 统计学分析

使用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的数据以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD-t或Tamhane's $T2$检验。检验水准$\alpha=0.05$。

3 结果

3.1 菊花水提物对大鼠体重及运动功能的影响

与Sham组比较，模型组大鼠体重、握力、运动距离均显著减小/缩短（$P<0.01$），Longa评分显著升高（$P<0.01$）。与模型组比较，ATP组和菊花水提物各剂量组大鼠体重、握力、运动距离均显著增大/增长（$P<0.05$或$P<0.01$），Longa评分显著降低（$P<0.01$）。结果见表1。

表1 各组大鼠体重及运动功能比较（$\bar{x}\pm s$，$n=5$）

组别	体重/g	Longa评分/分	握力/g	运动距离/m
Sham组	251.00±7.40	0	1 426.67±162.39	49.30±0.00
模型组	144.60±10.53[a]	4.00±0.00[a]	638.60±115.03[a]	14.44±2.46[a]
ATP组	199.20±29.29[b]	1.40±0.55[b]	886.40±167.98[c]	46.06±5.11[c]
菊花水提物高剂量组	190.80±24.01[b]	1.50±0.58[b]	1 014.80±187.73[b]	45.64±2.84[b]
菊花水提物低剂量组	205.00±23.34[b]	1.50±0.58[b]	1 091.60±181.15[b]	41.20±3.60[b]

a：与Sham组比较，$P<0.01$；b：与模型组比较，$P<0.01$；c：与模型组比较，$P<0.05$。

3.2 菊花水提物对大鼠骨骼肌电生理的影响

与Sham组比较，模型组大鼠第1、3、5、7天的骨骼肌电生理峰间值均显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$）。与模型组比较，ATP组（第1天除外）和菊花水提物各剂量组大鼠第1、3、5、7天的骨骼肌电生理峰间值均显著升高（$P<0.01$）。结果见表2。

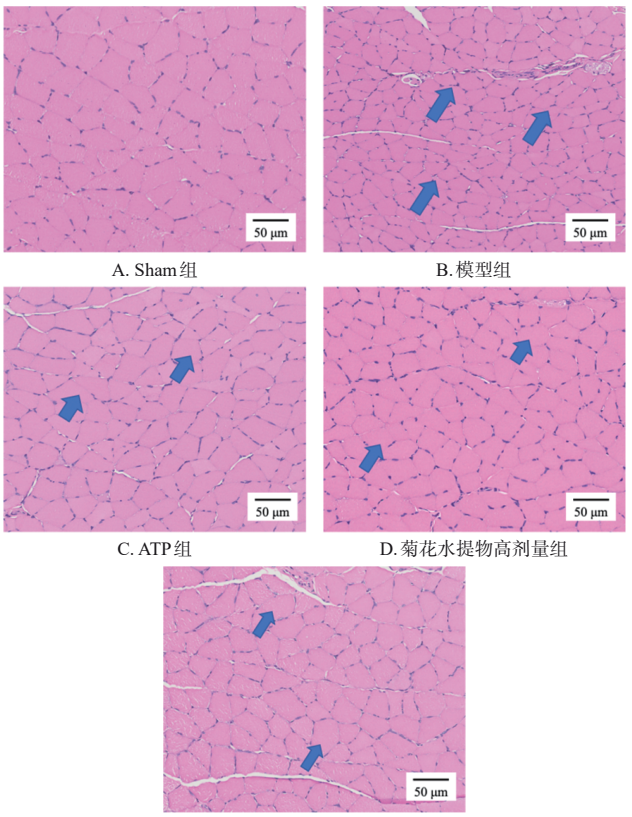
表2 各组大鼠骨骼肌电生理峰间值比较（$\bar{x}\pm s$，$n=3$，mV）

组别	第1天	第3天	第5天	第7天
Sham组	11.84±0.91	11.72±0.51	11.14±0.61	12.00±1.40
模型组	6.29±1.03[a]	4.96±1.34[a]	5.90±0.57[b]	5.61±1.32[a]
ATP组	6.00±1.58	7.89±0.69[c]	9.39±0.21[c]	10.32±1.70[c]
菊花水提物高剂量组	7.39±0.86[c]	8.83±0.65[c]	8.12±0.23[c]	10.85±1.33[c]
菊花水提物低剂量组	9.22±0.15[c]	8.47±0.64[c]	9.75±1.50[c]	11.21±1.23[c]

a：与Sham组比较，$P<0.01$；b：与Sham组比较，$P<0.05$；c：与模型组比较，$P<0.01$。

3.3 菊花水提物对大鼠比目鱼肌病理形态学的影响

与Sham组[骨骼肌细胞横截面积为（2 361.71±158.35）μm^2]比较，模型组大鼠比目鱼肌的骨骼肌细胞明显萎缩，横截面积[（1 397.40±66.36）μm^2]显著减小（$P<0.01$）。与模型组比较，ATP组和菊花水提物高、低剂量组大鼠比目鱼肌的骨骼肌细胞明显增大，横截面积[分别为（1 769.83±120.24）、（1 933.24±140.01）、（2 017.26±164.95）μm^2]显著增大（$P<0.01$）。结果见图1。



A. Sham组　B. 模型组

C. ATP组　D. 菊花水提物高剂量组

E. 菊花水提物低剂量组

注：箭头所指为骨骼肌细胞。

图1　各组大鼠比目鱼肌病理学形态显微图（HE染色）

3.4　菊花水提物对大鼠血清和比目鱼肌中TNF-α水平的影响

与Sham组比较，模型组大鼠血清和比目鱼肌中TNF-α水平均显著升高（$P<0.01$）。与模型组比较，ATP组和菊花水提物各剂量组大鼠血清和比目鱼肌中TNF-α水平均显著降低（$P<0.01$）。结果见表3。

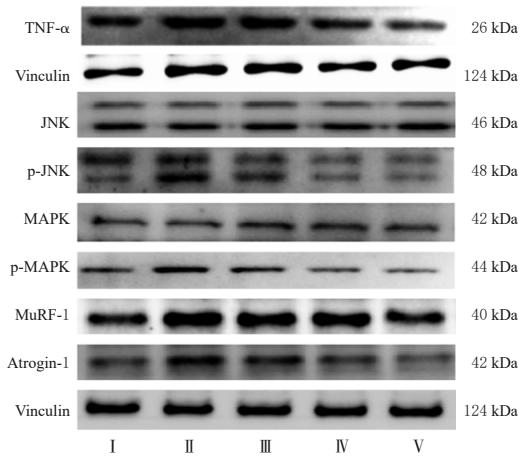
表3　各组大鼠血清和比目鱼肌中TNF-α水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=4$，pg）

组别	血清中	比目鱼肌中
Sham组	165.09±59.68	475.54±151.15
模型组	788.68±120.59[a]	839.40±72.42[a]
ATP组	165.50±83.52[b]	396.93±64.34[b]
菊花水提物高剂量组	143.60±63.43[b]	456.61±141.19[b]
菊花水提物低剂量组	137.96±50.80[b]	418.69±98.66[b]

a：与Sham组比较，$P<0.01$；b：与模型组比较，$P<0.01$。

3.5　菊花水提物对大鼠比目鱼肌中TNF-α/JNK/MAPK信号通路相关蛋白表达水平的影响

与Sham组比较，模型组大鼠比目鱼肌中TNF-α、p-JNK、p-MAPK、MuRF-1、Atrogin-1蛋白表达水平均显著升高（$P<0.01$）。与模型组比较，ATP组大鼠比目鱼肌中p-JNK、MuRF-1、Atrogin-1蛋白表达水平均显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$），菊花水提物各剂量组大鼠比目鱼肌中TNF-α、p-JNK、p-MAPK、MuRF-1、Atrogin-1蛋白表达水平均显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$）。结果见图2、表4。



Ⅰ：Sham组；Ⅱ：模型组；Ⅲ：ATP组；Ⅳ：菊花水提物高剂量组；Ⅴ：菊花水提物低剂量组。

图2　各组大鼠比目鱼肌中TNF-α/JNK/MAPK信号通路相关蛋白表达的电泳图

表4　各组大鼠比目鱼肌中TNF-α/JNK/MAPK信号通路相关蛋白表达水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=4$）

组别	TNF-α/Vinculin	JNK/Vinculin	p-JNK/Vinculin	MAPK/Vinculin	p-MAPK/Vinculin	MuRF-1/Vinculin	Atrogin-1/Vinculin
Sham组	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
模型组	1.38±0.06[a]	1.02±0.12	1.45±0.14[a]	0.98±0.07	1.30±0.03[a]	1.98±0.16[a]	2.06±0.66[a]
ATP组	1.32±0.21	1.12±0.09	1.23±0.14[b]	0.99±0.02	0.99±0.05	1.44±0.13[c]	1.33±0.56[b]
菊花水提物高剂量组	0.99±0.16[b]	0.95±0.03	1.01±0.09[c]	1.03±0.04	0.74±0.17[c]	1.27±0.23[c]	1.26±0.48[c]
菊花水提物低剂量组	0.93±0.17[b]	1.13±0.14	0.99±0.21[c]	1.01±0.11	0.71±0.20[c]	1.13±0.23[c]	1.14±0.35[c]

a：与Sham组比较，$P<0.01$；b：与模型组比较，$P<0.05$；c：与模型组比较，$P<0.01$。

4　讨论

菊花在传统中医药中被广泛应用，具有清热明目、疏散风热等功效，常作为解表药使用。《神农本草经》将菊花列为上品，记载菊花有“轻身耐老延年”的功效[9]，提示菊花对运动系统可能具有积极影响。现代药理学研究表明，菊花水提物具有抗炎、抗氧化和神经保护等多种生物活性，且对脑卒中及其继发症具有潜在作用[10−11]。本研究结果显示，经菊花水提物干预后，大鼠握力和运动距离均增大/增长，Longa评分降低，提示菊花水提物对缺血性脑卒中后大鼠的运动功能具有改善作用。

脑卒中后，中枢神经系统受损引起血脑屏障破坏，从而诱发系统性炎症并导致骨骼肌损伤[12]。TNF-α在脑卒中患者及动物模型中均显著升高，其可通过循环系统促进外周炎症，从而加速骨骼肌萎缩[13−14]。临床上，营养支持[15]与抗炎治疗[16−17]已被证实可改善脑卒中患者的肌力和日常活动能力，这也间接说明炎症在骨骼肌萎缩过程中具有重要影响。本研究结果显示，经菊花水提物干预后，大鼠血清和比目鱼肌中TNF-α水平均降低；进一步实验证实，比目鱼肌中TNF-α蛋白表达水平也降低，这提示菊花水提物可能通过阻断TNF-α表达，发挥改善缺血性脑卒中后骨骼肌萎缩的作用。

JNK/MAPK信号通路是TNF-α诱发骨骼肌萎缩的关键环节[4]。JNK、MAPK的磷酸化会激活泛素-蛋白酶

体途径，使MuRF-1和Atrogin-1蛋白表达上调，加速肌肉蛋白降解，从而导致骨骼肌萎缩[5]。本研究结果显示，经菊花水提物干预后，大鼠比目鱼肌中p-JNK、p-MAPK、MuRF-1、Atrogin-1蛋白表达水平均降低，这提示菊花水提物可能通过抑制TNF-α/JNK/MAPK信号通路活性，发挥改善缺血性脑卒中后骨骼肌萎缩的作用。

本研究参考侯氏黑散方及临床报道中菊花生药的常规用量，分别设置了高、低两个剂量，其中高剂量约为临床用量的4倍，低剂量约为临床用量的2倍。在该剂量范围内，菊花水提物对缺血性脑卒中后骨骼肌萎缩虽呈现一定的改善作用，但并未观察到明确的剂量-效应关系，推测其原因可能与既定的剂量跨度有限有关，有待后续实验进一步研究。

综上所述，菊花水提物可改善大鼠缺血性脑卒中后的骨骼肌萎缩，其作用机制可能与抑制TNF-α/JNK/MAPK信号通路的激活有关。

参考文献

[1] QI H, TIAN D, LUAN F, et al. Pathophysiological changes of muscle after ischemic stroke: a secondary consequence of stroke injury[J]. Neural Regen Res, 2024, 19(4): 737-746.

[2] 丁元庆，陈哲，唐赛雪.《金匮要略》对中风研究的贡献与影响[J]. 山东中医药大学学报，2020，44(5)：468-472.
DING Y Q, CHEN Z, TANG S X. Contribution and influence of *Synopsis of Golden Chamber* to the study of apoplexy[J]. J Shandong Univ Tradit Chin Med, 2020, 44(5): 468-472.

[3] 祁琥，田丹，张雄伟，等. 菊花提取物对大鼠缺血性脑卒中后肌肉萎缩的改善作用[J]. 中草药，2024，55(20)：6973-6982.
QI H, TIAN D, ZHANG X W, et al. Improvement effect of *Chrysanthemum morifolium* extract on muscle atrophy after ischemic stroke in rats[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(20): 6973-6982.

[4] GIRVEN M, DUGDALE H F, OWENS D J, et al. L-glutamine improves skeletal muscle cell differentiation and prevents myotube atrophy after cytokine (TNF-α) stress via reduced p38 MAPK signal transduction[J]. J Cell Physiol, 2016, 231(12): 2720-2732.

[5] LI Y P, CHEN Y L, JOHN J, et al. TNF-alpha acts via p38 MAPK to stimulate expression of the ubiquitin ligase atrogin1/MAFbx in skeletal muscle[J]. FASEB J, 2005, 19(3): 362-370.

[6] 杨若聪，曾南，祁琥，等. 菊花提取物用于制备治疗抗缺血性脑卒中后肢体萎缩药物的应用：CN202310991235.0[P]. 2023-09-29.
YANG R C, ZENG N, QI H, et al. Application of *Chrysanthemum* extract for treating muscle atrophy after ischemic stroke: CN202310991235.0[P]. 2023-09-29.

[7] 韩艳秋. 侯氏黑散加减对缺血性脑卒中二级预防临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报，2018，20(3)：14-16.
HAN Y Q. Clinical observation of modified Houshiheisan on prevention of ischemic stroke[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2018, 20(3): 14-16.

[8] 李琬，刘炳周，鞠建明，等. 中风瘀热方对缺血性脑卒中模型大鼠的干预作用及机制[J]. 中国药房，2023，34(13)：1601-1605.
LI W, LIU B Z, JU J M, et al. Intervention effect and mechanism of Zhongfeng yure decoction on ischemic stroke model rats[J]. China Pharm, 2023, 34(13): 1601-1605.

[9] 王德群.《神农本草经》导读[M]. 北京：中国中医药出版社，2017：153-154.
WANG D Q. Introduction to *Shennong Bencao Jing*[M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 2017: 153-154.

[10] 蒋友宁，王志轩，曹倩倩，等. 药用菊花多糖研究进展[J]. 中药材，2024，47(2)：513-518.
JIANG Y N, WANG Z X, CAO Q Q, et al. Research progress on medicinal *Chrysanthemum* polysaccharides[J]. J Chin Med Mater, 2024, 47(2): 513-518.

[11] 周衡朴，任敏霞，管家齐，等. 菊花化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中草药，2019，50(19)：4785-4795.
ZHOU H P, REN M X, GUAN J Q, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Chrysanthemum morifolium* and predictive analysis on quality markers[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(19): 4785-4795.

[12] CASTELLANOS-MOLINA A, BRETHEAU F, BOISVERT A, et al. Constitutive DAMPs in CNS injury: from preclinical insights to clinical perspectives[J]. Brain Behav Immun, 2024, 122: 583-595.

[13] PAWLUK H, KOŁODZIEJSKA R, GRZEŚK G, et al. Selected mediators of inflammation in patients with acute ischemic stroke[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10614.

[14] QI H, GAO Y L, ZHANG Z Y, et al. Houshiheisan attenuates sarcopenia in middle cerebral artery occlusion (MCAO) rats[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 337(Pt 3): 118917.

[15] WANG R, CAO L, HE Y Y, et al. Nutrition-associated markers and outcomes among patients receiving enteral nutrition after ischemic stroke: a retrospective cohort study[J]. BMC Neurol, 2024, 24(1): 303.

[16] WANG C J, GU H Q, DONG Q, et al. Rationale and design of treatment of acute ischaemic stroke with edaravone dexborneol Ⅱ (TASTE-2): a multicentre randomised controlled trial[J]. Stroke Vasc Neurol, 2024, 9(6): 730-737.

[17] 李龙，王彬，曲政，等. 依达拉奉右莰醇与复方脑肽节苷脂治疗急性缺血性脑卒中的疗效、安全性和经济性[J]. 中国药房，2023，34(8)：978-982.
LI L, WANG B, QU Z, et al. Efficacy, safety and cost-effectiveness of edaravone dexborneol and compound porcine cerebroside ganglioside in the treatment of acute ischemic stroke[J]. China Pharm, 2023, 34(8): 978-982.

（收稿日期：2024-10-30　修回日期：2025-02-19）
（编辑：唐晓莲）