doi:10.11659/jjssx.07E021105

·基础研究·

青藤碱对蛛网膜下腔出血后炎症反应及早期脑损伤的影响

傅传经[1],高觉民[1],李 翔[2],吴鹤鸣[2] (1.江苏省中医院神经外科,江苏 南京 210029;2.南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院神经外科,江苏 南京 210006)

[摘 要] **目的** 探讨青藤碱(SIN)对蛛网膜下腔出血(SAH)后炎症反应及早期脑损伤的影响。**方法** 取36只SD大鼠,随机分为Sham组、SAH组和SAH+SIN组,每组12只。Sham组大鼠仅切开头皮,SAH组和SAH+SIN组大鼠采用枕大池二次注血法建立SAH模型,SAH+SIN组大鼠在建模后30 min腹腔注射SIN 50 mg/kg。记录各组大鼠神经功能评分、脑水肿情况,采用TUNEL染色检测神经细胞凋亡情况,采用Western blot检测神经细胞中NLRP3、IL-1β、TNF-α等蛋白表达情况。**结果** 与Sham组相比,SAH组及SAH+SIN组脑组织水含量、凋亡神经细胞明显增加,神经功能评分明显降低($P<0.05$),NLRP3、IL-1β及TNF-α表达明显升高($P<0.05$);与SAH组相比,SAH+SIN组脑组织水含量降低,凋亡神经细胞明显减少($P<0.05$),神经功能评分明显升高($P<0.05$),且NLRP3、IL-1β及TNF-α表达明显降低($P<0.05$)。**结论** 青藤碱可明显减轻SAH后炎症反应,并可有效减轻出血后早期脑损伤,起到脑保护作用。

[关键词] 青藤碱;蛛网膜下腔出血;脑损伤;炎症反应;动脉瘤破裂

[中图分类号] R743.35 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-07-19

Effect of sinomenine on inflammatory reaction and early brain injury after subarachnoid hemorrhage

FU Chuan-jing[1],GAO Jue-min[1],LI Xiang[2],WU He-ming[2] (1.Department of Neurosurgery,Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine,Nanjing Jiangsu 210029,China;2.Department of Neurosurgery,Nanjing Hospital,Nanjing Medical University/Nanjing First Hospital,Nanjing Jiangsu 210006,China)

Abstract: Objective To investigate the effect of sinomenine (SIN) on inflammatory reaction and early brain injury after subarachnoid hemorrhage (SAH). **Methods** A total of 36 SD rats were selected and randomly divided into the Sham group,the SAH group and the SAH+SIN group,with 12 rats in each group. Rats in the Sham group received scalp incision only,and SAH model was established by double cisterna magna blood injection in the SAH group and the SAH+SIN group. Rats in the SAH+SIN group were intraperitoneally injected with 50 mg/kg of SIN 30 minutes after modeling. Neurological function scores and cerebral edema of rats in each group were recorded,the neuronal apoptosis was detected by TUNEL staining, and the protein expression of NLRP3,IL-1β and TNF-α were detected by Western blot. **Results** Compared with the Sham group,brain water content and apoptotic neurocytes of rats were significantly increased,but neurological function scores were decreased ($P<0.05$),the expression of NLRP3,IL-1β and TNF-α were significantly increased in the SAH group and the SAH+SIN group ($P<0.05$). Compared with the SAH group,brain water content was decreased,apoptotic neurocytes were significantly reduced ($P<0.05$),neurological function scores was significantly increased ($P<0.05$),and the expression of NLRP3,IL-1β and TNF-α were significantly decreased ($P<0.05$) in the SAH+SIN group. **Conclusion** Sinomenine can significantly alleviate the inflammatory reaction and early brain injury after SAH,which has a brain protective function.

Keywords: sinomenine;subarachnoid hemorrhage;brain injury;inflammatory reaction;aneurysm rupture

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage,SAH)多是由于颅内血管壁破裂,血液直接流入蛛网膜下腔引起一系列症状的疾病,具有较高的致残率和致死率,而动脉瘤破裂是其最常见的病因[1]。SAH后早期脑损伤是指SAH后72 h内的继发性损伤,以继发性细胞凋亡、炎症反应为主要特征,其病理生理机制十分复杂;炎症反应是早期脑损伤发生、发展的重要环节,也是SAH患者出现神经功能障碍的最重要原因之一[2-3]。因此,减轻SAH后的炎症反应,从而减少继发性细胞凋亡是预防早期脑损伤的重点,同时也是近年来研究的热点。以往关于SAH后炎症反应及早期脑损伤的研究多集中于化学合成药物,而中药是我国传统医学的重要组成部分,随着中药分离纯化技术的发展,中药单体近年来逐渐成为了神经保护剂相关研究的热点。青藤碱(sinomenine,SIN)是从中药青风藤中提取的生物碱,可有效抑制多种炎症因子的活性,从而

[基金项目] 江苏省中医药局科技项目(JD201809);江苏省卫生健康委医学科研面上项目(M2020046);南京医科大学科技发展基金(NMUB2019148)

[通信作者] 吴鹤鸣,E-mail:wuhm124@163.com

减轻各种原因导致的组织器官炎性损伤[4],还可明显减轻创伤性脑损伤后神经细胞凋亡,但目前国内外尚无 SIN 对 SAH 后炎症反应及早期脑损伤的影响及相关机制的研究。本研究拟建立大鼠 SAH 模型,探讨 SIN 对 SAH 后炎症反应及早期脑损伤的影响,为临床 SAH 的治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 药物与试剂

青藤碱注射液(湖南正清制药集团股份有限公司,国药准字:Z43020279,规格:50 mg/2 mL)、β-actin 一抗(Bioworld 生物技术公司,批号:AP0060)、戊巴比妥钠(北京普博斯生物科技有限公司,批号:20181222)、4% 多聚甲醛固定液(上海歌凡生物科技有限公司,批号:G1101)、SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒(上海碧云天生物有限公司,批号:P0012AC)、蛋白质提取试剂盒(南京翼飞雪生物科技有限公司,批号:YWB001)、山羊二抗(Bioworld 生物技术公司,批号:BS12478)

1.2 实验动物分组及 SAH 模型建立

选用 SPF 级成年雄性 SD 大鼠 36 只,体质量 280 ~ 310 g,由南京中医药大学动物实验中心提供[使用许可证号:SYXK(苏)2018-0049],采用随机数字表法将大鼠分为 Sham 组、SAH 组和 SAH + SIN 组,每组 12 只。所有大鼠均在实验前 7 d 放入实验环境中饲养以适应实验环境,在光照和黑暗各 12 h 环境下自由进食和饮水。所有大鼠均使用 2% 戊巴比妥钠 50 mg/kg 腹腔注射麻醉后仰卧于操作台,经大鼠股动脉抽取自体血 0.3 mL。SAH 组和 SAH + SIN 组大鼠止血后,将大鼠俯卧固定于操作台,头颈部备皮并碘伏消毒、铺巾。在大鼠左右耳根连线中点摸到枕外隆凸,以其下大约 0.5 cm 处为穿刺点,沿中线在颈部皮肤作 1 个长约 1.5 cm 的纵行切口,钝性分离皮下组织,找到枕骨大孔后经环枕膜穿刺,回抽见脑脊液后将自体血以 0.1 mL/min注入枕大池,同时注意观察大鼠生命体征变化,注射完毕后以止血纱封闭穿刺口,并逐层缝合切口。注血时使大鼠保持头低位 30 min,间隔 48 h 再次注血,所有实验大鼠均于造模后返回原笼子中。Sham 组大鼠仅切开头皮;SAH 组大鼠枕大池注血造模;SAH + SIN 组大鼠造模 30 min 后给予腹腔注射 SIN 50 mg/kg。大鼠造模后 24 h,用 2% 戊巴比妥钠麻醉并仰卧位固定,打开胸腔及心包,迅速剪开右心耳,并经左心室灌注 4 ℃生理盐水,待肝发白后迅速断头取脑,若脑基底池蛛网膜下腔布满血液表示造模成功。

1.3 神经功能评分

造模后 24 h,采用改良 Garcia 评分评价所有大鼠的神经功能,包括自主运动、体态对称性、前肢伸展、网屏实验、身体触觉和胡须触觉反射等项目,每项评分 0 ~ 3 分,得分范围 0 ~ 18 分,得分越低表明神经功能障碍越严重。

1.4 标本制备

大鼠(每组 6 只)断头取伤灶周围脑组织并置于试管中,按照蛋白提取试剂盒(上海碧云天生物有限公司,P0027)说明书提取总蛋白,加入含蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液并匀浆,于 4 ℃以 12 000 r/min 的速度离心 15 min,取上清液为总蛋白,加入 5 × Lodding buffer 并加热 5 min 使蛋白变性,随后于 - 70 ℃低温保存。用于 TUNEL 染色的大鼠(每组 6 只)麻醉后心脏灌注 PBS 和 4% 多聚甲醛,取脑组织制作冰冻切片。

1.5 脑水肿检测

神经功能评分测定完成后,将大鼠(每组 6 只)断头处死取脑组织,滤纸吸干后用电子天平称量湿重,然后置于 100 ℃烘箱中烘烤 72 h 至脑组织的重量不再变化(2 次称重误差 <0.2 mg),记为干重,然后计算脑组织水含量,脑组织水含量 = [(湿重 - 干重)]/湿重 × 100%。

1.6 Western blot 检测蛋白表达

用 10% 的聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),恒压 110 V 电泳至蛋白完全分离后,250 mA 目标蛋白转至 PDFA 膜上,用 5% 脱脂牛奶封闭 1 h,然后加入 β-actin(1∶2 000)、NLRP3(1∶1 000)、IL-1β(1∶1 000)及 TNF-α(1∶1 000)一抗 4 ℃孵育过夜,用 TBST 漂洗 3 次,再用辣根过氧化物酶标记的二抗孵育 2 h,TBST 漂洗 3 次,以 ECL 发光液(Millipore)显影后用自动曝光仪(Fuji Hyperfilm,日本)曝光。用 UN-SCAN-IT 软件(Silk Scientific Inc,美国)分析灰度值。

1.7 TUNEL 染色检测细胞凋亡

取冰冻切片,复温后冷丙酮固定 10 min,PBS 清洗 3 次,每次 5 min,山羊血清封闭 1 h,加入 NeuN 一抗(1∶100)4 ℃孵育过夜,PBS 洗涤 3 次,每次 5 min;加入二抗(1∶200),室温孵育 1 h,PBS 漂洗 3 次,每次 5 min;切片晾干后加入 DAB 显色液;光镜下确定染色满意后,蒸馏水冲洗,Harris 苏木素染色 3 min,用浓度大于 1% 的酒精浸润,再用蒸馏水冲洗,浸入氨水中,蒸馏水再次冲洗,晾干后中性树胶封片。显微镜下观察阳性细胞。

1.8 统计学分析

应用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析，计量资料用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，采用 t 检验；计数资料采用 χ^2 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠神经功能评分与脑水肿

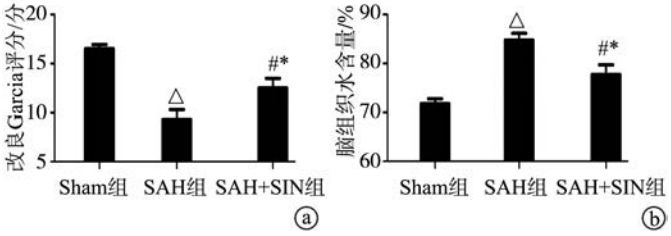
与 Sham 组相比，SAH 组及 SAH + SIN 组神经功能评分明显降低，脑组织水含量明显增加（$P<0.05$）；与 SAH 组相比，SAH + SIN 组神经功能评分明显升高，脑组织水含量明显降低（$P<0.05$），见图 1。

2.2 大鼠神经细胞凋亡

与 Sham 组相比，SAH 组及 SAH + SIN 组凋亡神经细胞明显增加（$P<0.05$）；与 SAH 组相比，SAH + SIN 组凋亡神经细胞明显减少（$P<0.05$），见图 2。

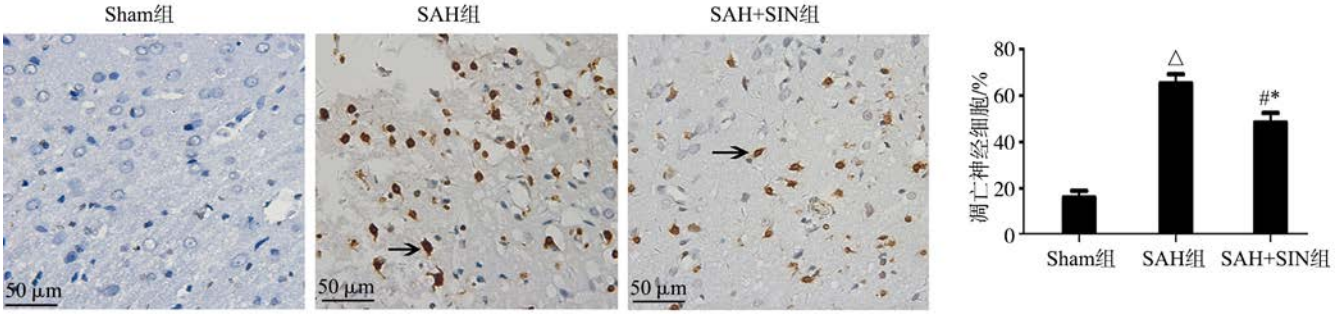
2.3 大鼠 NLRP3、IL-1β 及 TNF-α 表达

与 Sham 组相比，SAH 组及 SAH + SIN 组 NLRP3、IL-1β、TNF-α 表达明显升高（$P<0.05$）；与 SAH 组相比，SAH + SIN 组 NLRP3、IL-1β 及 TNF-α 表达明显降低（$P<0.05$），见图 3。



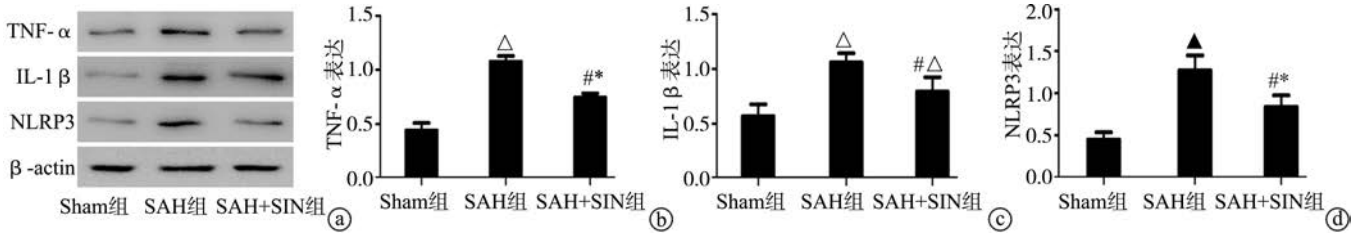
a：大鼠神经功能评分；b：大鼠脑组织水含量 *：与 Sham 组相比，$P<0.05$；△：与 Sham 组相比，$P<0.001$；#：与 SAH 组相比，$P<0.05$

图 1 大鼠神经功能评分及脑水肿情况的比较



黑色箭头：阳性细胞；*：与 Sham 组相比，$P<0.01$；△：与 Sham 组相比，$P<0.001$；#：与 SAH组相比，$P<0.05$

图 2 大鼠神经细胞凋亡情况比较



a：Western blot 检测蛋白表达；b：TNF-α 蛋白相对表达量；c：IL-1β 蛋白相对表达量；d：NLRP3 蛋白相对表达量 *：与 Sham 组相比，$P<0.05$；△：与 Sham 组相比，$P<0.01$；▲：与 Sham 组相比，$P<0.001$；#：与 SAH 组相比，$P<0.05$

图 3 大鼠炎症因子表达情况的比较

3 讨论

SAH 后早期脑损伤主要是由于血液短时间内大量进入蛛网膜下腔导致颅内压急剧升高，脑灌注压随之降低，从而引起脑细胞急性缺血缺氧；同时，红细胞分解释放出血红蛋白、含铁血黄素等大量生物活性物质，激活了 SAH 后神经细胞凋亡的过程[5]。大量研究证明，SAH 后早期脑损伤是 SAH 预后不良的重要因素，也是 SAH 致残、致死的主要原因[6-7]。本研究结果显示，与 Sham 组相比，SAH 组大鼠脑组织水含量较高，表明脑水肿明显，SAH 后大鼠脑细胞处于缺血、缺氧状态，且颅内压增高；SAH 组大鼠神经功能评分明显降低，表明 SAH 后大鼠发生了神经功能缺失；SAH 组大鼠凋亡神经细胞明显增加，表明 SAH 导致了明显的早期脑损伤。因此，SAH 后对早期脑损伤进行干预，在预防 SAH 后神经功能障碍方面有重大意义，但目前临床尚无公认的有效处理措施。

SAH 后红细胞降解产物也可诱导多种炎症因子分泌，并激活下游级联放大反应介导神经元凋亡，进而导致早期脑损伤[8]。因此，神经炎症与 SAH 后早期脑损伤的发生、发展密切相关。炎性小体 NLRP3 及其下游 IL-1β、IL-18 等因子的激活可导致更多炎症细胞的

聚集,产生级联放大效应,导致血管细胞损伤及细胞凋亡。而 SAH 后小胶质细胞被大量激活,血管内皮细胞黏附因子的表达增加,释放 IL-1β、TNF-α 等炎症因子,导致早期脑损伤[9-10]。TNF-α 是多种神经元及神经周围细胞受刺激时分泌的一种促炎因子,可在突触水平诱导神经细胞结构变化,并可通过突触神经元细胞膜上的 TNF 受体调节神经元功能,诱导神经元凋亡[11]。因此,本研究选择检测 NLRP3、IL-1β 和 TNF-α 等炎症反应指标,结果显示,SAH 组 NLRP3、IL-1β 及 TNF-α 表达较 Sham 组明显增加,表明炎症反应被激活。因此,抑制 SAH 后的早期神经炎症反应是减轻早期脑损伤的重要途径,同时也是改善 SAH 预后的重要手段。

SIN 是从传统中草药青风藤根茎中提取的生物碱单体,其自身含有的酚羟基可产生较强的抗炎、抗氧化等作用[12-13]。SIN 可清除氧自由基,减轻脂质过氧化,从而缓解各种原因导致的器官损伤[14];此外,其在脑缺血性及出血性卒中和神经退行性疾病等中枢神经系统疾病中可产生神经保护作用。有研究证明,SIN 可以减轻阿尔茨海默病中淀粉样蛋白聚集导致的活性氧(reactive oxygen species, ROS)、活性氮(reactive nitrogen species,RNS)相关的炎症反应,从而发挥神经保护作用[15]。而在脑梗死模型中,SIN 预处理或者缺血后干预均可缩小梗死面积,改善预后[16-17]。本研究结果显示,SAH + SIN 组大鼠 SAH 后的脑组织水含量明显低于 SAH 组,神经功能评分明显高于 SAH 组,表明 SIN 可明显减轻 SAH 导致的脑水肿,从而改善颅内压,同时还可减轻 SAH 后的运动功能障碍,促进神经功能恢复。

动物实验已证明,SIN 可减轻创伤性脑损伤后二次损伤导致的神经细胞凋亡,且对中枢神经系统的缺血再灌注损伤具有保护作用[18-19]。本课题组前期的研究结果表明,SIN 可有效减轻创伤性脑损伤后线粒体凋亡,具有明显的神经保护作用[20]。有研究发现,SIN 可有效抑制 NADPH 氧化酶从而减轻脂多糖诱导的神经细胞凋亡,还可抑制脑出血后小胶质细胞活化,降低 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 的水平及 NF-κB 的活性,减少 ROS 的产生,从而发挥神经保护作用[21-22]。本研究结果显示,与 SAH 组相比,SAH + SIN 组 NLRP3、IL-1β 及 TNF-α 表达均明显降低,且神经细胞凋亡明显减少,表明 SIN 可有效减轻 SAH 后的炎症反应,从而缓解早期脑损伤,具有神经保护作用,其可能通过阻断 NLRP3 的激活途径发挥作用。

综上所述,SIN 可明显减轻 SAH 后的炎症反应,从而减轻早期脑损伤,具有一定的神经保护作用,但具体作用机制还需进一步研究。

[参考文献]

[1] vanDonkelaar CE, Bakker NA, Birks J, et al. Prediction of outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2019, 50(4): 837 - 844. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023902.

[2] Li P, Li X, Deng P, et al. Activation of adenosine A3 receptor reduces early brain injury by alleviating neuroinflammation after subarachnoid hemorrhage in elderly rats[J]. Aging (Albany NY), 2020, 13(1): 694 - 713. doi: 10.18632/aging.202178.

[3] Wei C, Guo S, Liu W, et al. Resolvin D1 ameliorates inflammation-mediated blood-brain barrier disruption after subarachnoid hemorrhage in rats by modulating A20 and NLRP3 inflammasome[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 610734. doi: 10.3389/fphar.2020.610734.

[4] Ma JL, Ji K, Shi LQ, et al. Sinomenine attenuated capsaicin-induced increase in cough sensitivity in guinea pigs by inhibiting SOX5/TRPV1 axis and inflammatory response[J]. Front Physiol, 2021, 12: 629276. doi: 10.3389/fphys.2021.629276.

[5] Song JH, Jia HY, Shao TP, et al. Hydrogen gas post-conditioning alleviates cognitive dysfunction and anxiety-like behavior in a rat model of subarachnoid hemorrhage[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(4): 1121. doi: 10.3892/etm.2021.10555.

[6] Torné R, Hoyos J, Llull L, et al. Edema resolution and clinical assessment in poor-grade subarachnoid hemorrhage: useful indicators to predict delayed cerebral infarctions? [J]. J Clin Med, 2021, 10(2): 321. doi: 10.3390/jcm10020321.

[7] Zhang J, Nie Y, Pang Q, et al. Effects of stellate ganglion block on early brain injury in patients with subarachnoid hemorrhage: a randomised control trial[J]. BMC Anesthesiol, 2021, 21(1): 23. doi: 10.1186/s12871 - 020 - 01215 - 3.

[8] Chen J, Zhang C, Yan T, et al. Atorvastatin ameliorates early brain injury after subarachnoid hemorrhage via inhibition of pyroptosis and neuroinflammation[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(10): 6920 - 6931. doi: 10.1002/jcp.30351.

[9] Xu P, Tao C, Zhu Y, et al. TAK1 mediates neuronal pyroptosis in early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 188. doi: 10.1186/s12974 - 021 - 02226 - 8.

[10] Zhang X, Wu Q, Zhang Q, et al. Resveratrol attenuates early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage via inhibition of NLRP3 inflammasome activation[J]. Front Neurosci, 2017, 11: 611. doi: 10.3389/fnins.2017.00611.

[11] Peng W, Wu X, Feng D, et al. Cerebral cavernous malformation 3 relieves subarachnoid hemorrhage-induced neuroinflammation in rats through inhibiting NF-kB signaling pathway[J]. Brain Res Bull, 2020, 160: 74 - 84. doi: 10.1016/j.brainresbull.2020.04.003.

[12] Wang X, Liu Y, Zhang H, et al. Sinomenine alleviates dorsal root ganglia inflammation to inhibit neuropathic pain via the p38 MAPK/CREB signalling pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 897: 173945. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173945.

[13] Bai S, Wen W, Hou X, et al. Inhibitory effect of sinomenine on lung cancer cells via negative regulation of α7 nicotinic acetylcholine receptor[J]. J Leukoc Biol, 2021, 109(4): 843 - 852. doi: 10.1002/JLB.6MA0720 - 344RRR.

[14] Li YY, Zheng G, Liu L. Bioinformatics based therapeutic effects of sinomenium acutum[J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(2): 122 - 130. doi: 10.1007/s11655 - 018 - 2796 - 6.

[15] Singh D, Agrawal A, Singal C, et al. Sinomenine inhibits amyloid beta-induced astrocyte activation and protects neurons against indirect toxicity[J]. Mol Brain, 2020, 13(1): 30. doi: 10.1186/s13041 - 020 - 00569 - 6.

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)