DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.22.005
文章编号：1005-8982（2026）22-0032-08

实验研究·论著

红景天苷调控RhoA/ROCK信号通路对急性脑出血大鼠神经功能的保护机制研究*

韩朝宇[1,2]，孙关[1]，周海[2]，王国俊[2]，杨盛开[2]，徐燕[2]
（1.徐州医科大学盐城临床学院，江苏 盐城 224000；2.滨海县人民医院神经外科，江苏 盐城 224500）

摘要：目的 探讨红景天苷调控Ras同源基因家族成员A（RhoA）/Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶（ROC）K信号通路对急性脑出血大鼠神经功能的保护机制。**方法** 采用改良二次注血法复制SD大鼠脑出血模型，随机分为模型组（B组）、红景天苷组（C组）、RhoA抑制剂组（D组）、RhoA激动剂组（E组）和红景天苷+RhoA激动剂组（F组），另设20只大鼠为假手术组（A组）。通过改良神经功能缺损程度评分（mNSS）评估神经功能，检测脑组织含水量，测量血肿体积；采用Western blotting检测RhoA、ROCK、丝状肌动蛋白（F-actin）、丝切蛋白（cofilin）、磷酸化丝切蛋白（p-cofilin）及突触相关蛋白表达。**结果** 干预药物的剂量筛选结果：100 mg/kg为红景天苷最优剂量，1.0 mg/kg为RhoA抑制剂Y27632最优剂量，30 μg/kg为RhoA激动剂U-46619最优剂量。B组大鼠mNSS评分、脑组织含水量、脑血肿体积百分比均高于A组（$P<0.05$）；C组及D组大鼠mNSS评分、脑组织含水量、脑血肿体积百分比均低于B组（$P<0.05$）；E组大鼠mNSS评分、脑组织含水量、脑血肿体积百分比均高于B组（$P<0.05$）；F组大鼠mNSS评分、脑组织含水量、脑血肿体积百分比均高于C组（$P<0.05$），但低于E组（$P<0.05$）。B组RhoA和ROCK蛋白相对表达量均高于A组（$P<0.05$）；C组及D组RhoA和ROCK蛋白相对表达量均低于B组（$P<0.05$），E组RhoA和ROCK蛋白相对表达量均高于B组（$P<0.05$）；F组RhoA和ROCK蛋白相对表达量均高于C组（$P<0.05$），但低于E组（$P<0.05$）。B组F-actin和p-cofilin蛋白相对表达量均低于A组（$P<0.05$）；C组及D组F-actin和p-cofilin蛋白相对表达量均高于B组（$P<0.05$），E组F-actin和p-cofilin蛋白相对表达量均低于B组（$P<0.05$）；F组F-actin和p-cofilin蛋白相对表达量均低于C组（$P<0.05$），但高于E组（$P<0.05$）。B组NGF、NT3、PSD-95、SYP蛋白相对表达量低于A组（$P<0.05$）；C组及D组NGF、NT3、PSD-95、SYP蛋白相对表达量均高于B组（$P<0.05$）；E组NGF、NT3、PSD-95、SYP蛋白相对表达量低于B组（$P<0.05$）；F组NGF、NT3、PSD-95、SYP蛋白相对表达量低于C组（$P<0.05$），但高于E组（$P<0.05$）。**结论** 红景天苷能有效改善脑出血后的神经功能缺损，其作用机制可能与抑制RhoA/ROCK信号通路，并促进突触相关蛋白表达有关。

关键词： 急性脑出血；红景天苷；RhoA/ROCK通路；神经功能；保护
中图分类号： R285.5;R743.34　　**文献标识码：** A

Protective mechanism of salidroside-mediated regulation of the RhoA/ROCK signaling pathway on neurological function in rats with acute intracerebral hemorrhage*

Han Chao-yu[1,2], Sun Guan[1], Zhou Hai[2], Wang Guo-jun[2], Yang Sheng-kai[2], Xu Yan[2]
(1. Yancheng Clinical College of Xuzhou Medical University, Yancheng, Jiangsu 224000, China; 2. Department of Neurosurgery, Binhai County People's Hospital, Yancheng, Jiangsu 224500, China)

收稿日期：2026-05-09
* 基金项目：江苏省卫生健康委员会重点项目（K2023044）
[通信作者] 孙关，E-mail：710020210058@xzhmu.edu.cn

Abstract: Objective To investigate the mechanism by which salidroside regulates the Ras homolog family member A (RhoA)/Rho-associated coiled-coil kinase (ROCK) signaling pathway to protect neurological function in rats with acute intracerebral hemorrhage. **Methods** A rat model of intracerebral hemorrhage was established in Sprague-Dawley rats using a modified double-injection method. The rats were randomly divided into a model group (group B), salidroside group (group C), RhoA inhibitor group (group D), RhoA agonist group (group E), and salidroside plus RhoA agonist group (group F). Another 20 rats served as the sham-operation group (group A). Neurological function was assessed using the modified neurological severity score (mNSS), brain water content and hematoma volume were measured, and Western blotting was used to detect RhoA, ROCK, filamentous actin (F-actin), cofilin, phosphorylated cofilin (p-cofilin), and synapse-associated proteins. Results Dose screening identified 100 mg/kg as the optimal dose of salidroside, 1.0 mg/kg as the optimal dose of the RhoA inhibitor Y-27632, and 30 micrograms/kg as the optimal dose of the RhoA agonist U-46619. The mNSS score, brain water content, and percentage hematoma volume were higher in group B than in group A; lower in groups C and D than in group B; higher in group E than in group B; and higher in group F than in group C but lower than in group E ($P < 0.05$). Relative RhoA and ROCK protein expression was higher in group B than in group A; lower in groups C and D than in group B; higher in group E than in group B; and higher in group F than in group C but lower than in group E ($P < 0.05$). Relative F-actin and p-cofilin protein expression was lower in group B than in group A; higher in groups C and D than in group B; lower in group E than in group B; and lower in group F than in group C but higher than in group E ($P < 0.05$). Relative nerve growth factor, neurotrophin-3, postsynaptic density protein 95, and synaptophysin expression was lower in group B than in group A; higher in groups C and D than in group B; lower in group E than in group B; and lower in group F than in group C but higher than in group E ($P < 0.05$). **Conclusion** Salidroside improves neurological deficits after intracerebral hemorrhage, possibly by inhibiting the RhoA/ROCK signaling pathway and promoting synapse-associated protein expression.

Keywords: acute intracerebral hemorrhage; salidroside; RhoA/ROCK pathway; neurological function; neuroprotection

脑出血作为高致死率、高致残率的脑血管疾病，其治疗的关键在于促进血肿周围神经组织修复与功能恢复[1]。当前，神经保护策略旨在减轻继发性损伤、抑制炎症反应并促进神经修复，从而改善患者预后[2]。红景天苷是传统药用植物红景天的主要活性成分，具有良好的血脑屏障穿透能力和较高的安全性[3-4]。研究表明，红景天苷在阿尔茨海默病、帕金森病及惊厥模型中，通过调节磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B（phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt）、核因子 κB（nuclear factor kappa-B, NF-κB）等多条信号通路，发挥神经保护作用[5-7]。然而，其在脑出血后神经修复中的具体分子机制尚不明确。Ras 同源基因家族成员 A（Ras homolog gene family member A, RhoA）/Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶（Rho-associated coiled-coil containing protein kinase, ROCK）信号通路是调控神经元形态、突触可塑性及轴突再生的核心枢纽[8]。发生脑损伤后，该通路过度激活可导致生长锥塌陷、树突棘丢失，进而阻碍神经再生及功能重建[9]。因此，靶向抑制 RhoA/ROCK 通路已成为促进中枢神经修复的重要策略[10]。基于此，本研究旨在探讨红景天苷是否通过调控 RhoA/ROCK 信号通路，促进神经营养因子及突触相关蛋白表达，从而发挥神经保护作用，以期为临床治疗提供新的实验依据。

1　材料与方法

1.1　预实验设计与剂量筛选

取 73 只 SD 大鼠，采用改良二次注血法复制大鼠脑出血模型[11-12]。具体操作如下：立体定位下将 50 μL 自体尾血分 2 次注入尾状核，25 μL/次，间隔 5 min，二次退针模型复制成功后 24 h 内共死亡 3 只（麻醉意外 1 只，注血后严重神经功能缺损 2 只），将剩余模型复制成功的 70 只大鼠随机分为 7 组，即假手术组、溶媒对照组，以及红景天苷 50、100、150、200、250 mg/kg 组，每组 10 只。二次退针模型复制成功后，将大鼠随机分为 5 组，每组 10 只。综合荟萃分析结果显示，红景天苷在啮齿类动物实验中表现出宽泛的安全剂量范围[13]。在神经系统疾病模型中，常用有效剂量为 25 ~ 100 mg/kg，

长期给药未见明显毒副作用报道。为探索其在脑出血模型中的最佳效应，并确保实验安全性，本研究以 50 mg/kg 为起始剂量，并以文献中偶见使用的较高剂量 250 mg/kg 作为上限进行梯度筛选。红景天苷用 0.5% 羧甲基纤维素钠配制成所需浓度的混悬液，于模型复制成功后 6 h 开始灌胃给药，剂量分别为 50、100、150、200、250 mg/kg，给药体积为 10 mL/kg，1 次/d，连续 7 d。溶媒对照组给予等体积 0.5% CMC-Na 溶液，假手术组仅开颅不注血。给药期间因感染或状态恶化剔除 4 只。末次给药后检测改良神经功能缺损评分（modified neurological severity score, mNSS）、脑组织含水量，以筛选最优有效剂量。最终各组实际完成例数：假手术组 10 只，溶媒对照组 9 只，红景天苷 50 mg/kg 组 9 只，100 mg/kg 组 10 只，150 mg/kg 组 9 只，200 mg/kg 组 10 只，250 mg/kg 组 9 只。溶媒对照组各指标与假手术组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），提示溶剂无效应。

RhoA 抑制剂 Y27632 溶于生理盐水，RhoA 激动剂 U-46619 用无水乙醇配制成储备液后用生理盐水稀释至工作液（最终乙醇浓度<0.1%），另取 60 只 SD 大鼠进行剂量筛选实验，模型复制成功后随机分为 6 组（每组 10 只），分别腹腔注射 0.5、1.0、2.0 mg/kg Y27632 和 10、30、50 μg/kg U-46619，1 次/d，给药体积为 5 mL/kg，连续 7 d。另取 10 只 SD 大鼠设置溶媒对照组，溶媒对照组腹腔注射等体积生理盐水（含相应浓度乙醇<0.1%）。末次给药后检测 mNSS 评分及 RhoA、ROCK 蛋白相对表达量，以确定有效剂量。该部分实验过程中共死亡/剔除 5 只大鼠（2 只因注射后急性呼吸抑制而死亡，3 只因体重下降超过 20%），各组最终实际完成例数为：溶媒对照组 9 只，Y27632 0.5 mg/kg 组 9 只，1.0 mg/kg 组 10 只，2.0 mg/kg 组 9 只，U-46619 10 μg/kg 组 10 只，30 μg/kg 组 9 只，50 μg/kg 组 9 只。

1.2 正式实验、动物及分组

选取 SPF 级成年雄性 SD 大鼠 120 只[实验动物生产许可证号：SCXK（苏）2024-0001，实验动物使用许可证号：SYXK（苏）2024-0002]，体重 180～200 g，饲养于标准实验环境中。动物实验程序均经伦理委员会批准（2026-K-326）。正式实验中，取 100 只 SD 大鼠[实验动物生产许可证号：SCXK（苏）2025-0006，实验动物使用许可证号：SYXK（苏）2025-0005]，采用改良二次注血法于右侧尾状核注入 50 μL 自体静脉血复制脑出血模型，Zea-longa 评分为 1～3 分视为模型复制成功[11]。模型复制成功后，按随机数字表法将大鼠分为 5 组（每组 20 只）：模型组（B 组）、红景天苷组（C 组）、RhoA 抑制剂组（D 组）、RhoA 激动剂组（E 组）及红景天苷+RhoA 激动剂联用组（F 组）。同时，另选取 20 只作为对照实验，设为假手术组（A 组），注射等量生理盐水。

1.3 神经功能缺损评分

于末次给药结束后，采用 mNSS 对所有大鼠进行神经功能评估。mNSS 包括运动、感觉、平衡及反射等项目，总分 18 分，分数越高表明神经功能缺损越严重[13]。

1.4 脑组织含水量测定

每组随机选取 6 只大鼠，麻醉处死后立即取出完整脑组织。将样品表面液体用滤纸吸干后称取湿重，随后置于 100 ℃烘箱中烘干至恒重并称取干重[14]。脑组织含水量计算公式为：脑组织含水量（%）=[（湿重-干重）/湿重]×100%。

1.5 脑血肿体积测定

采用磁共振成像与组织学染色进行双重验证。磁共振成像扫描：取 6 只大鼠的完整脑组织，使用 3.0 T MRI 仪（德国西门子公司）进行 T2 加权成像扫描。参数设置：层厚 1 mm，视野 20 mm×20 mm。组织学染色验证：MRI 扫描完成后，将上述脑组织置于 4% 多聚甲醛中固定 48 h，常规脱水、石蜡包埋后行冠状位连续切片，片厚 5 μm，每隔 200 μm 取 1 张切片，进行苏木精-伊红（hematoxylin-eosin staining, HE）染色，中性树胶封片后于光学显微镜下观察并采集血肿区域全貌图像。体积计算：使用 Image J 软件在 MRI 各层面图像和 HE 染色切片上逐层勾画血肿区域并计算体积[15]。依据 MRI 层厚（1 mm）及组织学切片取样间距（200 μm）换算各层体积并积分，得出血肿体积。脑血肿体积百分比计算公式为：脑血肿体积百分比（%）=（血肿体积/全脑体积）×100%。

1.6 Western blotting 检测相关蛋白表达

将-80 ℃保存的血肿周围脑组织称重后，加入

RIPA 裂解液（含蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂），冰上匀浆。4 ℃、12 000 r/min 离心 15 min 后取上清，使用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度。取 40 μg 总蛋白进行 10% 或 12% SDS-PAGE 凝胶电泳分离，随后采用湿转法转移至 PVDF 膜上。用 3% BSA 封闭 1 h，封闭后采用 PBS 清洗后将膜与相应一抗于 4 ℃孵育过夜。所用一抗及稀释比例分别为：RhoA（1∶200，美国 Abcam 公司，ab187027）、ROCK（1∶200，美国 Abcam 公司，ab97592）、丝状肌动蛋白（filamentous actin, F-actin）[1∶500，美国 Abcam 公司，ab205）]、丝切蛋白（Co-filamentous actin, Cofilin）（1∶200，美国 Abcam 公司，ab42824）、磷酸化丝切蛋白（phosphorylated Cofilin, p-Cofilin）（1∶200，美国 Abcam 公司，ab12866）、突触素（Synaptophysin, SYP）（1∶400，上海吉至生化科技有限公司，JZ-SYP02）、突触后致密蛋白-95（postsynaptic density protein-95, PSD-95）（1∶400，法国 Biowest 公司，043M4825）、神经营养因子-3（Neurotrophin-3, NT-3）（1∶400，北京碧云天生物技术有限公司，AG0429）、神经生长因子（nerve growth factor, NGF）（1∶400，北京碧云天生物技术有限公司，AF1411）和 β-actin（1∶800，美国赛默飞公司，MA5-15739）。次日，用 TBST 洗膜 3 次，随后与辣根过氧化物酶标记的羊抗兔 IgG 二抗（1∶1 300，美国 ABI 公司，A32732）室温孵育 1.5 h。使用增强化学发光试剂盒显影，通过化学发光成像系统（美国 Eastman Kodak 公司）采集图像。使用 Image J 软件分析各目标条带的灰度值。蛋白相对表达量为目标蛋白与内参 β-actin 灰度值的比值。

1.7　统计学方法

数据分析采用 SPSS 27.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，比较用方差分析；两两比较用 Bonferroni 校正法。P <0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　干预药物的剂量筛选结果

红景天苷 50、100、150、200、250 mg/kg 组脑出血大鼠 mNSS 评分及脑组织含水量比较，经方差分析，差异均有统计学意义（P <0.05）；与 50 mg/kg 组比较，100、150、200、250 mg/kg 组的 mNSS 评分及脑组织含水量均降低（P <0.05）。据此选定 100 mg/kg 为红景天苷最优剂量。见表 1。

表 1　不同剂量红景天苷干预脑出血大鼠的 mNSS 评分及脑组织含水量比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	mNSS 评分	脑组织含水量/%
50 mg/kg 组	9	7.85 ± 0.62	79.86 ± 0.75
100 mg/kg 组	10	4.82 ± 0.51†	78.15 ± 0.68†
150 mg/kg 组	9	4.75 ± 0.48†	77.98 ± 0.71†
200 mg/kg 组	10	4.68 ± 0.53†	77.82 ± 0.65†
250 mg/kg 组	9	4.72 ± 0.49†	77.91 ± 0.69†
F 值		69.270	15.090
P 值		0.000	0.000

注：†与 50 mg/kg 组比较，P <0.05。

Y27632 0.5、1.0、2.0 mg/kg 组脑出血大鼠 mNSS 评分、RhoA 和 ROCK 蛋白相对表达量比较，经方差分析，差异均有统计学意义（P <0.05）；与 0.5 mg/kg 组比较，1.0、2.0 mg/kg 组的 mNSS 评分、RhoA 和 ROCK 蛋白相对表达量均降低（P <0.05）。据此选定 1.0 mg/kg 为 Y27632 最优剂量。见表 2。

表 2　不同剂量 Y27632 干预脑出血大鼠的 mNSS 评分、RhoA 和 ROCK 蛋白相对表达量比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	mNSS 评分	RhoA 蛋白	ROCK 蛋白
0.5 mg/kg 组	9	7.62 ± 0.58	1.21 ± 0.18	1.25 ± 0.19
1.0 mg/kg 组	10	5.12 ± 0.45†	1.03 ± 0.14†	1.05 ± 0.15†
2.0 mg/kg 组	9	5.08 ± 0.49†	1.01 ± 0.13†	1.02 ± 0.14†
F 值		81.540	4.604	5.997
P 值		0.000	0.019	0.007

注：†与 0.5 mg/kg 组比较，P <0.05。

U-46619 10、30、50 μg/kg 组脑出血大鼠 mNSS 评分、RhoA 和 ROCK 蛋白相对表达量比较，经方差分析，差异均有统计学意义（P <0.05）；与 10 μg/kg 组比较，30、50 μg/kg 组的 mNSS 评分、RhoA 和 ROCK 蛋白相对表达量均升高。选定 30 μg/kg 为 U-46619 最优剂量。见表 3。

2.2　各组大鼠 mNSS 评分、脑组织含水量、脑血肿情况比较

各组大鼠 mNSS 评分、脑组织含水量、脑血肿体积百分比比较，经方差分析，差异有统计学意义（P <0.05）。进一步两两比较结果显示：B 组大

表 3　不同剂量 U-46619 干预脑出血大鼠的 mNSS 评分、RhoA、ROCK 蛋白相对表达量比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	mNSS 评分	RhoA 蛋白	ROCK 蛋白
10 μg/kg 组	10	11.25 ± 0.86	1.52 ± 0.21	1.58 ± 0.23
30 μg/kg 组	9	14.68 ± 1.25†	1.83 ± 0.25†	1.98 ± 0.28†
50 μg/kg 组	9	14.82 ± 1.31†	1.85 ± 0.26†	2.01 ± 0.29†
F 值		30.520	5.896	8.027
P 值		0.000	0.008	0.002

注：†与 10 μg/kg 组比较，P <0.05。

鼠 mNSS 评分、脑组织含水量、脑血肿体积百分比均高于 A 组（P <0.05）；C 组及 D 组大鼠 mNSS 评分、脑组织含水量、脑血肿体积百分比均低于 B 组（P <0.05）；E 组大鼠 mNSS 评分、脑组织含水量、脑血肿体积百分比均高于 B 组（P <0.05）；F 组大鼠 mNSS 评分、脑组织含水量、脑血肿体积百分比均高于 C 组（P <0.05），但低于 E 组（P <0.05）。见表 4。

表 4　各组大鼠 mNSS、脑组织含水量和脑血肿体积百分比比较　（n =20，$\bar{x} \pm s$）

组别	mNSS 评分	脑组织含水量/%	脑血肿体积百分比/%
A 组	0.00 ± 0.00	76.35 ± 0.62	0.00 ± 0.00
B 组	10.18 ± 1.05①	81.10 ± 0.95①	25.45 ± 1.12①
C 组	4.99 ± 0.46①②	78.06 ± 0.73①②	10.42 ± 0.75①②
D 组	5.05 ± 0.52①②	78.39 ± 0.75①②	10.53 ± 0.81①②
E 组	14.78 ± 1.38①②③	84.91 ± 1.03①②③④	31.15 ± 1.42①②③④
F 组	10.10 ± 0.98①②③④	80.98 ± 0.91①③④⑤	25.38 ± 1.01①③④⑤
F 值	356.620	79.480	138.210
P 值	0.000	0.000	0.000

注：①与 A 组比较，P <0.05；②与 B 组比较，P <0.05；③与 C 组比较，P <0.05；④与 D 组比较，P <0.05；⑤与 E 组比较，P <0.05。

2.3　各组大鼠血肿周围组织 RhoA/ROCK 通路蛋白相对表达量比较

各组大鼠 RhoA 和 ROCK 蛋白相对表达量比较，经方差分析，差异有统计学意义（P <0.05）。进一步两两比较结果显示：B 组 RhoA 和 ROCK 蛋白相对表达量均高于 A 组（P <0.05）；C 组及 D 组 RhoA 和 ROCK 蛋白相对表达量均低于 B 组（P <0.05）；E 组 RhoA 和 ROCK 蛋白相对表达量均高于 B 组（P <0.05）；F 组 RhoA 和 ROCK 蛋白相对表达量均高于 C 组（P <0.05），但低于 E 组（P <0.05）。见表 5 和图 1。

各组大鼠 F-actin 和 p-cofilin 蛋白相对表达量比较经方差分析，差异有统计学意义（P <0.05）。进一步两两比较结果显示：B 组 F-actin 和 p-cofilin 蛋白相对表达量均低于 A 组（P <0.05）；C 组及 D 组 F-actin 和 p-cofilin 蛋白相对表达量均高于 B 组（P <0.05）；E 组 F-actin 和 p-cofilin 蛋白相对表达量均低于 B 组（P <0.05）；F 组 F-actin 和 p-cofilin 蛋白相对表达量均低于 C 组（P <0.05），但高于 E 组（P <0.05）。见表 5 和图 1。

2.4　各组大鼠血肿周围组织促进神经元及突触生长相关蛋白相对表达量比较

各组大鼠 NGF、NT3、PSD-95、SYP 蛋白相对表达量比较，经方差分析，差异有统计学意义（P <0.05）。进一步两两比较结果显示：B 组 NGF、NT3、PSD-95、SYP 蛋白相对表达量低于 A 组（P <0.05）；C 组及 D 组 NGF、NT3、PSD-95、SYP 蛋白相对表达量均高于 B 组（P <0.05）；E 组 NGF、NT3、PSD-95、SYP 蛋白相对表达量低于 B 组（P <0.05）；F 组 NGF、NT3、PSD-95、SYP 蛋白相对表达量低于 C 组（P <0.05），但高于 E 组（P <0.05）。见图 2 和表 6。

表 5　各组大鼠血肿周围组织的 RhoA/ROCK 通路蛋白相对表达量比较　（n =20，$\bar{x} \pm s$）

组别	RhoA 蛋白	ROCK 蛋白	F-actin 蛋白	p-cofilin 蛋白
A 组	0.83 ± 0.08	0.92 ± 0.09	1.01 ± 0.10	1.09 ± 0.09
B 组	1.31 ± 0.20①	1.35 ± 0.22①	0.47 ± 0.03①	0.50 ± 0.06①
C 组	1.02 ± 0.14①②	1.04 ± 0.15①②	0.83 ± 0.08①②	0.95 ± 0.10①②
D 组	1.03 ± 0.13①②	1.03 ± 0.16①②	0.80 ± 0.08①②	0.92 ± 0.09①②
E 组	1.85 ± 0.26①②③④	2.02 ± 0.29①②③④	0.16 ± 0.02①②③④	0.25 ± 0.02①②③④
F 组	1.33 ± 0.21①③④⑤	1.40 ± 0.24①③④⑤	0.49 ± 0.03①③④⑤	0.48 ± 0.05①③④⑤
F 值	32.050	31.440	185.200	145.360
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注：①与 A 组比较，P <0.05；②与 B 组比较，P <0.05；③与 C 组比较，P <0.05；④与 D 组比较，P <0.05；⑤与 E 组比较，P <0.05。

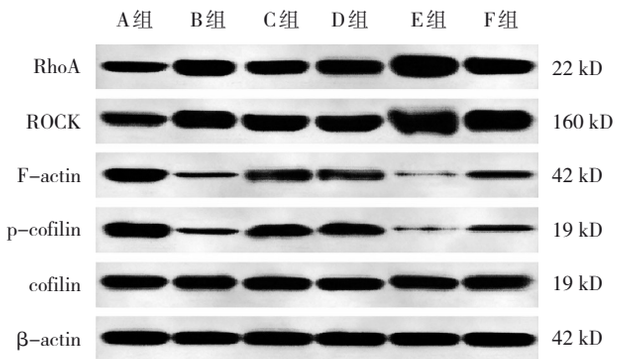

图1　各组大鼠血肿周围组织的RhoA/ROCK通路蛋白的表达

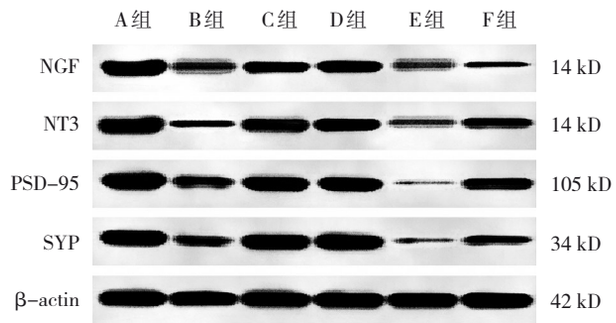

图2　各组大鼠血肿周围组织促进神经元及突触生长相关蛋白的表达

表 6　各组大鼠血肿周围组织促进神经元及突触生长相关蛋白相对表达量比较　（n=20，$\bar{x} \pm s$）

组别	NGF蛋白	NT3蛋白	PSD-95蛋白	SYP蛋白
A组	1.17 ± 0.16	1.15 ± 0.08	1.19 ± 0.10	1.12 ± 0.08
B组	0.40 ± 0.03①	0.38 ± 0.04①	0.50 ± 0.06①	0.47 ± 0.03①
C组	0.81 ± 0.07①②	0.86 ± 0.08①②	0.99 ± 0.09①②	1.00 ± 0.08①②
D组	0.79 ± 0.08①②	0.83 ± 0.07①②	0.94 ± 0.08①②	0.99 ± 0.09①②
E组	0.20 ± 0.02①②③④	0.14 ± 0.01①②③④	0.17 ± 0.01①②③④	0.18 ± 0.01①②③④
F组	0.39 ± 0.03①③④⑤	0.43 ± 0.03①③④⑤	0.51 ± 0.05①③④⑤	0.44 ± 0.05①③④⑤
F值	158.320	330.860	235.200	290.650
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

注：①与A组比较，P<0.05；②与B组比较，P<0.05；③与C组比较，P<0.05；④与D组比较，P<0.05；⑤与E组比较，P<0.05。

3　讨论

本研究通过复制脑出血大鼠模型，证实红景天苷干预能显著改善神经功能缺损、减轻脑水肿和血肿体积，且红景天苷的神经保护效应与其对RhoA/ROCK信号传导途径的抑制作用关系密切。RhoA/ROCK通路是调控神经修复的关键枢纽，作为细胞内广泛存在的重要信号传导通路，在神经发育、突触可塑性及细胞骨架重组中扮演关键角色。其经典配体Rho GTP酶一旦被激活，可通过调节下游效应分子ROCK，进而调控神经元、胶质细胞等分化与成熟；而当该通路功能异常时，则可能引起突触可塑性受损及神经再生障碍[16]。本研究中，脑出血大鼠的血肿周围组织中RhoA、ROCK蛋白表达显著升高，提示该通路处于异常活化状态，这与既往研究结果相符[17]。进一步实验结果表明，抑制该通路能够改善神经功能并减轻脑出血相关症状，而激活该通路则导致症状恶化。在使用红景天苷进行干预后，RhoA/ROCK通路受到抑制，神经功能缺损及出血症状均得到改善；但在此基础上联合使用RhoA激动剂，则红景天苷的改善作用明显减弱，说明其疗效部分依赖于对该通路的抑制。

在分子机制层面，RhoA/ROCK通路可能通过经典的LIMK-cofilin-actin动力学轴调控突触可塑性。从机制上看，ROCK作为该通路的关键激酶，参与调节细胞形态、运动等过程[18]。研究表明，ROCK抑制剂不仅能通过减轻炎症反应保护神经细胞，还可促进突触形成与稳定性，从而有助于神经功能恢复[19]。值得注意的是，RhoA/ROCK通路的活化能够下调多种神经生长与突触相关蛋白（NGF、NT-3、PSD-95、SYP）的表达，导致神经元结构破坏与再生受阻[20-21]。红景天苷的神经保护作用可能不局限于RhoA/ROCK单一通路，而是多靶点、多通路的协同效应。现有研究为红景天苷调节RhoA/ROCK信号通路提供了直接证据。Hao等[22]在糖尿病认知障碍模型中发现，红景天苷能够抑制ROCK/SIRT1/NF-κB通路相关蛋白的表达，从而减轻神经炎症反应、氧化应激及神经元凋亡，并预防认知功能下降，提示调控Rho/ROCK通路是

其发挥神经保护作用的重要机制之一。在脑出血领域，研究发现红景天苷可通过调控 AMPK/Drp1 信号通路减轻线粒体损伤，从而改善急性脑出血大鼠的神经功能，其机制涉及抑制神经元凋亡和减轻脑水肿[23]。此外，王涛等[24]在大鼠蛛网膜下腔出血模型中发现，红景天苷可通过上调 Nrf2/HO-1 表达，减轻脑组织水肿、炎症反应及神经元细胞凋亡。本研究结果显示，红景天苷能显著上调神经修复相关蛋白（NGF、NT-3、PSD-95、SYP）的表达，而该作用可被 RhoA 激动剂逆转。这一发现与上述研究相呼应，进一步印证了红景天苷可能通过抑制 RhoA/ROCK 通路，增强促神经生长蛋白的表达，从而促进脑出血后的神经结构修复与功能恢复。因此，红景天苷的神经保护机制可能涉及对 RhoA/ROCK 通路的直接或间接调控，这为其在脑出血治疗中的应用提供了新的理论依据。

然而，本研究仍存在一定局限性。第一，研究主要集中于蛋白表达水平的变化，未来需在基因层面进行更深入的验证，并利用特异性敲除或过表达模型进一步确认因果关联。此外，关于红景天苷对 RhoA/ROCK 通路上游调控机制的影响尚未明确。目前已知 RhoA 的激活受多种上游信号分子调控，如 G 蛋白耦联受体、整合素、受体酪氨酸激酶及鸟嘌呤核苷酸交换因子等[25]。红景天苷是否通过作用于上述某一类受体或转录因子而间接抑制 RhoA/ROCK 通路，或直接与通路中关键蛋白结合，尚需借助分子对接、表面等离子体共振及基因沉默等技术手段加以阐明。第二，本研究仅设置了 7 d 的干预观察期。虽然该时间窗口能够捕捉脑出血后急性期的关键病理改变，但无法评估红景天苷的长期疗效及其对远期神经再生、突触重塑及功能恢复的影响。脑出血后的神经修复是一个持续数周至数月的动态过程，因此建议未来研究将观察期延长至 28 d 或更长，以系统评估红景天苷对神经功能恢复、突触重塑及远期认知功能的影响。脑出血后神经修复相关指标在 28 d 时间窗内仍呈现动态变化，延长观察期有助于全面捕捉药物的持续效应。第三，本研究仅使用雄性 SD 大鼠，未纳入雌性动物。脑出血的病理进程及药物反应可能存在性别差异，如雌激素的神经保护作用。因此，本研究结论向雌性群体的外推性受限。此外，啮齿类动物与人类在脑解剖结构、血肿吸收机制及免疫反应等方面存在种属差异，红景天苷在人体中的有效性与安全性尚需通过大动物实验及临床试验进一步验证。第四，在临床转化剂量可行性方面，本研究使用的红景天苷有效剂量为 50 ~ 250 mg/kg。根据体表面积换算，人类等效剂量为 8 ~ 40 mg/kg。目前，临床中红景天苷相关制剂的人用剂量通常较低，若按本研究中的有效剂量推算，临床单次口服剂量可能需达到数百毫克，上述剂量范围虽然在既往人体安全剂量范围内，但仍需开展药代动力学及临床试验，以评估其安全性、耐受性及最佳给药方案。

综上所述，本研究表明红景天苷能有效改善脑出血后的神经功能缺损，其作用机制可能与抑制 RhoA/ROCK 信号通路并促进突触相关蛋白表达有关。这为红景天苷作为脑出血后神经修复的潜在治疗策略提供了新的实验依据。

参 考 文 献：

[1] 袁玉娟, 陶静, 王颖, 等. 中性粒细胞百分比/白蛋白比值与急性心肌梗死患者院内全因死亡和心源性休克的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2026, 29(18): 2489-2497.

[2] Chen Zhou Z H, Salvador Álvarez E, Hilario Barrio A, et al. Primary and secondary non-traumatic intra-cerebral haemorrhage: MRI findings[J]. Radiologia (Engl Ed), 2023, 65(2): 149-164.

[3] 王天园, 王彦博, 冯硕, 等. 大株红景天注射液联合常规、西医疗法治疗冠心病合并心力衰竭有效性和安全性的系统评价[J]. 中国全科医学, 2022, 25(2): 236-242.

[4] 王笑妍, 李玫, 沈志纲, 等. 红景天苷药理作用研究进展[J]. 中成药, 2022, 44(12): 3932-3935.

[5] 王春媛, 王智森, 刘敏彦, 等. 红景天预防阿尔茨海默病的效果和机理研究进展[J]. 中国医药科学, 2024, 14(1): 34-37.

[6] Yang S X, Xie Z P, Pei T T, et al. Salidroside attenuates neuronal ferroptosis by activating the Nrf2/HO1 signaling pathway in $A\beta_{1-42}$-induced Alzheimer's disease mice and glutamate-injured HT22 cells[J]. Chin Med, 2022, 17(1): 82.

[7] Zheng J B, Zhang J Z, Han J, et al. The effect of salidroside in promoting endogenous neural regeneration after cerebral ischemia/reperfusion involves notch signaling pathway and neurotrophic factors[J]. BMC Complement Med Ther, 2024, 24(1): 293.

[8] Hanifa M, Singh M, Randhawa P K, et al. A focus on Rho/ROCK signaling pathway: an emerging therapeutic target in depression[J]. Eur J Pharmacol, 2023, 946: 175648.

[9] Karri R, Chong E W. ROCK inhibitors in ophthalmology: a critical review of the existing clinical evidence[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2023, 51(5): 472-483.

[10] Pittar A, Buckley E J, Boyle S T, et al. Enhanced RHO-ROCK signaling is associated with CRELD2 production and fibroblast recruitment in cutaneous squamous cell carcinoma[J]. Cytoskeleton (Hoboken), 2024, 81(12): 864-871.
[11] 张秀峰, 李小菲, 刘明, 等. 杜仲叶总黄酮通过RhoA/ROCK信号通路参与脑出血大鼠神经功能修复[J]. 天津医药, 2023, 51(3): 252-258.
[12] Zhang N, Nao J F, Dong X Y. Neuroprotective mechanisms of salidroside in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies[J]. J Agric Food Chem, 2023, 71(46): 17597-17614.
[13] 朱林, 夏雷, 袁浩, 等. 抑制AMPARs内吞可改善创伤性脑损伤大鼠的运动和认知功能[J]. 重庆医科大学学报, 2024, 49(11): 1377-1384.
[14] 高玉广, 钟洁, 黄德庆, 等. 急性脑出血模型大鼠脑组织中差异表达基因测序的验证及功能分析[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(20): 3182-3189.
[15] 穆克达斯·阿布力提甫, 古丽班努, 亚森江·买买提. 绿茶提取物介导Rho/ROCK通路缓解脑梗死大鼠脑组织损伤的实验研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(5): 846-854.
[16] Alarcon V B, Marikawa Y. Trophectoderm formation: regulation of morphogenesis and gene expressions by RHO, ROCK, cell polarity, and HIPPO signaling[J]. Reproduction, 2022, 164(4): R75-R86.
[17] Pala D, Clark D E. Caught between a ROCK and a hard place: current challenges in structure-based drug design[J]. Drug Discov Today, 2024, 29(9): 104106.
[18] Huang D, Qin J P, Lu N, et al. Neuroprotective effects of nobiletin on cerebral ischemia/reperfusion injury rats by inhibiting Rho/ROCK signaling pathway[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(24): 1385.
[19] Barcelo J, Samain R, Sanz-Moreno V. Preclinical to clinical utility of ROCK inhibitors in cancer[J]. Trends Cancer, 2023, 9(3): 250-263.
[20] Hamao K, Ono T, Matsushita M, et al. ZIP kinase phosphorylated and activated by Rho kinase/ROCK contributes to cytokinesis in mammalian cultured cells[J]. Exp Cell Res, 2020, 386(1): 111707.
[21] Dulak-Lis M, Bujak A, Gala K, et al. A novel JAK/ROCK inhibitor, CPL409116, demonstrates potent efficacy in the mouse model of systemic lupus erythematosus[J]. J Pharmacol Sci, 2021, 145(4): 340-348.
[22] Hao X Z, Yuan J, Dong H X. Salidroside prevents diabetes-induced cognitive impairment via regulating the Rho pathway[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(1): 678-684.
[23] 陈瑞娟, 郑永先, 汤旺, 等. 红景天苷调控AMPK/Drp1信号通路对急性脑出血大鼠的神经功能的保护机制[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(11): 2069-2075.
[24] 王涛, 岳双柱, 李文超, 等. 红景天苷对大鼠蛛网膜下腔出血早期脑损伤保护作用的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(14): 1899-1904.
[25] 张展, 姜德龙, 王庆谚, 等. Ras同源基因家族蛋白A/Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶信号通路调控缺血性卒中的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2024, 21(10): 700-707.

（童颖丹　编辑）

本文引用格式： 韩朝宇, 孙关, 周海, 等. 红景天苷调控RhoA/ROCK信号通路对急性脑出血大鼠神经功能的保护机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(22): 32-39.

Cite this article as: Han C Y, Sun G, Zhou H, et al. Protective mechanism of salidroside-mediated regulation of the RhoA/ROCK signaling pathway on neurological function in rats with acute intracerebral hemorrhage[J]. China Journal of Modern Medicine, 2026, 36(22): 32-39.