·论著·

CCL2 中和性抗体对皮肤/肌肉切口牵拉模型大鼠机械性痛觉过敏及巨噬细胞功能的影响*

吴昊澎　曹明　陆建华

（中国人民解放军南部战区总医院麻醉科，广东 广州 510000）

【摘要】 目的　探究 CCL2 中和性抗体对皮肤/肌肉切口牵拉（SMIR）模型大鼠疼痛行为的影响，并研究其可能的作用机制。**方法**　32 只 SPF 级 SD 大鼠分为假手术组、SMIR 模型组、SMIR+IgG 组和 SMIR+CCL2 中和性抗体组，每组 8 只。通过行为学测试评估各组大鼠的痛觉敏感性；采用 RT-qPCR 或免疫印迹检测背根神经节（DRG）中 M1 和 M2 型巨噬细胞标志物水平；通过糖酵解实验评估巨噬细胞代谢能力。**结果**　与假手术组相比，SMIR 模型组大鼠术后患足的 50%机械撤足阈值（MWT）降低（$P<0.05$），缩足持续时间明显延长（$P<0.05$），而应用 CCL2 中和性抗体能够改善这些行为学异常（$P<0.05$）。各组间热缩足潜伏期比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。与假手术组相比，SMIR 模型组大鼠的炎症相关基因 *CD80*、*iNOS* 和 *IL-12* 水平升高（$P<0.05$），同时，抗炎基因 *CD206*、*Arg1* 和 *IL-10* 水平明显降低（$P<0.05$）；CCL2 中和性抗体干预后，这些基因表达的异常变化均减弱（$P<0.05$）。另外，与假手术组相比，SMIR 模型组巨噬细胞糖酵解代谢活性增强，其细胞外酸化率（ECAR）、ATP 生成、葡萄糖摄取量及乳酸生成量均有明显升高（$P<0.05$）；CCL2 中和性抗体干预后，这些代谢指标降低（$P<0.05$）。**结论**　CCL2 中和性抗体能有效缓解 SMIR 模型大鼠的机械性痛觉过敏，同时降低巨噬细胞糖酵解代谢活性，并调节炎症相关基因的表达。

【关键词】 CCL2 中和性抗体；皮肤/肌肉切口牵拉模型；机械性痛觉过敏；巨噬细胞极化；糖酵解代谢

【中图分类号】 R363　**【文献标志码】** A　**DOI**：10.3969/j.issn.1672-3511.2026.04.004

Effect of CCL2-neutralizing antibodies on mechanical nociceptive sensitization and macrophage function in a skin/muscle incision retraction model in rats

WU Haopeng, CAO Ming, LU Jianhua

(*Department of Anesthesiology, General Hospital of Southern Theatre Command, Guangzhou* 510000, *China*)

【Abstract】 Objective　To investigate the effect of CCL2 neutralizing antibody on pain behavior in skin/muscle incision and retraction (SMIR) model rats, and study the possible mechanism of action. **Methods**　SD rats were divided into sham, SMIR model, SMIR+IgG and SMIR+CCL2 neutralizing antibody groups, with 8 rats in each group. The nociceptive sensitivity was assessed by behavioral tests; the levels of M1 and M2 type macrophage marker genes were confirmed by qRT-PCR or immunofluorescence in the dorsal root ganglion (DRG), and macrophage metabolic capacity was assessed by glycolytic assays. **Results**　The 50% mechanical withdrawal threshold (MWT) of the affected foot was lower ($P<0.05$), and the duration of foot reduction (CPWL) was prolonged ($P<0.05$) in the rats in the SMIR model group postoperatively, whereas the application of CCL2-neutralizing antibody improved these behavioral abnormalities ($P<0.05$). There was no significant difference in heat-shrinking foot latency (PWL) between the groups ($P>0.05$). Besides, the levels of inflammation-related genes CD80, iNOS and IL-12 were increased ($P<0.05$), while the levels of anti-inflammatory genes CD206, Arg1 and IL-10 were decreased ($P<0.05$) in the rats of the SMIR model group. The aberrant changes in the expression of these genes were attenuated after the intervention of the CCL2-neutralizing antibody

基金项目：南部战区总医院院内科技计划项目（2021NZC029）

通信作者：陆建华，E-mail：1808908765@qq.com

引用本文：吴昊澎，曹明，陆建华. CCL2 中和性抗体对皮肤/肌肉切口牵拉模型大鼠机械性痛觉过敏及巨噬细胞功能的影响[J]. 西部医学，2026，38(4)：490-496. DOI：10.3969/j.issn.1672-3511.2026.04.004

($P<0.05$). Moreover, relative to the sham-operated group, the glycolytic metabolic activity of macrophages in the SMIR model group was enhanced, and their extracellular acidification rate (ECAR), ATP production, glucose uptake, and lactate production were elevated ($P<0.05$). These metabolic indexes were reduced after the intervention of the CCL2 neutralizing antibody ($P<0.05$). **Conclusion** CCL2 neutralizing antibody effectively alleviates mechanical nociceptive hypersensitivity in SMIR model rats while reducing macrophage glycolytic metabolic activity and regulating the expression of inflammation-related genes.

【Key words】 CCL2 neutralizing antibody; Skin/muscle incision retraction model; Mechanical allodynia; Macrophage polarization; Glycolytic metabolism

术后疼痛是临床上一个常见症状，会造成患者愈后慢，甚至造成患者身体和心理上长期的不良影响[1]。目前，止痛药包括非甾体抗炎药、阿片类药物等，但由于存在不良反应及成瘾的问题，这些药物并不能广泛应用[2-3]。因此，探索新的止痛方式势在必行。研究发现，术后疼痛的发生除神经损伤、局部炎症外，还与免疫细胞的功能障碍、巨噬细胞极化及巨噬细胞代谢相关等[4-5]。作为趋化因子配体，CCL2 可和 CCR2 受体结合，进而发挥介导巨噬细胞募集、极化的作用，且参与炎症和疼痛的发生[6-7]。有研究报道了 CCL2 与炎症、疼痛的关系，但对于 CCL2 在术后疼痛中的机制还不清楚。目前，多数研究通过抑制 CCL2 发挥减缓疼痛的作用，但这种方法仍存在一些缺点，包括剂量难以控制以及可能存在的副作用等。因此，对 CCL2 中和性抗体的作用研究具有很大的临床意义。本研究采用皮肤/肌肉切口牵拉(Skin/muscle incision retraction，SMIR)模型对大鼠进行行为学实验，并分析巨噬细胞标志物的表达及巨噬细胞的糖酵解代谢特性，探讨 CCL2 中和性抗体缓解术后疼痛的作用及可能机制，为术后疼痛提供新思路。

1 材料与方法

1.1 实验材料 CCL2 中和性抗体(HY-P81171)由 MedChemExpress 提供，IgG 阴性抗体(ab37368)购自 Abcam；TRIzol 购自 Invitrogen；逆转录试剂盒由 Thermo Fisher Scientific 提供；RT-qPCR 试剂盒购自 TaKaRa；引物由上海生工生物工程有限公司合成；糖酵解相关试剂盒由 Agilent Technologies 提供。此外，胰蛋白酶和胶原酶均购自 Sigma-Aldrich，培养基来源于 Gibco。实验中其他试剂和仪器设备均为实验室常规配置。

1.2 实验方法

1.2.1 实验动物 32 只 SPF 级 SD 大鼠(雄性，200～250 g)购自中山大学动物实验中(许可证号：SCXK(粤)2024-0072)。大鼠的饲养条件为 12 h 明暗交替、(24±1)℃、湿度 60%～70%环境，自由摄食和饮水。本研究通过中国人民解放军南部战区总医院动物伦理委员会审批(批准编号：SYDW2023069)，并严格按照国际动物试验伦理规范执行。

1.2.2 SMIR 模型的构建 在实验开始前，大鼠经腹腔注射 50 mg/kg 的戊巴比妥钠进行麻醉，确认大鼠进入麻醉状态后，将其仰卧固定于实验台。剃除右侧大腿内侧的被毛，并用无菌乙醇彻底清洁消毒。随后，在隐静脉内侧约 3 mm 的位置，用无菌手术刀在皮肤表面切开一条 1.0～1.3 cm 的切口，显露出大腿肌肉组织。在腓肠肌浅层区域，靠近隐神经的内侧约 3 mm 处，进行 1 cm 的肌肉切开。使用钝剪分离肌肉层后，将牵开器置于切口处，将皮肤和浅肌牵拉开 1 cm，暴露下方筋膜层，持续牵拉 1 h。假手术组仅在皮肤和肌肉浅层进行切开处理，但不施加牵拉操作。术后监测大鼠苏醒情况，确保其能够恢复正常活动，包括站立、行走和进食等行为。实验设计的时间节点包括：T-3(造模前 3 天鞘内注射)，T0(SMIR 模型构建当天)，以及 T1、T3、T5(鞘内注射后第 1、3、5 天)，后续节点为 T7、T14、T21、T28 和 T35，用于行为学测试及实验取材。

1.2.3 动物分组 实验采用随机分组设计，将大鼠分为：假手术组(仅注射无菌 PBS，不进行肌肉牵拉操作)，SMIR 模型组(在注射 PBS 2 h 后完成 SMIR 模型的构建)，SMIR+IgG 组(预先注射 IgG 溶液，2 h 后进行 SMIR 模型操作)，SMIR+CCL2 中和性抗体组(注射 15 μL 400 ng/mL CCL2 中和性抗体[8]，2 h 后完成 SMIR 模型构建)，每组 8 只。在术后第 1 天、第 3 天、第 5 天，以及第 7 天到第 35 天的设定时间节点，各组大鼠按计划进行行为学测试。背根神经节(Dorsal root ganglion，DRG)在术后第 1 天、第 7 天、第 14 天和第 35 天进行。大鼠麻醉后，采用显微手术从 L4-L6 脊神经根摘取 DRG 组织。随后，将取出的组织立即放入冰冷的生理盐水中冲洗，保存于－80 ℃冰箱，用于后续实验分析。

1.2.4 行为学测试 50%机械撤足阈值(Mechanical withdrawal threshold，MWT)测试通过电子 von Frey 测痛仪进行，逐步增加或减少刺激力度，以“up-down”法计算 MWT，记录患足和对侧足的反应数据。缩足持续时间测试使用红外热辐射刺激仪，刺激大鼠后足

掌心以测定对热刺激的反应时间，每只大鼠重复测试3次，取平均值作为结果。对于缩足和抬腿行为/舔足持续时间的观察，观察大鼠每 2 min 内的缩足次数、抬腿/舔足持续时间，持续观察 20 min。

1.2.5　巨噬细胞提取　将背根神经节组织置于冰浴中，用含胰蛋白酶（0.25%，1 mg/mL）和胶原酶（0.1%，2 mg/mL）的消化液处理，37 ℃水浴孵育 30 min，期间每隔 10 min 轻柔吹打 3 次以促进消化。随后，用 70 μm 细胞过滤网过滤组织匀浆，离心收集单细胞悬液，用完全培养基重悬细胞沉淀。随后，通过梯度离心法去除非神经元细胞，使用抗神经元标志物 β-III-tubulin 进行流式细胞仪筛选，分离出纯度较高的神经元。巨噬细胞则通过与 CD11b 抗体孵育，利用流式细胞仪技术分离 CD11b 阳性的巨噬细胞，得到的巨噬细胞用于基因表达分析和代谢功能检测，如 RT-qPCR 和 Western blot 等。

1.2.6　RT-qPCR 实验　收集 1×10^6 个巨噬细胞，加入 1 mL 的 Trizol 溶液，充分溶解后于冰上静置 5 min；加入 200 μL 氯仿，剧烈振荡混匀 30 s，使水相和有机相充分接触，室温静置 2 min；4 ℃下，14 000 g 离心 15 min，可见分为 3 层，RNA 在上层水相，移至另一个新的无 RNase 的 EP 管中；加入等体积的异丙醇，轻柔地充分混匀，室温静置 10 min，沉淀 RNA；4 ℃下，14 000 g 离心 10 min，去上清，收集 RNA 沉淀；用 75% 乙醇洗涤两次，超净台风干；加入 50 μL DEPC 水溶解沉淀。采用 EasyScript® First-Strand cDNA Synthesis SuperMix（北京全式金生物，AE301），按照产品说明书进行逆转录合成 cDNA。按照 Hieff UNICON® Advanced qPCR SYBR Master Mix（翌圣生物科技（上海）股份有限公司，11185ES）试剂盒说明书配制反应体系，采用 ABI PRISM® 7500 Sequence Detection System 进行 qPCR 检测，反应条件：95 ℃ 5 min；95 ℃ 15 s，60 ℃ 30 s，40 循环。引物序列见表 1。

1.2.7　免疫荧光　取分离的巨噬细胞，加入 4% 的多聚甲醛室温固定 15 min，然后采用 0.1% 的曲拉通-100 进行破膜透化，PBS 洗涤后，加入 5% 的牛血清白蛋白室温封闭 1 h，加入 iNOS 蛋白一抗（1∶500）和 Arg1 蛋白一抗（1∶300）于 4 ℃下孵育 12 h，然后加入 FITC 标记和 Cy5 标记的荧光二抗，室温避光孵育 2 h，加入 DAPI 染色 10 min，荧光显微镜采集图像。

1.2.8　糖酵解功能测定　分离后的巨噬细胞接种于 96 孔板，随后使用糖酵解试剂盒评估其代谢特性。糖酵解活性通过检测ATP生成、乳酸生成和葡萄糖摄取量评估，分别采用荧光法、比色法和荧光标记法测定，结果根据标准曲线计算，所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

表 1　引物序列

Table 1　Primer sequence

基因名称	上游引物（5′-3′）	下游引物（5′-3′）	大小（bp）
CD80	CTACATAGGGCC TGTGGAAGC	CCACCAGAGAGG CTTCACCTA	116
iNOS	ACACAGTGTCGC TGGTTTGA	AACTCTGCTGTT CTCCGTGG	135
IL-12	AGAAGTACTCAG TGGCGTGC	GGTGGGTCCGG TTTGATGAT	154
CD206	TGATTCCGGTC GCTGTTCAA	GAACGGAGATG GCGCTTAGA	99
Arg-1	GCCCTCTGTCT TTTAGGGCT	GCTTTCCTTAA TGCTGCGGG	200
IL-10	GCTCAGCACTGC TATGTTGC	TTGTCACCCCGG ATGGAATG	76

1.3　统计学分析　使用 SPSS 22.0 统计分析软件进行数据分析。采用 Shapiro-wilk 对数据进行正态性检验，$P>0.1$ 表示数据符合正态分布。正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用单因素方差分析；两两比较采用独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　CCL2 中和抗体对 SMIR 模型大鼠 50% MWT 的影响　造模足的 MWT 测试表明，与假手术组相比，SMIR 模型组 50% MWT 于术后第一天出现下降（$P<0.05$），于术后第 7 天达到最低值，直至术后第 35 天仍未能回到假手术组水平（$P<0.05$）；与 SMIR 模型组对比，SMIR＋CCL2 中和抗体组 MWT 水平提升，SMIR＋CCL2 中和抗体组在术后各时间点 50% MWT 高于 SMIR 模型组、SMIR＋IgG 组（$P<0.05$），见图 1A；对侧足 MWT 检查发现，各组大鼠 50% MWT 在术前及术后各个时间点无差异（$P>0.05$），见图 1B。

2.2　CCL2 中和抗体对 SMIR 模型大鼠热缩足潜伏期的影响　对于造模足，各组大鼠在术后各时间点热缩足潜伏期的变化比较平稳，SMIR 模型组与假手术组的差异无统计学意义（$P>0.05$）；此外，SMIR＋CCL2 中和抗体组与 SMIR 模型组和 SMIR＋IgG 组相比，也未显示差异（$P>0.05$），见图 2A。各组大鼠对侧足在术后各时间点的潜伏期比较也无差异（$P>0.05$），见图 2B。

2.3　CCL2 中和抗体对 SMIR 模型大鼠缩足持续行为的影响　在SMIR模型组中，术后第1天缩足持续次数达到峰值，与假手术组相比增加（$P<0.05$）。随

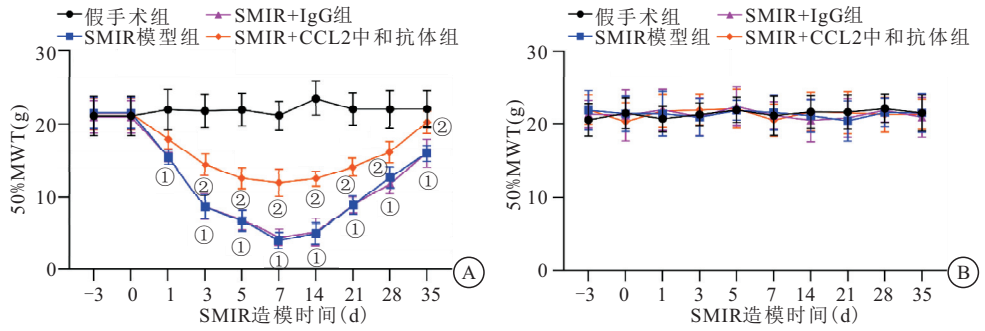

图 1 4 组大鼠 50% MWT 的比较

Figure 1 Comparison of the 50% mechanical withdrawal thresholds among the four groups of rats

注：A. 造模足 50% MWT 随时间的变化；B. 对侧足 50% MWT 随时间的变化。注：与假手术组比较，①$P<0.05$；与 SMIR 模型组和 SMIR+IgG 组比较，②$P<0.05$。

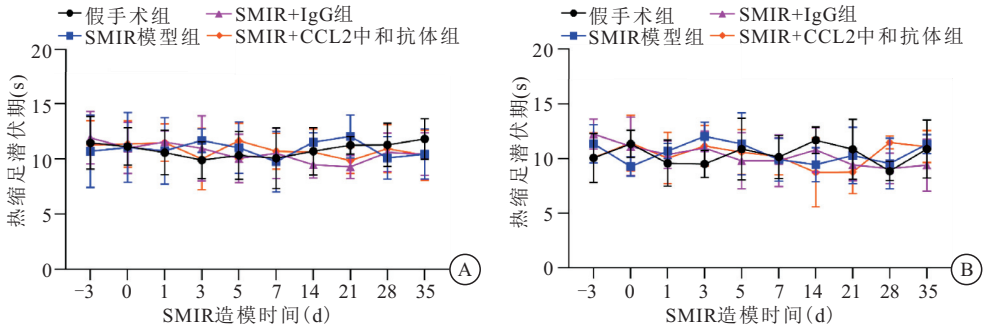

图 2 4 组大鼠热缩足潜伏期的比较

Figure 2 Comparison of paw withdrawal latency to heat stimulation among the four groups of rats

注：A. 造模足热缩足潜伏期随时间的变化；B. 对侧足热缩足潜伏期随时间的变化。

后，缩足持续次数逐渐减少，但到术后第 35 天时，仍明显高于假手术组（$P<0.05$）。相比之下，接受 CCL2 中和抗体干预的大鼠在各时间点的缩足持续次数均低于 SMIR 模型组和 SMIR+IgG 组（$P<0.05$），见图 3A。此外，与假手术组相比，术后第 1 天 SMIR 模型组的缩足持续时间也延长，达到最大值（$P<0.05$）；尽管之后缩足持续时间逐渐缩短，但在术后第 35 天，仍高于假手术组（$P<0.05$）。而在 SMIR+CCL2 中和抗体组，术后各时间点的缩足持续时间均低于 SMIR 模型组和 SMIR+IgG 组（$P<0.05$），见图 3B。

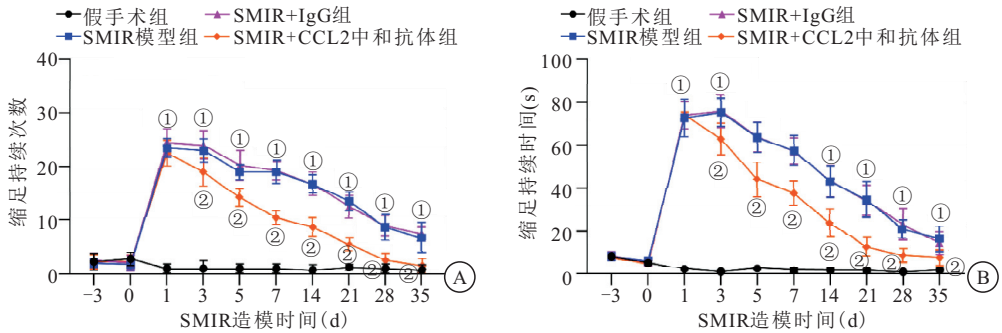

图 3 4 组大鼠缩足持续行为的比较

Figure 3 Comparison of paw withdrawal behaviors among the four groups of rats

注：A. 各组大鼠缩足持续次数随时间变化；B. 各组大鼠缩足持续时间随时间变化。与假手术组比较，①$P<0.05$；与 SMIR 模型组和 SMIR+IgG 组比较，②$P<0.05$。

2.4 CCL2 中和抗体对 SMIR 模型大鼠 DRG 巨噬细胞极化的影响 在巨噬细胞形态上，假手术组大鼠的巨噬细胞数量较为稀少，细胞外形规则且保持静息状态。与此相比，SMIR 模型组的巨噬细胞数量增多，且体积增大，伪足的形成。而在 CCL2 中和抗体干预组中，巨噬细胞数量减少，细胞形态趋于正常，与假手术组更为接近（图 4A）。免疫荧光结果显示，与假手术组相比，SMIR 模型组和 SMIR+IgG 组的 iNOS 表达升高，Arg1 表达降低，且 CCL2 中和性抗体干预能够恢复 iNOS 与 Arg1 的表达变化（图 4B）。在基因表达

方面，与假手术组相比，SMIR 模型组中 *CD80*、*iNOS* 和 *IL*-12 的基因表达上调，差异具有统计学意义（$P<0.05$），*CD206*、*Arg1* 和 *IL*-10 表达降低（$P<0.05$）；在 SMIR+CCL2 中和抗体组中，*CD80*、*iNOS* 和 *IL*-12 的基因表达低于 SMIR 模型组和 SMIR+IgG 组（$P<0.05$），而 *CD206*、*Arg1* 和 *IL*-10 的基因表达水平高于 SMIR 模型组和 SMIR＋IgG 组（$P<0.05$），见图4C～H。

2.5　CCL2 中和抗体对 SMIR 模型大鼠 DRG 巨噬细胞糖酵解能力的影响　在糖酵解动态变化过程中，SMIR 模型组巨噬细胞的 ECAR 比假手术组更高，尤其是在加葡萄糖后，其快速升高，添加寡霉素后，达到峰值；SMIR＋IgG 组的变化与 SMIR 模型组相似；CCL2 中和抗体组的巨噬细胞 ECAR 明显降低，酸化率曲线基本和假手术组一致（图 5A）。在静态糖酵解相关的指标上，与假手术组相比，SMIR 模型组、SMIR+IgG 组 ATP 产生、葡萄糖摄取及乳酸产生均增加（均 $P<0.05$）；而 SMIR＋CCL2 中和抗体组上述指标较 SMIR 模型组和 SMIR+IgG 组均下降（均 $P<0.05$），见图 5B～D。

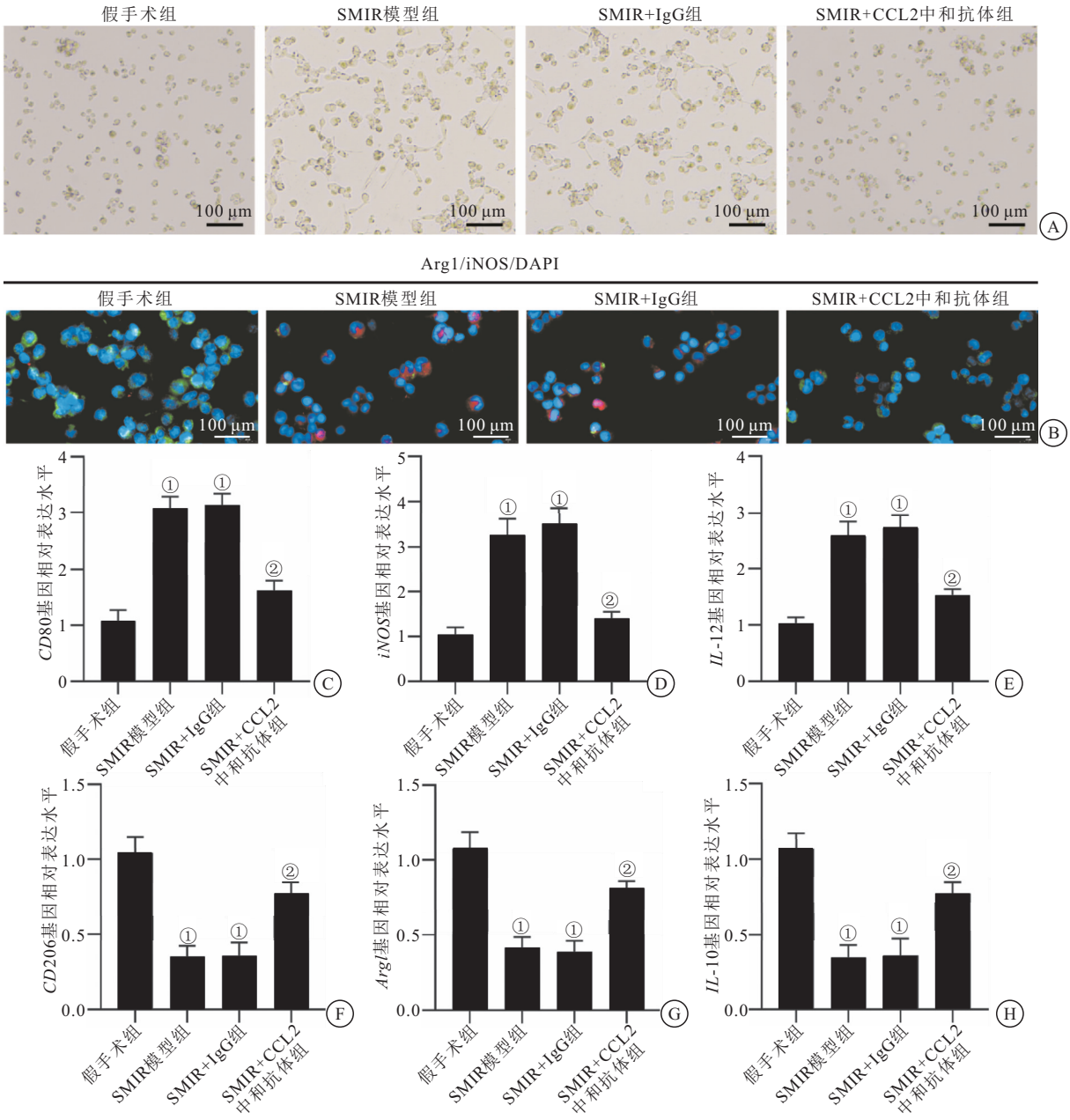

图 4　4 组大鼠巨噬细胞标志物指标的比较

Figure 4　Comparison of macrophage marker indices among the four groups of rats

注：A. 各组大鼠 DRG 巨噬细胞显微图像；B. 免疫荧光双标检测 iNOS（红色）和 Arg1（绿色）的表达；C～E 分别为 RT-qPCR 检测 CD80、iNOS、IL-12 水平；F～H 分别为 RT-qPCR 检测 CD206、Arg1、IL-10 水平。注：与假手术组比较，①$P<0.05$；与 SMIR 模型组和 SMIR+IgG 组比较，②$P<0.05$。

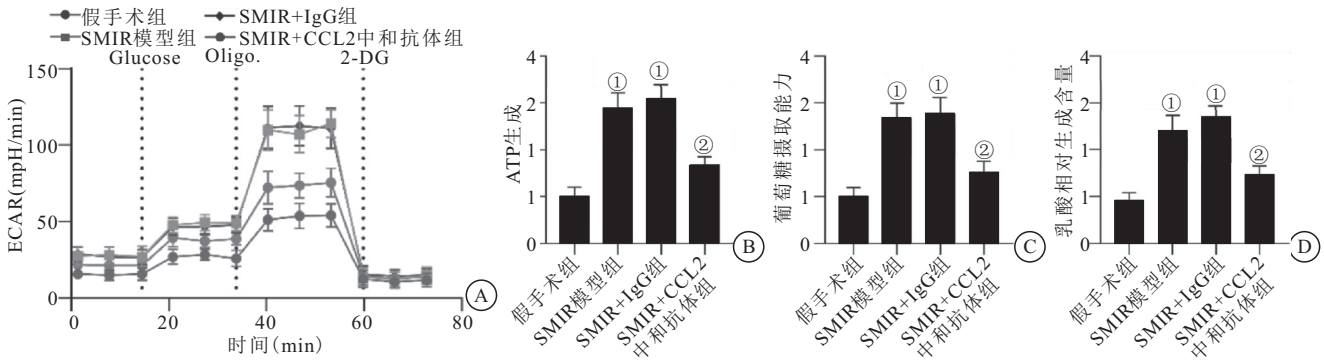

图 5 4 组大鼠巨噬细胞糖酵解指标的比较

Figure 5 Comparison of macrophage glycolysis indices among the four groups of rats

注：A. ECAR 随时间的动态变化；B. ATP 生成量；C. 葡萄糖摄取能力；D. 乳酸生成量。注：与假手术组比较，①$P<0.05$；与 SMIR 模型组和 SMIR+IgG 组比较，②$P<0.05$。

3 讨论

CCL2 是一种重要的趋化因子，对调节免疫细胞迁移及炎症反应有重要作用[9]，其可活化 CCL2 通路，招募单核细胞和巨噬细胞至炎症区，并激活多种下游通路[10]。既往报道发现，CCL2 异常增高可促进炎症性疾病及疼痛进程，如神经炎症和慢性疼痛等[11-12]。在本研究中，SMIR 模型大鼠表现为机械性痛觉过敏，CCL2 中和抗体可明显改善该现象。这提示 CCL2 可参与模型大鼠术后疼痛进程。

巨噬细胞是术中及术后疼痛进程中的关键因素，其极化状态直接影响局部炎症微环境及疼痛感[13]。其中，M1 型巨噬细胞主要发挥促炎作用，常表达 CD80、iNOS、IL-12 等分子；M2 型巨噬细胞发挥抗炎作用，标志物主要有 CD206、Arg1 和 IL-10[14]。本研究通过检测巨噬细胞极化标志物，发现 SMIR 模型促进巨噬细胞向 M1 型极化。这表明术后疼痛可能与巨噬细胞的极化失衡相关。上述结果与既往关于巨噬细胞参与炎症性疼痛的研究结果一致，巨噬细胞或为术后疼痛治疗潜在靶点[15]。

糖酵解代谢参与巨噬细胞功能调控，在 M1 型巨噬细胞中具有重要作用，促进其促炎功能发挥[16]。巨噬细胞糖酵解不仅为其自身的能量供给，也会产生代谢中间产物增强巨噬细胞炎症通路的活性[17]。糖酵解在 M1 型巨噬细胞中的增强需要特定分子的调节作用[18]。其中，HIF-1α 是主要的转录因子，在缺氧或炎症时，能上调糖酵解酶的水平[19-20]。据报道，CCL2 与巨噬细胞活化过程中的 CCR2 结合，能增强 HIF-1α 表达，促进巨噬细胞的糖酵解水平升高，为 M1 型巨噬细胞提供足够的能量支持[21]。CCL2 可激活 NF-κB 通路，进一步使 M1 型巨噬细胞发生炎症反应、重编程代谢[22]。NF-κB 也与 HIF-1α 可通过共同作用来增强糖酵解的作用途径[23]。因此，CCL2 在糖酵解调控中发挥多重作用，以提高巨噬细胞的促炎性能。在本研究中，我们探讨了 CCL2 中和性抗体对巨噬细胞的糖酵解代谢的，尤其是在 SMIR 模型中的应用。SMIR 可激活巨噬细胞的糖酵解代谢途径，包括 ATP 产生、葡萄糖摄取和乳酸产生均明显升高。这表明 M1 型巨噬细胞的过度激活。CCL2 中和性抗体可减低上述各项指标的表达，说明 CCL2 可能通过改变巨噬细胞的代谢状态来调节术后疼痛。

临床实践中已经将术后疼痛的治疗逐步从单药镇痛转变为多模式镇痛。如药物与非药物结合干预可减少术后疼痛对阿片类药物的依赖性及不良反应[24]。术后疼痛治疗除非甾体抗炎药和局部麻醉药外，还包括了除药物之外的其他方法，如认知行为疗法和物理疗法等[25]。随着对疼痛机制的深入理解，靶向免疫反应、代谢调节（尤其是巨噬细胞极化和代谢重编程）是目前比较前沿的研究方向。这些策略有望为术后疼痛带来更多治疗方法。

本研究以 SMIR 模型为基础，探讨 CCL2 中和性抗体对术后机械性痛觉过敏的影响，并揭示其可能通过调节巨噬细胞极化、改变巨噬细胞糖酵解代谢发挥的镇痛作用。结果表明，CCL2 中和性抗体可缓解 SMIR 模型大鼠术后机械性痛觉过敏的症状，且可通过调节巨噬细胞极化的失衡及抑制 M1 型巨噬细胞异常糖酵解代谢来减轻大鼠的疼痛。这说明术后 CCL2 中和性抗体可改善疼痛的病理状态，这可能是其能改善术后疼痛的重要原因之一。这些发现从分子和代谢角度上证实，CCL2 是术后疼痛的一个重要原因，也可以作为未来针对术后疼痛采取代谢干预新思路的方向。

本研究的优势在于从巨噬细胞极化与代谢活性出发，探讨了 CCL2 中和性抗体术后镇痛的效果。同时，本研究通过对分子和代谢指标检测，揭示 CCL2 与

巨噬细胞功能变化的相关性。然而，本研究也有一定的局限性：如本研究未能直接验证 CCL2 对巨噬细胞功能改变的因果关系；此外，还需要探明 CCL2 是否可单独发挥作用或者是与其他免疫细胞或信号通路联合发挥作用。

4 结论

CCL2 中和性抗体能改善 SMIR 模型大鼠的机械性痛觉过敏，且伴随巨噬细胞极化、糖酵解代谢降低。因此，CCL2 是术后疼痛治疗的潜在靶点。未来研究可进一步探索 CCL2 低于更加复杂的疼痛模型的影响，为个性化疼痛治疗提供有力的支持。

【参考文献】

[1] 沈宵，杨明华，曾芬，等. 术后重度疼痛患者使用镇痛药物的经济学评价[J]. 药物流行病学杂志，2019，28(4)：255-258.

[2] CHOI M，WANG L，CORONEOS C J，*et al*. Managing postoperative pain in adult outpatients：a systematic review and meta-analysis comparing codeine with NSAIDs[J]. CMAJ，2021，193(24)：E895-E905.

[3] GUPTA A，BAH M. NSAIDs in the treatment of postoperative pain[J]. Curr Pain Headache Rep，2016，20(11)：62.

[4] CHEUNG C K，ADEOLA J O，BEUTLER S S，*et al*. Postoperative pain management in enhanced recovery pathways[J]. J Pain Res，2022，15：123-135.

[5] 龙迎曦，唐轶珣，黄晓玲，等. 背根神经节巨噬细胞迁移抑制因子参与调控神经病理性疼痛的机制研究[J]. 中国现代医学杂志，2018，28(33)：7-12.

[6] DANSEREAU M A，MIDAVAINE É，BÉGIN-LAVALLÉE V，*et al*. Mechanistic insights into the role of the chemokine CCL2/CCR2 axis in dorsal root ganglia to peripheral inflammation and pain hypersensitivity[J]. J Neuroinflammation，2021，18(1)：79.

[7] ZHANG L，XIE W R，ZHANG J D，*et al*. Key role of CCR2-expressing macrophages in a mouse model of low back pain and radiculopathy[J]. Brain Behav Immun，2021，91：556-567.

[8] PETERS C M，EISENACH J C. Contribution of the chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2) to mechanical hypersensitivity after surgical incision in rats[J]. Anesthesiology，2010，112(5)：1250-1258.

[9] LI L M，LIU Y Y，HU W C，*et al*. Peripheral CCL2 induces inflammatory pain via regulation of I(h) currents in small diameter DRG neurons[J]. Front Mol Neurosci，2023，16：1144614.

[10] ZHU S P，LIU M，BENNETT S，*et al*. The molecular structure and role of CCL2 (MCP-1) and C-C chemokine receptor CCR2 in skeletal biology and diseases[J]. J Cell Physiol，2021，236(10)：7211-7222.

[11] VERGNE-SALLE P，BERTIN P. Chronic pain and neuroinflammation[J]. Jt Bone Spine，2021，88(6)：105222.

[12] GUO H，HU W C，XIAN H，*et al*. CCL2 potentiates inflammation pain and related anxiety-like behavior through NMDA signaling in anterior cingulate cortex[J]. Mol Neurobiol，2024，61(8)：4976-4991.

[13] ZHAO W J，MA L L，DENG D L，*et al*. M2 macrophage polarization：a potential target in pain relief[J]. Front Immunol，2023，14：1243149.

[14] SAEEDIFAR A M，MOSAYEBI G，GHAZAVI A，*et al*. Macrophage polarization by phytotherapy in the tumor microenvironment[J]. Phytother Res，2021，35(7)：3632-3648.

[15] MITSUI K，HISHIYAMA S，JAIN A，*et al*. Role of macrophage autophagy in postoperative pain and inflammation in mice[J]. J Neuroinflammation，2023，20(1)：102.

[16] WCULEK S K，DUNPHY G，HERAS-MURILLO I，*et al*. Metabolism of tissue macrophages in homeostasis and pathology[J]. Cell Mol Immunol，2022，19(3)：384-408.

[17] 章佳隆，刘颖. 肿瘤相关巨噬细胞对有氧糖酵解调控机制的研究进展[J]. 国际免疫学杂志，2024，47(1)：99-104.

[18] LI M Y，YANG Y H，XIONG L T，*et al*. Metabolism，metabolites，and macrophages in cancer[J]. J Hematol Oncol，2023，16(1)：80.

[19] WU K K，XU X F，WU M Y，*et al*. MDM2 induces pro-inflammatory and glycolytic responses in M1 macrophages by integrating iNOS-nitric oxide and HIF-1α pathways in mice[J]. Nat Commun，2024，15(1)：8624.

[20] ZHUANG H D，LV Q，ZHONG C，*et al*. Tiliroside ameliorates ulcerative colitis by restoring the M1/M2 macrophage balance via the HIF-1α/glycolysis pathway[J]. Front Immunol，2021，12：649463.

[21] XIONG S，LIU Z P，YAO J C，*et al*. HIF-1α regulated GLUT1-mediated glycolysis enhances Treponema pallidum-induced cytokine responses[J]. Cell Commun Signal，2025，23(1)：219.

[22] DING F，DAI M W，KANG X C，*et al*. CCL2 promotes novel coronavirus-mediated inflammatory responses in macrophages[J]. Clin Invest Med，2023，46(3)：E34-E45.

[23] WANG X J，DE CARVALHO RIBEIRO M，IRACHETA-VELLVE A，*et al*. Macrophage-specific hypoxia-inducible factor-1α contributes to impaired autophagic flux in nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology，2019，69(2)：545-563.

[24] 马小琴. 如何有效管理术后疼痛[J]. 人人健康，2025(6)：74.

[25] 陈春瑜，杨家赵. 基于认知行为疗法的疼痛心理干预对股骨粗隆间骨折术后患者疼痛程度的影响[J]. 河北医药，2025，47(2)：295-297，301.

（收稿日期：2025-06-09；修回日期：2026-01-13；编辑：黎仕娟）