doi:10.11659/jjssx.05E021013

·基础研究·

AdipoRon 减轻对乙酰氨基酚诱导的小鼠急性肝损伤

何小姣[1],黄 崧[2] (1.武警重庆总队医院药剂科,重庆 400061;2.陆军军医大学第一附属医院急救创伤中心,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 探讨小分子脂联素受体激动剂 AdipoRon 在减轻对乙酰氨基酚(APAP)导致的急性肝损伤中的作用及其可能机制。**方法** 雄性 C57BL/6 小鼠 48 只,随机分为对照组、AdipoRon 组、APAP 模型组、AdipoRon 低剂量(50 mg/kg) + APAP 模型组、AdipoRon中剂量(100 mg/kg) + APAP 模型组和 AdipoRon 高剂量(200 mg/kg) + APAP 模型组,每组 8 只。通过腹腔注射 APAP 建立急性肝损伤模型。检测血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、总胆红素(TBIL)以及肝组织髓过氧化物酶(MPO)含量;酶联免疫吸附试验检测血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)活性;HE 染色观察肝组织病理学变化;TUNEL 染色观察肝细胞凋亡情况;Western blot 法测定 Caspase-3 蛋白的表达水平;统计小鼠生存率。**结果** 与对照组比较,APAP 模型组小鼠血清中 ALT、AST、TBIL、LDH 的水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 APAP 模型组相比,AdipoRon 各干预组血清生化指标不同程度改善,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 APAP 模型组相比,AdipoRon 高剂量 + APAP 模型组炎症因子 TNF-α、MPO 水平较低,小鼠生存率较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。HE 染色结果显示,AdipoRon 干预后肝组织病变明显减轻。TUNEL 染色结果提示 AdipoRon 干预后肝组织凋亡细胞明显减少。Western blot 结果显示 AdipoRon 抑制了 Caspase-3 蛋白的表达水平。**结论** AdipoRon 对 APAP 诱导的急性药物性肝损伤有一定的保护作用,可能与其抑制肝细胞凋亡有关。

[关键词] 对乙酰氨基酚;急性肝损伤;脂联素;细胞凋亡

[中图分类号] R966 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-05-09

AdipoRon alleviates acetaminophen-induced acute liver injury in mice

HE Xiao-jiao[1], HUANG Song[2] (1. Department of Pharmacy, Chongqing Armed Corps Police Hospital, Chongqing 400061, China; 2. Emergency and Trauma Center, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the roles and the possible mechanisms of small molecule adiponectin receptor agonist AdipoRon in alleviating acute liver injury induced by acetaminophen (APAP). **Methods** A total of 48 male C57BL/6 mice were randomly divided into the control group, the AdipoRon group, the APAP model group, the low-dose AdipoRon(50 mg/kg) + APAP model group, the middle-dose AdipoRon(100 mg/kg) + APAP model group and the high-dose AdipoRon(200 mg/kg) + APAP model group, with 8 mice in each group. The acute liver injury model was established by intraperitoneal injection of APAP. The levels of alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), total bilirubin (TBIL) in serum and myeloperoxidase (MPO) in liver tissues were detected. The enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the activity of serum tumor necrosis factor-α (TNF-α). The HE staining was used

[基金项目] 陆军军医大学第一附属医院院管课题(SWH2018QNKJ-20);重庆市科卫联合医学科研项目(2019MSXM012)

[通信作者] 黄 崧,E-mail:huangsong@cqmu.edu.cn

[16] Wu WN, Wu PF, Chen XL, et al. Sinomenine protects against ischaemic brain injury: involvement of co-inhibition of acid-sensing ion channel 1a and L-type calcium channels[J]. Br J Pharmacol, 2011, 164(5): 1445-1459. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01487.x.

[17] Shi H, Zheng K, Su Z, et al. Sinomenine enhances microglia M2 polarization and attenuates inflammatory injury in intracerebral hemorrhage[J]. J Neuroimmunol, 2016, 299: 28-34. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.08.010.

[18] Zhao Z, Guan R, Song S, et al. Sinomenine protects mice against ischemia reperfusion induced renal injury by attenuating inflammatory response and tubular cell apoptosis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(9): 1702-1712.

[19] Sharma R, Kambhampati SP, Zhang Z, et al. Dendrimer mediated targeted delivery of sinomenine for the treatment of acute neuroinflammation in traumatic brain injury[J]. J Control Release, 2020, 323: 361-375. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.04.036.

[20] Fu C, Wang Q, Zhai X, et al. Sinomenine reduces neuronal cell apoptosis in mice after traumatic brain injury via its effect on mitochondrial pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 77-84. doi: 10.2147/DDDT.S154391.

[21] Yang Z, Liu Y, Yuan F, et al. Sinomenine inhibits microglia activation and attenuates brain injury in intracerebral hemorrhage[J]. Mol Immunol, 2014, 60(2): 109-114. doi: 10.1016/j.molimm.2014.03.005.

[22] Qian L, Xu Z, Zhang W, et al. Sinomenine, a natural dextrorotatory morphinan analog, is anti-inflammatory and neuroprotective through inhibition of microglial NADPH oxidase[J]. J Neuroinflammation, 2007, 4: 23. doi: 10.1186/1742-2094-4-23.

(编辑:龙小芬)

to observe the pathological changes of liver tissue. The TUNEL staining was used to observe the hepatocyte apoptosis. The Western blot was used to determine the expression levels of Caspase-3 protein. The survival rate of mice was counted. **Results** Compared with the control group, the levels of serum ALT, AST, TBIL, LDH in the APAP model group were increased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with the APAP model group, the serum biochemical indexes of the AdipoRon intervention groups were improved to varying degrees, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with the APAP model group, the high-dose AdipoRon + APAP model group had lower levels of TNF-α and MPO, and higher survival rate of mice, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The HE staining results showed that the liver tissue lesions were significantly alleviated after AdipoRon intervention. And the TUNEL staining results indicated that the apoptotic cells in liver tissue were significantly reduced after AdipoRon intervention. Western blot results showed that AdipoRon inhibited the expression level of Caspase-3 protein. **Conclusion** AdipoRon has a certain protective effect on APAP-induced acute drug-induced liver injury, which may be related to its inhibition of hepatocyte apoptosis.

Keywords: acetaminophen; acute liver injury; adiponectin; apoptosis

药物性肝损伤在临床实践中常常发生,其中以非甾体类抗炎药物滥用最为常见[1-2]。对乙酰氨基酚(acetaminophen,APAP)又名扑热息痛,在临床上主要用来解热镇痛、抗炎,然而因患者不遵医嘱、误服或过量使用等,可引起肝小叶中央型细胞坏死,进而引发一系列病理生理学改变,甚至肝衰竭死亡,是引起肝毒性的常见药物之一[3-5]。研究新的肝保护药物对 APAP 诱导的急性肝损伤具有重要的临床意义。

脂联素是机体含量丰富的脂肪因子,在维持内环境能量平衡中发挥着关键作用,其可通过抑制糖异生而提高胰岛素的敏感性,被认为是治疗糖尿病的有效靶点[6-7]。多项国内外研究显示,脂联素在肥胖、代谢综合征、非酒精性脂肪肝和动脉粥样硬化的治疗中均有良好的效果,能够延缓疾病的发展进程[7-11]。脂联素除了具有代谢调节功能外,在炎症的调节中也起着重要的作用。在肥胖患者中,脂联素的下调与各种炎症标志物的升高有关[12];在脓毒症引起的急性肺损伤、急性缺血性肾损伤以及急性胰腺炎动物模型中,采用脂联素干预均可抑制促炎细胞因子的产生,进而减轻炎症损伤[13-15];另外在体外细胞实验中,脂联素对体外培养的巨噬细胞和内皮细胞均具有抗炎作用[16-17]。然而,因脂联素半衰期短,限制了其在临床上的开发应用。AdipoRon 是一种合成且半衰期长的小分子脂联素受体激动剂,其药物作用与脂联素在治疗糖尿病和动脉粥样硬化中的有益作用相似,并且也能减轻脊髓损伤动物的炎症反应[18-20]。而其在 APAP 诱导的急性肝损伤中的作用及相关机制未见报道。因此,本研究探讨 AdipoRon 对 APAP 诱导的急性肝损伤、炎症反应、肝细胞凋亡和动物生存率的影响,以期为临床提供参考。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器

APAP 和 AdipoRon 购自 Sigma 公司(美国);丙氨酸转氨酶(alanine transaminase,ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase,AST)、总胆红素(total bilirubin,TBIL)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase,MPO)检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所;肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)酶联免疫吸附试验检测试剂盒购自深圳欣博盛生物科技有限公司;内参β-actin、Cleaved-Caspase-3 一抗及二抗均购自 Cell Signaling 公司;凋亡原位检测试剂盒购自美国罗氏公司;BCA 蛋白定量分析试剂盒购自美国 Thermo 公司;化学发光 ECL 试剂盒购自美国 Advantsta 公司。

1.2 实验动物与分组

雄性 C57BL/6 小鼠 128 只,6 ~ 8 周龄,体质量 18 ~ 22 g,购于陆军军医大学实验动物中心,实验动物生产许可证号:SCXK(渝)2017-0002。在 IVC 动物房内给予水、食物 1 周,12 h 昼夜交替,环境温度控制在(24 ± 2)℃,待小鼠适应环境后进行实验。所有动物实验操作均严格按照大学动物实验中心动物伦理规范进行,并经动物伦理委员会批准。

动物实验分组:48 只 C57BL/6 小鼠按随机数字表法分为对照组、AdipoRon 组、APAP 模型组、AdipoRon 低剂量(50 mg/kg) + APAP 模型组、AdipoRon 中剂量(100 mg/kg) + APAP 模型组和 AdipoRon 高剂量(200 mg/kg) + APAP 模型组,每组 8 只。AdipoRon低剂量 + APAP 模型组、AdipoRon 中剂量 + APAP 模型组和 AdipoRon 高剂量 + APAP 模型组小鼠分别每天固定时间给予 50、100 和 200 mg/kg DSMO: 食用玉米油(1∶9)溶剂灌胃,AdipoRon 组给予 200 mg/kg DSMO: 食用玉米

油溶剂灌胃,对照组和 APAP 模型组给予等量 DSMO:食用玉米油溶剂灌胃,连续 3 d 后,参考文献[2]建立急性肝损伤模型,禁食水后腹腔注射 APAP (400 mg/kg),6 h后麻醉处死小鼠,收集血清和肝组织备用。

1.3 生存实验

80 只小鼠按随机数字表法分为 4 组,每组 20 只:正常对照组(给予等量 DSMO:食用玉米油溶剂)、AdipoRon组(200 mg/kg)、APAP 模型组(400 mg/kg)、AdipoRon(200 mg/kg) + APAP 模型组,观察并记录各组小鼠 72 h 生存率,采用 *Kaplan-Meier* 法绘制小鼠生存率曲线图。

1.4 肝损伤相关指标检测

按照试剂盒说明书操作要求,首先制备上样样本(根据实际情况稀释相应倍数),依次加样与相应试剂,直至最后一步显色,酶标仪下相应波长得到 OD 值,根据换算公式得出 ALT、AST、LDH、TBIL 和 MPO 的含量。

1.5 酶联免疫吸附试验检测血清 TNF-α 含量

按酶联免疫吸附试验检测试剂盒说明书提前制作加样样本,根据操作步骤,依次完成各种试剂与上样样本的加样,直至最后一步显色,记录酶标仪 450 nm 波长下各样本 OD 值,根据标准曲线换算各样本实际含量。

1.6 HE 染色观察肝组织结构

在 4% 多聚甲醛中固定肝组织,依序脱水、包埋、切片、HE 染色、封片,光学显微镜下观察肝组织结构并记录保存。

1.7 TUNEL 染色检测细胞凋亡

按照产品说明及操作步骤,逐步完成每一项操作,直至末端转移酶反应最终产生深棕色沉淀物(即凋亡细胞的细胞核染成棕黄色),然后切片用苏木精轻度复染,光学显微镜下观察组织结构并记录保存。

1.8 Western blot 法检测 Caspase-3 蛋白水平

根据蛋白提取试剂盒说明书,称取相同质量于 -80 ℃储存的肝组织,冰上超声匀浆,以低温高速 12 000 g离心 10 min 后,取上清液制作蛋白上样样本,制备12.5% 浓度的 SDS-PAGE 胶,恒压 80 V 电泳,250 mA电流电转至 NC 膜,5% 脱脂牛奶封闭 2 h,4 ℃冰箱孵育一抗(1∶1 000 或 1∶4 000)过夜,第 2 天室温下与相应二抗(1∶2 000)孵育,ECL 发光,U 盘保存图片,后期根据图片中条带灰度值检测目的蛋白相对表达量。

1.9 统计学方法

采用 SPSS 22.0 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,采用 *SNK-q* 检验进行组间两两比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AdipoRon 改善 APAP 诱导的急性肝损伤

与对照组相比,AdipoRon 组小鼠血清各生化指标均无明显变化($P > 0.05$),APAP 模型组 ALT、AST、TBIL 和 LDH 水平明显升高($P < 0.05$);与 APAP 模型组相比,AdipoRon 高剂量 + APAP 模型组的 ALT、AST、TBIL 和 LDH 水平均下降,AdipoRon 中剂量 + APAP 模型组的 ALT、AST 水平下降,AdipoRon 低剂量 + APAP 模型组仅 AST 水平下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。HE 染色结果显示,对照组肝细胞形态正常,无变性坏死,肝小叶结构完整清晰,肝索、肝窦分界明显;APAP 模型组肝组织局部肝细胞肿胀、变性坏死,小叶结构遭到明显破坏,肝条索结构模糊甚至消失,中央静脉或其周围存在大量红细胞及相应坏死病灶,并伴随炎性细胞浸润;AdipoRon 低、中、高剂量处理后各组肝组织充血肿胀减轻,肝条索走向变清晰,细胞坏死面积明显减少,表明 APAP 可使肝组织产生严重的组织病理学变化,而 AdipoRon 干预后可改善组织病理学表现(图 1)。在动物生存率分析实验中,因 AdipoRon(200 mg/kg) + APAP 模型组生化指标均显著降低,故采用高剂量 AdipoRon 干预做生存率分析,结果显示 AdipoRon(200 mg/kg) + APAP 模型组 72 h 的生存率高于 APAP 模型组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见图 2。

表 1 各组小鼠血清 ALT、AST、TBIL、LDH 含量比较($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	ALT/(U·L^{-1})	AST/(U·L^{-1})	TBIL/(μmol·L^{-1})	LDH/(U·L^{-1})
对照组	135.49 ± 22.37	142.25 ± 20.19	4.62 ± 0.58	482.34 ± 123.07
AdipoRon 组	160.34 ± 43.16	135.30 ± 18.21	5.23 ± 0.69	577.93 ± 175.45
APAP 模型组	2 256.30 ± 651.82 *	566.52 ± 198.41 *	11.87 ± 4.78 *	14 851.1 ± 4 833.7 *
AdipoRon 低剂量 + APAP 模型组	2 089.35 ± 701.23	456.32 ± 125.63#	10.89 ± 5.31	13 963.2 ± 6 714.8
AdipoRon 中剂量 + APAP 模型组	1 989.36 ± 804.15#	238.52 ± 112.87#	9.38 ± 4.18	13 142.7 ± 2 123.5
AdipoRon 高剂量 + APAP 模型组	582.87 ± 112.81#	210.11 ± 65.32#	7.45 ± 3.27#	11 598.2 ± 4 883.1#

*:与对照组比较,$P < 0.05$;#:与 APAP 模型组比较,$P < 0.05$

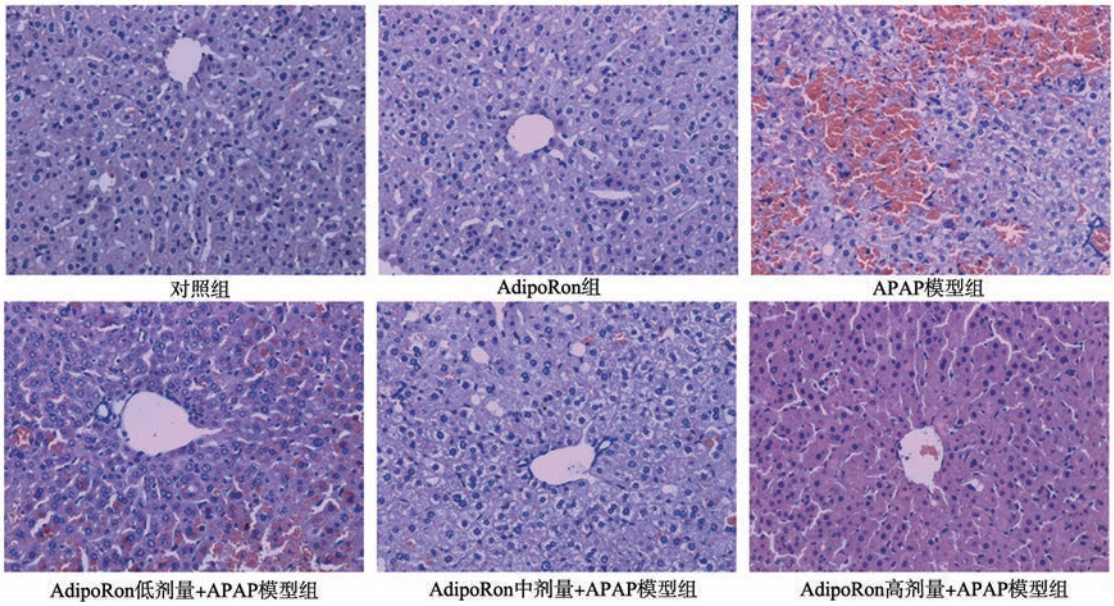
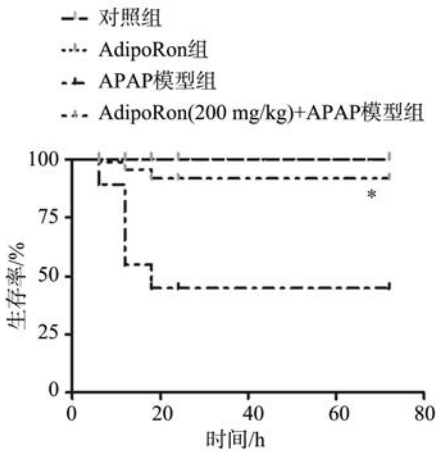


图1 各组小鼠肝组织 HE 染色结果(×200)



*:与 APAP 模型组比较,$P<0.05$

图2 小鼠生存率分析

2.2 AdipoRon 减轻 APAP 诱导的急性肝损伤炎症反应

与对照组相比,APAP 模型组小鼠血清 TNF-α 水平明显升高($P<0.05$);与 APAP 模型组相比,AdipoRon高剂量 + APAP 模型组血清 TNF-α 水平明显降低($P<0.05$),而 AdipoRon 中、低剂量处理组血清 TNF-α 水平无明显变化($P>0.05$)。与对照组相比,APAP模型组肝组织中MPO水平明显升高;与APAP模型组相比,AdipoRon 高剂量 + APAP 模型组肝组织中 MPO 水平降低,而 AdipoRon 中、低剂量处理组 MPO 水平无明显变化($P>0.05$),见表2。

2.3 AdipoRon 通过抑制 Caspases-3 蛋白激活减轻肝细胞凋亡

APAP 模型组肝组织中可见大量 TUNEL 阳性的凋亡细胞,细胞核呈褐色;AdipoRon 高剂量 + APAP 模型组细胞核中 TUNEL 阳性细胞的数量减少(图3)。Western blot 结果表明,APAP 模型组 Cleaved-Caspase-3含量高于对照组,而 AdipoRon 高剂量 + APAP 模型组 Cleaved-Caspase-3 含量低于 APAP 模型组($P<0.05$),见图4。

表2 各组小鼠 TNF-α、MPO 含量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	TNF-α/(pg·mL^{-1})	MPO/(U·mg^{-1})
对照组	89.8±11.9	0.20±0.03
AdipoRon 组	91.4±17.1	0.21±0.05
APAP 模型组	358.6±84.2*	1.67±0.21*
AdipoRon 低剂量 + APAP 模型组	320.6±62.8	1.49±0.59
AdipoRon 中剂量 + APAP 模型组	270.8±69.2	1.32±0.43
AdipoRon 高剂量 + APAP 模型组	213.4±58.2#	0.91±0.23#

*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与 APAP 模型组比较,$P<0.05$

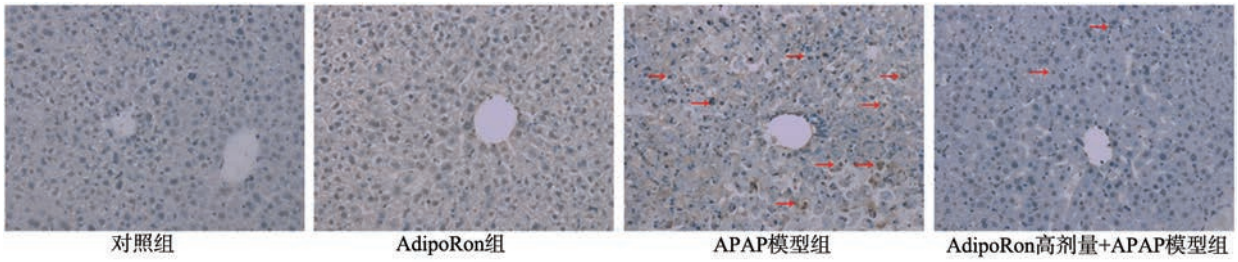
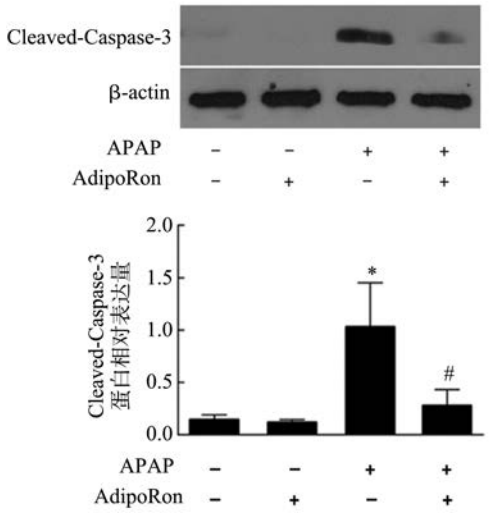


图3 各组小鼠肝组织 TUNEL 染色结果比较(×200)



*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与 APAP 模型组比较,$P<0.05$

图 4 各组小鼠肝组织中 Caspase-3 蛋白水平比较

3 讨论

肝是人体最大的代谢与免疫器官,在维护机体健康中发挥着重要作用[21]。药物性肝损伤在临床上时有发生,而 APAP 作为解热镇痛药物,在临床实践中被广泛使用,若使用不当,可能会引发急性肝细胞损伤,甚至导致不可逆性肝衰竭而死亡[22]。因此,研究药物性肝损伤的发病机理及新型保肝药物对于制定临床治疗策略尤为重要。

脂联素是一种重要的脂肪因子,在代谢和炎症中发挥着多种调节作用[7-15]。有研究发现,在肥胖患者中脂联素不仅可以调节糖脂代谢,而且可以抑制各种炎症标志物的升高[12]。还有研究显示,脂联素可以在体内外发挥抗炎作用[13-17]。然而脂联素半衰期短,导致其临床开发应用受到限制。AdipoRon 是一种小分子脂联素受体激动剂,可在糖尿病等多种代谢性疾病中发挥改善作用[18]。多项研究显示 AdipoRon 可减轻炎症损伤,抑制促炎细胞因子的分泌[12-15]。本研究发现,AdipoRon 能抑制 APAP 诱导的小鼠 ALT、AST、TBIL 和 LDH 升高,减轻肝细胞损伤,减少炎症因子分泌,同时提高小鼠生存率。因此,AdipoRon 可能在 APAP 诱导的急性肝损伤中发挥保护作用,这对于临床肝保护药物研发具有潜在的应用价值。

在 APAP 诱导的急性肝损伤模型中,促炎细胞因子 TNF-α 的诱导在肝损伤的病理发生发展过程中起着非常重要的作用[23]。而体内外的多项研究均显示 AdipoRon 具有抗炎作用[13-17],且 AdipoRon 对肾小管上皮细胞、心肌细胞以及内皮细胞中 TNF-α 的产生均具有抑制作用[17,24-25]。在本研究中,AdipoRon 可抑制 APAP 诱导产生的 TNF-α,其结果与 MPO 的结果相一致,MPO 活性的增加被认为是炎症损伤中中性粒细胞活化和积聚的代表性指标,AdipoRon 高剂量 + APAP 模型组 MPO 的含量显著低于 APAP 模型组,表明 AdipoRon的抗炎作用能够减轻 APAP 诱导的急性肝损伤。

脂联素不仅具有抗炎作用,而且在多种疾病中发挥着抗凋亡作用。多项研究表明,脂联素可以减轻血管内皮细胞、神经元细胞的凋亡[26-28]。而在动物实验中也表现出相同的作用,其可抑制缺血后心肌细胞凋亡和糖尿病诱导的肾细胞凋亡[29-30]。本研究采用 AdipoRon预处理后,Western blot 结果显示 AdipoRon 可抑制肝 Caspases 凋亡蛋白的激活,抑制 Caspase-3 的裂解,并减少 TUNEL 阳性细胞的数量。因此,AdipoRon对 APAP 诱导的急性肝损伤的保护作用可能与其抗炎和抗凋亡有关。

综上所述,AdipoRon 可降低 APAP 诱导的炎症反应和肝细胞凋亡,从而减轻肝损伤,提高生存率。AdipoRon可能成为一种治疗急性肝炎的潜在药物,但其在急性肝炎中起保护作用的分子机制仍有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Bhushan B, Apte U. Liver regeneration after acetaminophen hepatotoxicity: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Am J Pathol, 2019, 189(4):719 - 729. doi:10.1016/j.ajpath.2018.12.006.

[2] 寇蕊蕊,高 雪,俞自强,等. 二烯丙基三硫对对乙酰氨基酚导致的急性肝损伤保护作用及机制研究[J]. 毒理学杂志,2020,34(5):353 - 357. doi:10.16421/j.cnki.1002 - 3127.2020.05.001.

[3] MacDonald AJ, Speiser JL, Ganger DR, et al. Clinical and neurologic outcomes in acetaminophen-induced acute liver failure:a 21-year multicenter cohort study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 10. doi:10.1016/j.cgh.2020.09.016.

[4] Woolbright BL, Jaeschke H. Role of the inflammasome in acetaminophen-induced liver injury and acute liver failure[J]. J Hepatol, 2017, 66(4):836 - 848. doi:10.1016/j.jhep.2016.11.017.

[5] 余朋飞,吴 桥,段钟平,等. 对乙酰氨基酚致药物性肝损伤的机制研究进展[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(9):2108 - 2112. doi:10.3969/j.issn.1001 - 5256.2019.09.050.

[6] Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades[J]. J Mol Cell Biol, 2016, 8(2):93 - 100. doi:10.1093/jmcb/mjw011.

[7] Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE. Adiponectin, leptin, and fatty acids in the maintenance of metabolic homeostasis through adipose tissue crosstalk[J]. Cell Metab, 2016, 23(5):770 - 784. doi:10.1016/j.cmet.2016.04.011.

[8] Hafiane A, Daskalopoulou SS. Adiponectin's mechanisms in high-density

lipoprotein biogenesis and cholesterol efflux[J]. Metabolism, 2020, 113:154393. doi:10.1016/j.metabol.2020.154393.

[9] 李兰兰,任建功. 瘦素、脂联素与代谢综合征的相关性研究进展[J]. 中国糖尿病杂志,2019,27(8):632-634. doi:10.3969/j.issn.1006-6187.2019.08.015.

[10] Shabalala SC, Dludla PV, Mabasa L, et al. The effect of adiponectin in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the potential role of polyphenols in the modulation of adiponectin signaling[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 131: 110785. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110785.

[11] 吕志慧,常小倩,薛万腾,等. 脂联素在冠状动脉粥样硬化性心脏病及其危险因素中的研究进展[J]. 国际心血管病杂志,2020,47(1):5-8. doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.01.002.

[12] Engin A. Adiponectin-resistance in obesity[J]. Adv Exp Med Biol, 2017,960:415-441. doi:10.1007/978-3-319-48382-5_18.

[13] Xu L, Bao HG, Si YN, et al. Effects of adiponectin on acute lung injury in cecal ligation and puncture-induced sepsis rats[J]. J Surg Res, 2013,183(2):752-759. doi:10.1016/j.jss.2013.01.055.

[14] Jin X, Chen J, Hu Z, et al. Genetic deficiency of adiponectin protects against acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2013, 83(4):604-614. doi:10.1038/ki.2012.408.

[15] Dikmen K, Bostanci H, Gobut H, et al. Recombinant adiponectin inhibits inflammation processes via NF-kB pathway in acute pancreatitis[J]. BratislLek Listy, 2018, 119(10):619-624. doi:10.4149/BLL_2018_110.

[16] Wang D, Zhang S, Liu B, et al. Anti-inflammatory effects of adiponectin in cigarette smoke-activated alveolar macrophage through the COX-2/PGE_2 and TLRs signaling pathway[J]. Cytokine, 2020, 133:155148. doi:10.1016/j.cyto.2020.155148.

[17] Zhao W, Wu C, Li S, et al. Adiponectin protects palmitic acid induced endothelial inflammation and insulin resistance via regulating ROS/IKKβ pathways[J]. Cytokine, 2016, 88:167-176. doi:10.1016/j.cyto.2016.09.005.

[18] Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, et al. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity[J]. Nature, 2013, 503(7477):493-499. doi:10.1038/nature12656.

[19] Okada-Iwabu M, Iwabu M, Ueki K, et al. Perspective of small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity[J]. Diabetes Metab J, 2015, 39(5):363-372. doi:10.4093/dmj.2015.39.5.363.

[20] Zhou Q, Xiang H, Li A, et al. Activating adiponectin signaling with exogenous adiporon reduces myelin lipid accumulation and suppresses macrophage recruitment after spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2019, 36(6):903-918. doi:10.1089/neu.2018.5783.

[21] Vos DY, van de Sluis B. Function of the endolysosomal network in cholesterol homeostasis andmetabolic associated fatty liver disease (MAFLD)[J]. Mol Metab, 2021, 5:101146. doi:10.1016/j.molmet.2020.101146.

[22] 孙启越,李春艳,孟 华. 非甾体类抗炎药对肝脏损伤作用的研究进展[J]. 临床消化病杂志,2018,30(3):198-201. doi:10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2018.03.17.

[23] Xu XY, Wang Z, Ren S, et al. Improved protective effects of American ginseng berry against acetaminophen-induced liver toxicity through TNF-α-mediated caspase-3/-8/-9 signaling pathways[J]. Phytomedicine, 2018, 51: 128-138. doi: 10.1016/j.phymed.2018.09.234.

[24] Yang Q, Fu C, Zhang X, et al. Adiponectin protects against uric acidinduced renal tubular epithelial inflammatory responses via the AdipoR1/AMPK signaling pathway[J]. Int J Mol Med, 2019, 43(3): 1542-1552. doi:10.3892/ijmm.2019.4072.

[25] Hao R, Su G, Sun X, et al. Adiponectin attenuates lipopolysaccharide-induced cell injury of H9c2 cells by regulating AMPK pathway[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2019, 51(2):168-177. doi:10.1093/abbs/gmy162.

[26] Hou Y, Wang XF, Lang ZQ, et al. Adiponectin alleviates blood hypercoagulability via inhibiting endothelial cell apoptosis induced by oxidative stress in septic rats[J]. Iran J Basic Med Sci, 2018, 21(10):1013-1019. doi:10.22038/IJBMS.2018.29389.7117.

[27] Ridlo MR, Kim EH, Taweechaipaisankul A, et al. Adiponectin improves in vitro development of cloned porcine embryos by reducing endoplasmic reticulum stress and apoptosis[J]. Animals (Basel), 2021, 11(2):473. doi:10.3390/ani11020473.

[28] Xu N, Zhang Y, Doycheva DM, et al. Adiponectin attenuates neuronal apoptosis induced by hypoxia-ischemia via the activation of AdipoR1/APPL1/LKB1/AMPK pathway in neonatal rats[J]. Neuropharmacology, 2018, 133: 415-428. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.02.024.

[29] Zhang Y, Zhao J, Li R, et al. AdipoRon, the first orally active adiponectin receptor activator, attenuates postischemic myocardial apoptosis through both AMPK-mediated and AMPK-independent signalings[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2015, 309(3): E275-E282. doi: 10.1152/ajpendo.00577.2014.

[30] Kim Y, Lim JH, Kim MY, et al. The adiponectin receptor agonist AdipoRon ameliorates diabetic nephropathy in a model of type 2 diabetes[J]. J Am SocNephrol, 2018, 29(4):1108-1127. doi:10.1681/ASN.2017060627.

(编辑:贺绍梅)