doi:10.11659/jjssx.07E022051

·基础研究·

甘草素对急性肾损伤小鼠的保护机制研究

胡佳丽[1],曹 卉[1],雷 茹[1],崔 娟[2],崔 婧[2] (1.河北北方学院附属第一医院血液净化科,河北 张家口 075000;2.河北北方学院附属第一医院重症医学科,河北 张家口 075000)

[摘 要] **目的** 探究甘草素对脂多糖(LPS)诱导的急性肾损伤小鼠的保护作用机制。**方法** 将雄性昆明小鼠随机分为对照组、LPS组、LPS+甘草素3.75 mg/kg组、LPS+甘草素7.5 mg/kg组、LPS+甘草素15 mg/kg组和LPS+地塞米松组,每组8只。苏木素-伊红(HE)染色观察肾组织病理变化;全自动生化分析仪检测血清肌酐和血清尿素氮水平。酶联免疫吸附测定(ELISA)检测肾组织中IL-6、IL-1β和TNF-α水平;Western blot检测肾组织中IκBα和NF-κBp65蛋白的磷酸化水平和Toll样受体4(TLR4)、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)、Caspase-1、IL-1β蛋白表达水平。**结果** 与对照组相比,LPS组小鼠肾组织中有大量炎症细胞浸润,血清肌酐、血清尿素氮、IL-6、IL-1β、TNF-α水平及p-IκBα/IκBα、p-NF-κBp65/NF-κBp65、TLR4、NLRP3、Caspase-1、IL-1β均显著上调,差异均有统计学意义($P<0.05$)。然而在LPS+甘草素7.5 mg/kg组、LPS+甘草素15 mg/kg组和LPS+地塞米松组中,这些指标变化均发生逆转。**结论** 甘草素可能通过抑制NLRP3和NF-κB信号通路缓解LPS诱导的小鼠急性肾损伤。

[关键词] 甘草素;脂多糖;炎症;NLRP3通路;NF-κB通路
[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-07-14

Protective mechanism of liquiritigenin on acute kidney injury in mice

HU Jia-li[1], CAO Hui[1], LEI Ru[1], CUI Juan[2], CUI Jing[2] (1.Department of Blood Purification, First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou Hebei 075000, China; 2.Department of Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou Hebei 075000, China)

Abstract: Objective To explore the protective mechanism of liquiritigenin on lipopolysaccharide (LPS)-induced acute kidney injury in mice. **Methods** Male Kunming mice were randomly divided into the control group, the LPS group, the LPS+liquiritigenin 3.75 mg/kg group, the LPS+liquiritigenin 7.5 mg/kg group, the LPS+liquiritigenin 15 mg/kg group and the LPS+dexamethasone group, with 8 mice in each group. The pathologic changes of kidney tissue were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining. The levels of serum creatinine and serum urea nitrogen were detected by automatic biochemical analyzer. The levels of IL-6, IL-1β and TNF-α in renal tissue were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Western blot was used to detect the phosphorylation levels of IκBα and NF-κBp65 protein and the expression levels of Toll-like receptor 4 (TLR4), NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3(NLRP3), Caspase-1 and IL-1β proteins in renal tissue. **Results** Compared with the control group, there were a large number of inflammatory cell infiltration in the renal tissue of mice in the LPS group, and the levels of serum creatinine, serum urea nitrogen, IL-6, IL-1β and TNF-α and p-IκBα/IκBα, p-NF-κBp65/NF-κBp65, TLR4, NLRP3, Caspase-1 and IL-1β were significantly up-regulated, the differences were statistically significant ($P<0.05$). However, the changes of these indexes were reversed in the LPS+liquiritigenin 7.5 mg/kg group, the LPS+liquiritigenin 15 mg/kg group and the LPS+dexamethasone group. **Conclusion** Liquiritigenin may alleviate LPS-induced acute kidney injury in mice by inhibiting NLRP3 and NF-κB signaling pathways.

Keywords: liquiritigenin;lipopolysaccharide;inflammation;NLRP3 pathway;NF-κB pathway

急性肾损伤是全球性的公共卫生问题,其发病率和病死率均较高[1]。急性肾损伤表现为肾功能迅速下降,血浆电解质、血液动力学、营养和水的体内稳态被打破[2]。除了透析,目前尚无其他有效可靠的方法治疗急性肾损伤[3]。因此,寻找有效的治疗剂非常有必要。急性肾损伤的发病机制复杂,涉及肾小管、微血管和炎症等,这些机制可能相互作用并相互放大[3]。以往的研究表明,脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)可能引起细胞因子风暴、氧化应激加剧、低血压、肾灌注不足,最终导致肾功能逐渐下降[4]。Toll样受体4(Toll like receptor 4,TLR4)是LPS的主要受体,其与LPS结合后被激活,并诱导下游信号级联以及炎症细胞因子的表达[3]。NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3,NLRP3)是NOD样受体家族最重要的成员之

[基金项目] 2021年河北省医学科学研究计划项目(20210759)
[通信作者] 胡佳丽,E-mail:hujiali9361@163.com

一。越来越多的研究表明,NLRP3炎性小体对急性肾损伤的发展至关重要[5-7]。甘草素是从甘草中提取的一种多酚类黄酮化合物结构体,具有抗炎、保肝、调血脂、抗氧化、抗癌和调节雌激素等多种生化和药理特性[8],其可通过抑制NF-κB和NLRP3炎性小体通路减轻高葡萄糖诱导的系膜基质积聚、氧化应激和炎症[9]。但目前甘草素对急性肾损伤的作用尚不清楚。因此,本研究探讨甘草素对急性肾损伤进展的影响和相关作用机制,以期为急性肾损伤的治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和仪器

甘草素(批号:21031707)购自MCE中国;苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色试剂盒(批号:20112013)购自北京索莱宝科技有限公司;One Step PrimeScript™逆转录PCR试剂盒(批号:51173026)购自大连宝生物公司;Power SYBR Green PCR Master Mix(批号:4367659)购自美国ABI公司;酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)试剂盒购自南京建成生物工程研究所;TRIzol试剂(批号:190316)、RIPA裂解液(批号:200708)、BCA蛋白浓度测定试剂盒(批号:200122)和超敏ECL化学发光试剂盒(批号:210118)购自上海碧云天生物有限公司;p-NF-κBp65(批号:3033)、NF-κBp65(批号:3034)、p-IκBα(批号:2859)、IκBα(批号:4812)和TLR4(批号:14358)一抗购自美国CST公司;NLRP3(批号:263899)、Caspase-1(批号:138483)、IL-1β(批号:234437)一抗和辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase,HRP)标记的山羊抗兔IgG二抗(批号:205718)购自英国Abcam公司。TC6010L全自动生化分析仪(江西特康科技有限公司);RX51光学显微镜(日本Olympus公司);NanoDrop 2000分光光度计、Varioskan LUX多功能酶标仪和Applied Biosystems 7500实时荧光定量PCR系统(美国ThermoFisher公司);Chemi-DocTM XRS凝胶成像系统(美国Bio-Rad公司)。

1.2 实验动物

雄性昆明小鼠48只购自河北省实验动物中心[许可证号:SCXK(冀)2018-004],饲养条件:温度20~25 ℃,湿度50%~60%,明暗循环12 h,自由进食和饮水。本研究获河北北方学院附属第一医院伦理委员会批准(No. 2022007)。

1.3 分组及给药

雄性昆明小鼠随机分为对照组、LPS组、LPS+甘草素3.75 mg/kg组、LPS+甘草素7.5 mg/kg组、LPS+甘草素15 mg/kg组、LPS+地塞米松组,每组8只。LPS+甘草素3.75 mg/kg组、LPS+甘草素7.5 mg/kg组、LPS+甘草素15 mg/kg组、LPS+地塞米松组小鼠每天分别腹腔注射3.75、7.5、15 mg/kg甘草素和5 mg/kg地塞米松,持续5 d;对照组和LPS组给予等量生理盐水2 mL/100 g。最后一次给药后1 h,除对照组外,所有小鼠均腹腔注射LPS(10 mg/kg);而对照组小鼠仅注射生理盐水。24 h后,将所有小鼠用戊巴比妥钠麻醉,摘掉眼球取血,并在4 ℃下以3 500 r/min离心10 min,收集血清,采用全自动生化分析仪检测血清肌酐和尿素氮水平。然后颈脱位处死小鼠,收集肾组织。

1.4 HE染色观察肾组织病理变化

肾组织在4%多聚甲醛溶液中固定24 h后,石蜡包埋并切片,厚度约4 μm,分别用苏木素和伊红染色,光学显微镜下观察肾组织病理学变化。

1.5 qRT-PCR分析肾组织中中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin,NGAL)和肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1,KIM-1)的mRNA表达

使用TRIzol试剂提取肾组织总RNA。使用NanoDrop 2000测定mRNA浓度。使用One Step PrimeScript™逆转录PCR试剂盒将总RNA逆转录为第一链cDNA。以cDNA为模板,使用Power SYBR Green PCR Master Mix和Applied Biosystems 7500进行qRT-PCR检测。以GAPDH为参考基因,采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算基因的相对表达量。引物序列见表1。

表1 引物序列

基因	引物序列
NGAL	F:5′-GCAGGTGGTACGTTGTGGG-3′
	R:5′-CTCTTGTAGCTCATAGATGGTGC-3′
KIM-1	F:5′-ACATATCGTGGAATCACAACGAC-3′
	R:5′-ACTGCTCTTCTGATAGGTGACA-3′
GAPDH	F:5′-GTATGACTCCACTCACGGCAAA-3′
	R:5′-GGTCTCGCTCCTGGAAGATG-3′

1.6 ELISA检测肾组织炎症因子水平

按照ELISA试剂盒操作说明书,测定肾组织中TNF-α、IL-6和IL-1β等炎症因子的含量,用酶标仪测定吸光度值。

1.7 Western blot检测蛋白表达

将肾组织在液氮中储存,取出研磨成粉末,加入RIPA裂解液于冰上裂解,于4 ℃下以10 000 r/min离心10 min后,采用BCA蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度。每个样品取20 μg总蛋白上样到12%十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶孔中,100 V电泳分离1 h,然后转移至聚偏二氟乙烯膜。室温下在5%脱脂牛奶中封闭2 h后,将膜与NLRP3(1∶1 000)、Caspase-1(1∶1 000)、p-NF-κBp65(1∶1 000)、NF-κBp65(1∶1 000)、p-IκBα

(1∶1 000)、IκBα(1∶1 000)、TLR4(1∶1 000)在4 ℃孵育过夜。加入HRP标记的山羊抗兔IgG二抗于37 ℃孵育1 h,使用ECL试剂盒进行化学发光,用Image-Pro Plus软件确定蛋白条带的灰度值。

1.8 统计学分析

采用GraphPad Prism 8.0统计学软件进行数据分析,计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,2组间比较采用*Student's t*检验,P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HE染色组织病理学观察

与对照组相比,LPS诱导的急性肾损伤模型小鼠的肾组织中有大量炎症细胞浸润。与LPS组相比,LPS+甘草素7.5 mg/kg组、LPS+甘草素15 mg/kg组、LPS+地塞米松组中炎症细胞浸润减少,见图1。

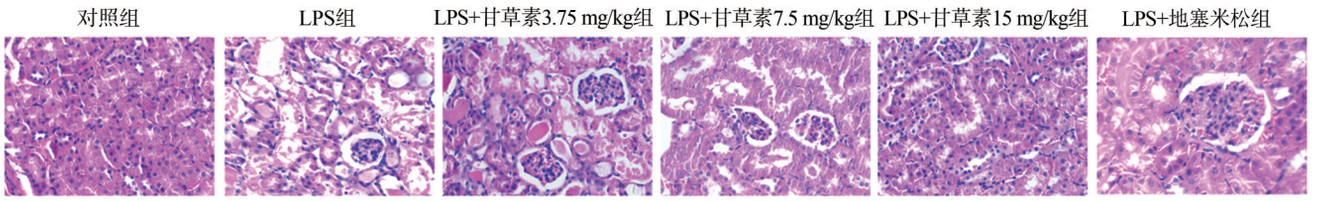


图1 肾组织HE染色(×400)

2.2 血清肌酐和尿素氮水平

与对照组相比,LPS组小鼠血清肌酐和尿素氮水平均显著升高(P<0.01)。与LPS组相比,LPS+甘草素7.5 mg/kg组、LPS+甘草素15 mg/kg组、LPS+地塞米松组中小鼠血清肌酐和尿素氮水平均显著下调(P<0.05),见表2。

表2 血清肌酐和尿素氮水平($\bar{x}\pm s$,n=8,mg/dL)

组别	肌酐	尿素氮
对照组	0.35±0.07	10.72±3.56
LPS组	1.25±0.38*	37.91±5.47*
LPS+甘草素3.75 mg/kg组	1.16±0.27	34.05±5.18
LPS+甘草素7.5 mg/kg组	0.83±0.21#	25.33±4.74△
LPS+甘草素15 mg/kg组	0.45±0.18△	13.75±4.08△
LPS+地塞米松组	0.41±0.11△	11.79±3.16△

*:与对照组相比,P<0.01;#:与LPS组相比,P<0.05;△:与LPS组相比,P<0.01

2.3 肾损伤标志物NGAL和KIM-1 mRNA水平

与对照组相比,LPS组小鼠NGAL和KIM-1 mRNA水平均显著升高(P<0.01)。与LPS组相比,LPS+甘草素7.5 mg/kg组、LPS+甘草素15 mg/kg组、LPS+地塞米松组中小鼠NGAL和KIM-1 mRNA水平均显著下调(P<0.01),见表3。

表3 肾损伤标志物NGAL和KIM-1 mRNA水平($\bar{x}\pm s$,n=8)

组别	NGAL	KIM-1
对照组	1.00±0.00	1.00±0.00
LPS组	516.58±89.17*	42.19±6.52*
LPS+甘草素3.75 mg/kg组	497.61±77.92	39.46±4.59
LPS+甘草素7.5 mg/kg组	367.18±58.34#	26.41±5.06#
LPS+甘草素15 mg/kg组	184.26±37.09#	12.29±3.48#
LPS+地塞米松组	91.06±16.73#	7.53±2.46#

*:与对照组相比,P<0.01;#:与LPS组相比,P<0.01

2.4 肾组织中炎症因子水平

与对照组相比,LPS组小鼠肾组织中炎症因子水平均显著升高(P<0.01)。与LPS组相比,LPS+甘草素7.5 mg/kg组、LPS+甘草素15 mg/kg组、LPS+地塞米松组小鼠肾组织中IL-6、IL-1β和TNF-α水平均显著下调(P<0.05),见表4。

表4 肾组织中炎症因子水平($\bar{x}\pm s$,n=8,pg/mg)

组别	IL-6	IL-1β	TNF-α
对照组	101.20±3.91	64.69±3.49	80.62±2.27
LPS组	165.74±7.25*	138.09±8.27*	140.34±7.28*
LPS+甘草素3.75 mg/kg组	159.89±8.67	132.53±10.38	137.05±7.66
LPS+甘草素7.5 mg/kg组	134.54±5.62#	105.48±4.64#	109.17±5.89#
LPS+甘草素15 mg/kg组	121.82±6.40△	83.16±5.45△	83.29±6.07△
LPS+地塞米松组	119.17±5.37△	77.51±6.34△	78.75±5.65△

*:与对照组相比,P<0.01;#:与LPS组相比,P<0.05;△:与LPS组相比,P<0.01

2.5 肾组织中TLR4、p-IκBα和p-NF-κBp65水平

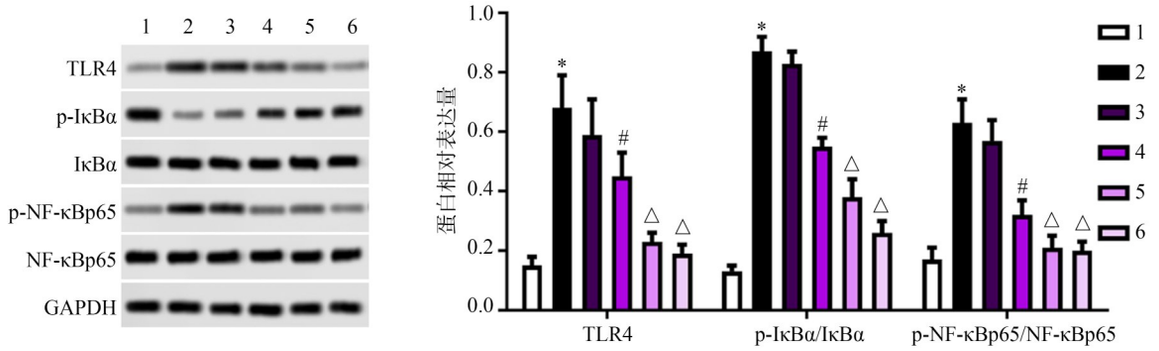
与对照组相比,LPS组小鼠肾组织中TLR4、p-IκBα/IκBα和p-NF-κBp65/NF-κBp65均显著升高(P<0.01)。与LPS组相比,LPS+甘草素7.5 mg/kg组、LPS+甘草素15 mg/kg组、LPS+地塞米松组小鼠肾组织中TLR4、p-IκBα/IκBα和p-NF-κBp65/NF-κBp65均显著下调(P<0.05),见图2。

2.6 肾组织中NLRP3、Caspase-1和IL-1β水平

与对照组相比,LPS组小鼠肾组织中NLRP3、Caspase-1和IL-1β蛋白表达均显著升高(P<0.01)。与LPS组相比,LPS+甘草素7.5 mg/kg组、LPS+甘草素15 mg/kg组、LPS+地塞米松组小鼠肾组织中NLRP3、Caspase-1和IL-1β蛋白表达均显著下调(P<0.05),见图3。

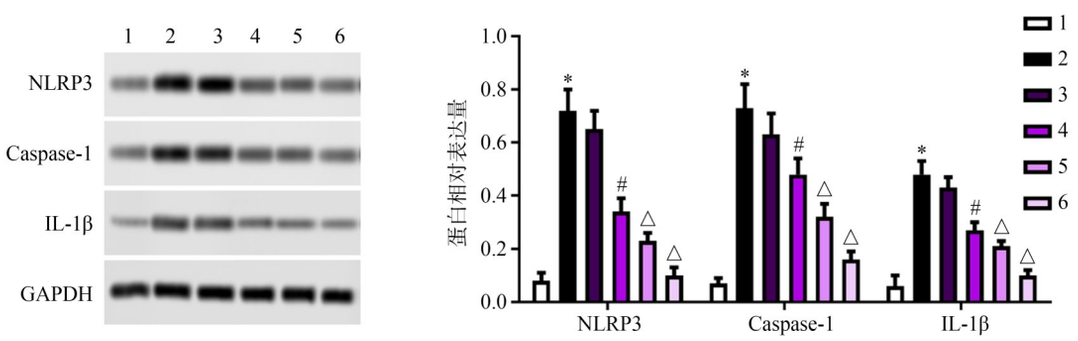
3 讨论

急性肾损伤是一种由多种因素引起的临床综合征,其特点是肾功能迅速下降[10-11]。已有研究证实甘草素能显著逆转血清和尿液中促炎细胞因子的升高,



1:对照组;2:LPS组;3:LPS+甘草素3.75 mg/kg组;4:LPS+甘草素7.5 mg/kg组;5:LPS+甘草素15 mg/kg组;6:LPS+地塞米松组 *:与对照组相比,$P<0.01$;#:与LPS组相比,$P<0.05$;△:与LPS组相比,$P<0.01$

图2 肾组织中TLR4、p-IκBα和p-NF-κBp65水平



1:对照组;2:LPS组;3:LPS+甘草素3.75 mg/kg组;4:LPS+甘草素7.5 mg/kg组;5:LPS+甘草素15 mg/kg组;6:LPS+地塞米松组 *:与对照组相比,$P<0.01$;#:与LPS组相比,$P<0.05$;△:与LPS组相比,$P<0.01$

图3 肾组织中NLRP3、Caspase-1和IL-1β水平

且主要通过抑制高尿酸血症大鼠肾NF-κB/IκBα和抑制NLRP3炎性小体激活来改善肾炎症,具有肾保护作用[12]。本研究中,小鼠注射LPS后出现肾功能异常,而使用血清尿素氮和肌酐水平升高,甘草素可明显降低血清尿素氮和肌酐水平,并显著缓解LPS诱导的病理损伤;此外,甘草素处理后,LPS诱导的肾损伤标志物NGAL和KIM-1显著下调,这些结果证实甘草素在急性肾损伤中具有一定的肾保护作用。

研究表明,具有抗炎活性的候选药物可能对脓毒症诱导的急性肾损伤有益,其中甘草素被证明在各种动物模型中能有效抑制炎症的进展[13-14]。由早期促炎细胞因子(如TNF-α和IL-1β)过量而引发的炎症反应失调可导致脓毒症晚期的组织损伤和器官功能障碍[15]。本研究中甘草素降低了受损肾组织中TNF-α、IL-1β和IL-6水平,也证实了这一点。

NF-κB通过转录调节下游基因,尤其是促炎细胞因子,对肾内炎症起关键作用。在未激活时,NF-κB p65与细胞质中的抑制剂IκBα结合,当受到LPS刺激时,IκBα被其激酶IKK磷酸化,并通过泛素-蛋白酶体途径与NF-κBp65分开降解。活化的NF-κBp65易位进入细胞核,然后作为炎症基因的转录激活因子[16]。TLR4是一种模式识别受体,可充当LPS传感器,其激活会招募炎症因子并导致肾损伤。研究表明,NF-κB和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases,MAPKs)通路由细胞膜中的TLR4二聚体介导[17]。有研究表明,人参皂苷Rb1通过调节TLR4/NF-κB/MAPKs信号通路显著减轻LPS诱导的急性肾损伤[18]。Chen等[19]的研究表明甘草素可通过TLR4/NF-κB信号通路减轻环磷酰胺诱导的小鼠肝窦内皮损伤和炎症损伤。本研究中,LPS组小鼠肾组织中TLR4、p-IκBα/IκBα和p-NF-κBp65/NF-κBp65的水平均较对照组显著升高,LPS+甘草素7.5 mg/kg组和LPS+甘草素15 mg/kg组小鼠肾组织中TLR4、p-IκBα/IκBα和p-NF-κBp65/NF-κBp65的水平均较LPS组显著下调。表明甘草素能抑制TLR4/NF-κB信号通路缓解LPS诱导的炎症损伤。

据报道,NLRP3炎性小体在急性肾损伤和慢性肾病的发病中具有重要的作用[19]。一旦NLRP3炎性小体被激活,将导致促炎细胞因子IL-1β和IL-18等的成熟和释放[20]。且有研究表明,抑制NLRP3炎性小体途径激活可减轻各种动物模型中的肾损伤[21-22]。Zhu等[9]研究表明,甘草素通过抑制NF-κB和NLRP3炎性小体

通路,可减轻高糖诱导的细胞外基质积累、氧化应激和炎症反应。本研究结果显示,LPS诱导的小鼠肾组织中NLRP3、Caspase-1和IL-1β蛋白表达水平均较对照组显著升高;而在LPS+甘草素7.5 mg/kg组和LPS+甘草素15 mg/kg组小鼠肾组织中NLRP3、Caspase-1和IL-1β蛋白表达水平均较LPS组显著下调。表明甘草素可抑制急性肾损伤小鼠中LPS激活的NLRP3炎症途径。

综上所述,甘草素可改善LPS诱导的肾炎症和病理损伤,在急性肾损伤小鼠模型中发挥肾保护作用,其潜在机制可能与抑制TLR4/NF-κB途径和NLRP3炎症途径有关。表明甘草素是治疗急性肾损伤的潜在候选药物,但需要更多的研究来探索其具体机制。

[参考文献]

[1] Manrique-Caballero CL, Del Rio-Pertuz G, Gomez H. Sepsis-associated acute kidney injury[J]. Crit Care Clin, 2021, 37(2): 279-301. doi: 10.1016/j.ccc.2020.11.010.

[2] Fan H, Su BJ, Le JW, et al. Salidroside protects acute kidney injury in septic rats by inhibiting inflammation and apoptosis[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 899-907. doi: 10.2147/DDDT.S361972.

[3] Li Y, Nourbakhsh N, Pham H, et al. Evolution of altered tubular metabolism and mitochondrial function in sepsis-associated acute kidney injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 319(2): F229-F244. doi: 10.1152/ajprenal.00390.2019.

[4] Wang Z, Wu J, Hu Z, et al. Dexmedetomidine alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by inhibiting p75NTR-mediated oxidative stress and apoptosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 5454210. doi: 10.1155/2020/5454210.

[5] Liu Z, Tang C, He L, et al. The negative feedback loop of NF-κB/miR-376b/NFKBIZ in septic acute kidney injury[J]. JCI Insight, 2020, 5(24): e142272. doi: 10.1172/jci.insight.142272.

[6] Kim YG, Kim SM, Kim KP, et al. The role of inflammasome-dependent and inflammasome-independent NLRP3 in the kidney[J]. Cells, 2019, 8(11): 1389-1401. doi: 10.3390/cells8111389.

[7] Shi Y, Wang H, Zheng M, et al. Ginsenoside Rg3 suppresses the NLRP3 inflammasome activation through inhibition of its assembly[J]. FASEB J, 2020, 34(1): 208-221. doi: 10.1096/fj.201901537R.

[8] 石盘棋,周 博,孙晓燕,等. 甘草黄酮苷元甘草素的研究及其应用[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(5): 108-112. doi: 10.3969/j.issn.2095-140X.2020.05.026.

[9] Zhu X, Shi J, Li H. Liquiritigenin attenuates high glucose-induced mesangial matrix accumulation, oxidativestress, and inflammation by suppression of the NF-κB and NLRP3 inflammasome pathways[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 976-982. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.045.

[10] Gameiro J, Fonseca JA, Outerelo C, et al. Acute kidney injury: from diagnosis to prevention and treatment strategies[J]. J Clin Med, 2020, 9(6): 1704. doi: 10.3390/jcm9061704.

[11] Gu H, Gwon MG, Kim JH, et al. Oridonin attenuates cisplatin-induced acute kidney injury via inhibiting oxidative stress, apoptosis, and inflammation in mice[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 3002962. doi: 10.1155/2022/3002962.

[12] Hongyan L, Suling W, Weina Z, et al. Antihyperuricemic effect of liquiritigenin in potassium oxonate-induced hyperuricemic rats[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84: 1930-1936. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.009.

[13] Huang Z, Zhao Q, Chen M, et al. Liquiritigenin and liquiritin alleviated monocrotaline-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome via inhibiting HSP60-induced inflammatory injury[J]. Toxicology, 2019, 428: 152307. doi: 10.1016/j.tox.2019.152307.

[14] Shi C, Wu H, Xu K, et al. Liquiritigenin-loaded submicron emulsion protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity via antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic activity[J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 1101-1115. doi: 10.2147/IJN.S235832.

[15] Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment[J]. Kidney Int, 2019, 96(5): 1083-1099. doi: 10.1016/j.kint.2019.05.026.

[16] Qi J, Rong Y, Wang L, et al. Rab7b overexpression-ameliorated ischemic brain damage following tMCAO involves suppression of TLR4 and NF-κB p65[J]. J Mol Neuro Sci, 2019, 68(2): 163-170. doi: 10.1007/s12031-019-01295-y.

[17] Li B, Liu C, Tang K, et al. Aquaporin-1 attenuates macrophage-mediated inflammatory responses by inhibiting p38 mitogen-activated protein kinase activation in lipopolysaccharide-induced acute kidney injury[J]. Inflamm Res, 2019, 68(12): 1035-1047. doi: 10.1007/s00011-019-01285-1.

[18] Gao H, Kang N, Hu C, et al. Ginsenoside Rb1 exerts anti-inflammatory effects in vitro and in vivo by modulating toll-like receptor 4 dimerization and NF-κB/MAPKs signaling pathways[J]. Phytomedicine, 2020, 69: 153197. doi: 10.1016/j.phymed.2020.53197.

[19] Chen M, Zhang C, Zhang J, et al. The involvement of DAMPs-mediated inflammation in cyclophosphamide-induced liver injury and the protection of liquiritigenin and liquiritin[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 856: 172421. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172421.

[20] Zhang D, Ji P, Sun R, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates LPS-induced chronic renal injury by inhibiting NOX4-NLRP3 signaling in mice[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 150: 112936. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112936.

[21] Borges-Rodriguez M, Shields CA, Travis OK, et al. Platelet inhibition prevents NLRP3 inflammasome activation and sepsis-induced kidney injury[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10330. doi: 10.3390/ijms221910330.

[22] Komada T, Muruve DA. The role of inflammasomes in kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2019, 15(8): 501-520. doi: 10.1038/s41581-019-0158-z.

(编辑:贺绍梅)