

多穗柯总黄酮对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用^{*}

刘晓东, 温雯静, 赵志军

(漯河医学高等专科学校, 河南漯河 462002)

摘要 目的 探讨多穗柯总黄酮(TFL)对四氯化碳(CCl₄)致小鼠急性肝损伤的保护作用及其机制。方法 小鼠随机均分为6组,正常对照组、模型对照组(6% CCl₄橄榄油溶液)、水飞蓟素组(水飞蓟素 120 mg·kg⁻¹)、TFL低、中、高剂量组(50,100,150 mg·kg⁻¹)。正常对照组、模型对照组灌胃等剂量0.9%氯化钠溶液,其余各组按剂量连续灌胃7 d,末次用药2 h后,按剂量5 mL·kg⁻¹腹腔注射6% CCl₄橄榄油溶液建立急性肝损伤模型,造模6 h后收集血清和肝脏组织。测定血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平以及肝组织白细胞介素(IL)-1β、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)-α、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MDA)水平,苏木精-伊红(HE)染色进行常规组织学观察,Western blotting法检测肝组织中含NLR家族Pyrin域蛋白3(NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)、Caspase-1水平。结果 与模型对照组比较,多穗柯总黄酮可降低肝质量、肝指数($P<0.05$),下调ALT、AST活力($P<0.05$),降低肝组织IL-1β、IL-6、TNF-α水平($P<0.05$),增加肝组织SOD、GSH-Px水平,降低MDA水平($P<0.05$),下调NLRP3、ASC、Caspase-1蛋白水平($P<0.05$),镜下观察显示肝组织损伤得到不同程度改善。结论 多穗柯总黄酮对CCl₄诱导的急性肝细胞损伤的保护作用,与减轻氧化应激水平,降低炎症因子水平,调控ROS/NLRP3/IL-1β信号通路有关。

关键词 多穗柯总黄酮;肝损伤,急性;抗炎;抗氧化;NLRP3 炎症小体

中图分类号 R963;R575.5

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2020)12-1626-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2020.12.006

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Protective Effect of Total Flavonoids from *Lithocarpus Polystachyus* Rehd. on CCl₄-induced Acute Liver Injury in Mice

LIU Xiaodong, WEN Wenjing, ZHAO Zhijun (Luohe Medical College, Luohe 462002, China)

ABSTRACT Objective To investigate the protective effect and mechanism of total flavonoids from *Lithocarpus polystachyus* Rehd. (TFL) on CCl₄-induced acute liver injury in mice. **Methods** Mice were randomly divided into 6 groups: normal control group, model control group (6% CCl₄ olive oil solution), silymarin group (silymarin, 120 mg·kg⁻¹), TFL low, medium and high dose group (50,100,150 mg·kg⁻¹). The normal control group and the model control group were given equal volume of 0.9% of sodium chloride solution by gavage, while the other groups were administered with the corresponding dose of drugs according to the body mass. After 7 days, the acute liver injury model was established with 6% carbon tetrachloride olive oil solution (5 mL·kg⁻¹). All of the mice were sacrificed to collect serum and liver tissues after 6 h. ALT and AST activities in serum were detected, and IL-1β, IL-6, TNF-α, SOD, GSH-Px, MDA levels in liver tissue were analyzed. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the variation of liver histopathology. NLRP3, ASC, and Caspase-1 levels in liver tissue were detected by Western blotting. **Results** Compared with the model control group, TFL decreased liver mass and liver index ($P<0.05$), down-regulated ALT and AST activities ($P<0.05$), decreased IL-1β, IL-6 and TNF-α levels in liver tissue ($P<0.05$), increased SOD and GSH levels, decreased MDA levels in liver tissue ($P<0.05$), and down-regulated NLRP3, ASC, and Caspase-1 protein levels in liver tissue ($P<0.05$). Microscopic observation showed that liver tissue injury was improved in different degrees. **Conclusion** The protective effect of TFL on CCl₄-induced acute liver injury was associated with attenuated oxidative stress levels, reduced inflammatory factor levels, and regulated ROS/NLRP3/IL-1β signaling pathways.

KEY WORDS Total flavonoids from *Lithocarpus polystachyus* Rehd.; Liver injury, acute; Anti-inflammatory; Anti-oxidation; NLRP3 inflammatory body

肝脏是人体重要的代谢器官,肝损伤会对人的生活质量产生较大的影响。目前,伴随人们生活方式的改变以及环境的变化,肝病呈现明显的上升趋势。其中化学性肝损伤是比较常见的发病原因,严重时易导致肝硬化和肝癌的发生^[1]。四氯化碳(CCl₄)是常用的诱导肝损伤的化学溶剂,容易导致肝细胞分泌大量的炎症因子,加大炎症反应,同时还可通过促进细胞膜

脂质过氧化,诱发肝损伤的发生^[2]。

多穗柯(*Lithocarpus polystachyus* Rehd.)为常见的民间草药,具有清热利尿、滋润肝肾等功效。研究显示,多穗柯含有丰富的黄酮类化合物,含量达到10%,具有抗炎、抗氧化、降血脂等功能,但对于肝损伤的影响鲜有报道^[3]。本研究采用CCl₄诱导小鼠肝损伤建立动物模型,观察多穗柯总黄酮(total flavonoids

extracts of *Lithocarpus polystachyus* Rehd, TFL) 对其保护作用,并分析其保肝作用的机制。

1 材料与方法

1.1 动物 健康清洁级昆明小鼠 60 只,雄性,体质量 (22 ± 2) g,购自河南省实验动物中心,实验动物生产许可证号: SCXK(豫) 2015-0005,使用许可证号: SYXK(豫) 2016-0002。饲养温度为 (24 ± 2) $^{\circ}\text{C}$, 12 h 光照/12 h 黑暗的室内,常规饲料,自由饮水进食,适应 1 周后进行实验。

1.2 实验药物 多穗柯采集于贵州省贵阳市花溪区,经漯河医学高等专科学校赵喜兰副教授鉴定为壳斗科栎属常绿植物。按照预实验,准确称取干燥的多穗柯叶 5 kg,选择 70%乙醇按照 1:20 的料液浸泡 12 h, 70 $^{\circ}\text{C}$ 、540 W 条件下,采用超声波提取仪提取 3 次,每次 1 h,合并提取液,减压浓缩得浓缩液。浓缩液上 AB-8 大孔树脂,选择 75%乙醇洗脱液,减压浓缩,真空冷冻干燥得 TFL 粉末。亚硝酸钠-硝酸铝-氢氧化钠比色法测得总黄酮质量分数为 87.2%。

1.3 试剂 水飞蓟素,纯度 $\geq 98\%$ (大连美仑生物技术有限公司,批号: M1120A); CCl_4 (广州市金华大化学试剂有限公司,批号: 171103); 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-6 试剂盒 (南京建成生物工程研究所,批号分别为 20170812, 20170927, 20170823, 20170818, 20170924, 20170815, 20170813, 20171108); BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (碧云天生物技术有限公司,批号: P0012S); 一抗含 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3 (NLRP3) (批号: ab232401)、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) (批号: ab47092)、caspase-1 (批号: ab179515)、GAPDH (批号: ab181602) 及二抗 IgG (羊抗兔,批号: ab150077),均为美国 Abcam 公司。

1.4 仪器 AL104 型电子天平 (瑞士梅特勒托利多仪器公司,感量: 0.1 mg); RE-52AA 型旋转蒸发器 (上海亚荣生化仪器厂); UV-2501PC 型紫外分光光度计 (日

本岛津公司)。

1.5 方法

1.5.1 分组及造模 60 只昆明小鼠按随机数字表分成 6 组,正常对照组、模型对照组、水飞蓟素组 (水飞蓟素 $120 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、TFL 小、中、大剂量组 ($50, 100, 150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)。小鼠饲养一周后开始试验,灌胃体积为 $15 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,正常对照组、模型对照组灌胃等剂量的 0.9% 氯化钠溶液,每天 1 次,连续给药 7 d。末次给药 2 h 后,模型对照组及各给药组小鼠按剂量 $5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 腹腔注射 6% CCl_4 橄榄油溶液,正常对照组小鼠腹腔注射同体积橄榄油,禁食不禁水。

1.5.2 相关指标测定 造模 6 h,摘眼球取血,半径为 13.5 cm, $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,分离血清,测定血清 ALT、AST 水平。小鼠处死,取肝脏,4 $^{\circ}\text{C}$ 0.9% 氯化钠溶液冲洗,滤纸吸干称重,并计算肝指数 (肝指数 / % = 肝质量 $\times 100$ / 体质量)。称取肝左叶 100 mg,加入 0.9% 氯化钠溶液冰浴匀浆,半径为 13.5 cm, 4 $^{\circ}\text{C}$, $3500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,取上清液,测定 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、SOD、GSH-Px、MDA 水平。

1.5.3 肝组织学观察 取肝右叶用 10% 甲醛固定,石蜡包埋,常规切片,苏木精-伊红 (HE) 染色,并进行常规组织学观察。

1.5.4 蛋白水平的测定 采用 Western blotting 法,常规方法提蛋白质,调整各样本蛋白总量,参照说明书行 SDS-PAGE 凝胶电泳,转膜,5% 脱脂奶粉封闭 2 h,一抗 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,孵育二抗, Bio-Rad 凝胶成像系统成像拍照,以 GAPDH 为内参分析待测蛋白相对表达值。

1.6 统计学方法 采用 SPSS15.0 版软件,计量数据采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验。除特殊说明外,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 多穗柯总黄酮对体质量和肝指数的影响 与正常对照组比较,模型对照组小鼠的肝质量、肝指数均明显升高 ($P < 0.01$); 与模型对照组比较,水飞蓟素组、TFL 中、大剂量组肝质量、肝指数均明显降低 ($P < 0.01$),而对小鼠体质量无明显影响。见表 1。

2.2 多穗柯总黄酮对 ALT、AST 的影响 与正常对照组比较,模型对照组小鼠 ALT、AST 活力均明显升高 ($P < 0.01$); 与模型对照组比较,水飞蓟素组、TFL 中、大剂量组 ALT、AST 活力均明显降低 ($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 多穗柯总黄酮对肝组织 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平的影响 与正常对照组比较,模型对照组小鼠的肝组织 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均明显升高 ($P < 0.01$); 与

收稿日期 2019-03-16 修回日期 2019-06-03

基金项目 * 河南省科技攻关计划资助项目 (162102310596)。

作者简介 刘晓东 (1978-),男,河南西平人,副教授,硕士,主要从事人体解剖学学生物发育。ORCID: 0000-0002-8367-8460,电话: 0395-2964816, E-mail: 604112525@qq.com。

通信作者 赵志军 (1965-),男,河南巩义人,教授、主任医师,硕士生导师,从事临床超声研究。电话: 0395-2112888, E-mail: lhyzzj@163.com。

模型对照组比较,水飞蓟素组、TFL 中、高剂量组肝组织 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均明显降低($P<0.01$)。见表 3。

表 1 多穗柯总黄酮对体质量和肝指数的影响

Tab.1 Effect of TFL on body mass and liver index

$\bar{x}\pm s, n=10$

组别	体质量	肝质量	肝指数 /
	g		%
正常对照组	27.48 $\pm$ 1.12	1.25 $\pm$ 0.13	4.55 $\pm$ 0.14
模型对照组	27.31 $\pm$ 1.08	1.70 $\pm$ 0.16 ^①	6.22 $\pm$ 0.19 ^①
水飞蓟素组	28.02 $\pm$ 1.16	1.38 $\pm$ 0.12 ^②	4.93 $\pm$ 0.16 ^②
TFL			
小剂量组	27.64 $\pm$ 1.09	1.61 $\pm$ 0.15	5.82 $\pm$ 0.18
中剂量组	26.97 $\pm$ 1.03	1.47 $\pm$ 0.14 ^②	5.45 $\pm$ 0.17 ^②
大剂量组	27.93 $\pm$ 1.15	1.32 $\pm$ 0.11 ^②	4.73 $\pm$ 0.17 ^②

①与正常对照组比较, $t=6.903\sim 22.376, P<0.01$; ②与模型对照组比较, $t=4.362\sim 16.192, P<0.01$ 。

①compared with normal control group, $t=6.903\sim 22.376, P<0.01$; ②compared with model control group, $t=4.362\sim 16.192, P<0.01$ 。

表 2 多穗柯总黄酮对 ALT、AST 的影响

Tab.2 Effect of TFL on ALT and AST

$U\cdot L^{-1}, \bar{x}\pm s, n=10$

组别	ALT	AST
正常对照组	67.13 $\pm$ 11.38	84.32 $\pm$ 10.29
模型对照组	203.48 $\pm$ 21.28 ^①	170.12 $\pm$ 15.48 ^①
水飞蓟素组	149.25 $\pm$ 16.03 ^②	98.26 $\pm$ 13.46 ^②
TFL		
小剂量组	196.37 $\pm$ 20.27	160.26 $\pm$ 14.27
中剂量组	151.27 $\pm$ 17.16 ^②	119.42 $\pm$ 12.47 ^②
大剂量组	141.46 $\pm$ 15.72 ^②	101.27 $\pm$ 10.36 ^②

①与正常对照组比较, $t=14.616\sim 17.868, P<0.01$; ②与模型对照组比较, $t=6.46\sim 11.689, P<0.01$ 。

①compared with normal control group, $t=14.616\sim 17.868, P<0.01$; ②compared with model control group, $t=6.46\sim 11.689, P<0.01$ 。

2.4 多穗柯总黄酮对肝组织 SOD、GSH、MDA 水平的影响 与正常对照组比较,模型对照组小鼠的肝组织 SOD、GSH 水平均明显降低,MDA 明显升高($P<0.01$); 与模型对照组比较,水飞蓟素组、TFL 中、大剂量组肝组织 SOD、GSH 水平均明显升高,MDA 明显降低($P<0.05$)。见表 4。

2.5 肝组织学观察 模型对照组小鼠肝细胞出现空泡样变,部分肝细胞坏死。水飞蓟素组小鼠肝小叶结

构基本正常,空泡样变和肝细胞坏死明显减少;与模型对照组比较,不同剂量多穗柯总黄酮均能有效改善肝组织损伤,空泡样变和肝细胞坏死明显减少。见图 1。

表 3 多穗柯总黄酮对肝组织 IL-1 β 以及血清 IL-6、TNF- α 水平的影响

Tab.3 Effect of TFL on the IL-1 β level in liver tissue and the serum levels of IL-6 and TNF- α

$pg\cdot mg^{-1}, \bar{x}\pm s, n=10$

组别	IL-1 β	IL-6	TNF- α
正常对照组	8.82 $\pm$ 0.58	8.24 $\pm$ 0.38	0.66 $\pm$ 0.13
模型对照组	19.28 $\pm$ 1.26 ^①	17.01 $\pm$ 1.67 ^①	1.48 $\pm$ 0.58 ^①
水飞蓟素组	11.12 $\pm$ 0.26 ^②	10.02 $\pm$ 0.42 ^②	0.79 $\pm$ 0.12 ^②
TFL			
小剂量组	17.38 $\pm$ 1.36	13.28 $\pm$ 1.58	1.27 $\pm$ 0.46
中剂量组	14.18 $\pm$ 0.98 ^②	10.48 $\pm$ 1.36 ^②	0.81 $\pm$ 0.19 ^②
大剂量组	11.26 $\pm$ 0.86 ^②	9.06 $\pm$ 1.21 ^②	0.69 $\pm$ 0.37 ^②

①与正常对照组比较, $t=4.362\sim 16.192, P<0.01$; ②与模型对照组比较, $t=3.471\sim 20.057, P<0.01$ 。

①compared with normal control group, $t=4.362\sim 16.192, P<0.01$; ②compared with model control group, $t=3.471\sim 20.057, P<0.01$ 。

表 4 多穗柯总黄酮对肝组织 SOD、GSH、MDA 水平的影响

Tab.4 Effect of TFL on the levels of SOD, GSH and MDA in liver tissue

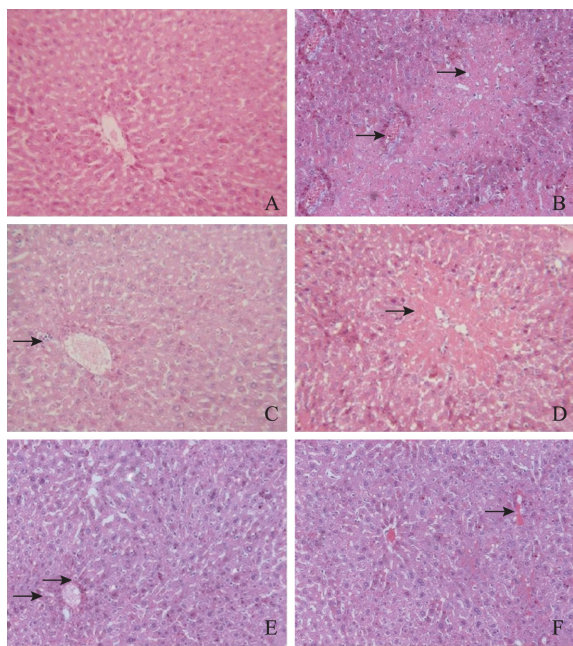
$\bar{x}\pm s, n=10$

组别	SOD/ ($U\cdot mg^{-1}$)	GSH/ ($mg\cdot g^{-1}$)	MDA/ ($nmol\cdot mg^{-1}$)
正常对照组	104.27 $\pm$ 4.78	7.26 $\pm$ 1.59	1.55 $\pm$ 0.45
模型对照组	38.57 $\pm$ 2.48 ^①	3.05 $\pm$ 0.78 ^①	4.35 $\pm$ 0.53 ^①
水飞蓟素组	88.39 $\pm$ 4.15 ^②	5.59 $\pm$ 0.66 ^②	2.38 $\pm$ 0.48 ^②
TFL			
小剂量组	53.46 $\pm$ 3.58 ^②	3.75 $\pm$ 0.72 ^②	3.68 $\pm$ 0.49 ^②
中剂量组	75.28 $\pm$ 2.47 ^②	5.08 $\pm$ 0.76 ^②	3.12 $\pm$ 0.53 ^②
大剂量组	82.47 $\pm$ 2.67 ^②	5.72 $\pm$ 0.42 ^②	2.42 $\pm$ 0.47 ^②

①与正常对照组比较, $t=7.517\sim 38.581, P<0.01$; ②与模型对照组比较, $t=5.189\sim 32.587, P<0.01$ 。

①compared with normal control group, $t=7.517\sim 38.581, P<0.01$; ②compared with model control group, $t=5.189\sim 32.587, P<0.01$ 。

2.6 蛋白水平的测定 与正常对照组比较,模型对照组小鼠的肝组织 NLRP3、ASC、Caspase-1 水平均明显升高($P<0.01$);与模型对照组比较,水飞蓟素组、TFL 小、中、大剂量组的肝组织 NLRP3、ASC、Caspase-1 明显降低($P<0.01$)。见图 2,表 5。

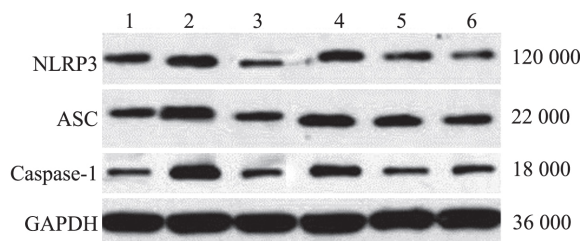


A. 正常对照组; B. 模型对照组; C. 水飞蓟素组; D. TFL 小剂量组; E. TFL 中剂量组; F. TFL 大剂量组。

图 1 急性肝损伤小鼠肝组织病理学变化(×200)

A. normal control group; B. model control group; C. positive control group; D. low-dose TFL group; E. medium-dose TFL group; F. high-dose TFL group.

Fig.1 Pathological changes in liver tissue of mice with acute liver injury (×200)



1. 正常对照组; 2. 模型对照组; 3. 水飞蓟素组; 4. TFL 小剂量组; 5. TFL 中剂量组; 6. TFL 大剂量组。

图 2 6 组小鼠蛋白水平测定

1. normal control group; 2. model control group; 3. positive control group; 4. low-dose TFL group; 5. medium-dose TFL group; 6. high-dose TFL group.

Fig.2 Determination on the protein level in six groups of mice

3 讨论

肝损伤主要涉及肝病进展,包括炎症、纤维化、肝硬化和肝细胞癌。正常的肝细胞是容易受到食源性毒素、嗜肝病毒的感染和细菌感染。研究显示,CCl₄可通过氧化胁迫和脂质过氧化诱导的急性肝损伤^[4]。CCl₄

表 5 多穗柯总黄酮对肝组织 NLRP3、ASC、Caspase-1 水平的影响

Tab.5 Effect of TFL on NLRP3, ASC and Caspase-1 in liver tissue

组别	NLRP3	ASC	Caspase-1
正常对照组	0.32±0.07	0.31±0.07	0.18±0.05
模型对照组	0.79±0.11 ^①	0.87±0.09 ^①	0.78±0.08 ^①
水飞蓟素组	0.21±0.05 ^②	0.29±0.06 ^②	0.21±0.07 ^②
TFL			
小剂量组	0.69±0.06 ^①	0.72±0.08 ^①	0.68±0.05 ^①
中剂量组	0.31±0.08 ^②	0.51±0.06 ^②	0.28±0.05 ^②
大剂量组	0.24±0.04 ^②	0.32±0.06 ^②	0.24±0.06 ^②

①与正常对照组比较, $t=11.399\sim15.531$, $P<0.01$; ②与模型对照组比较, $t=3.352\sim16.956$, $P<0.01$ 。

①compared with normal control group, $t=11.399\sim15.531$, $P<0.01$; ②compared with model control group, $t=3.352\sim16.956$, $P<0.01$ 。

代谢时,可生成大量自由基,诱发脂质过氧化以及级联反应,严重时改变细胞膜的通透性,从而触发肝毒性,并出现肝组织损伤,释放部分活性物质进入血液中^[5]。本研究中,模型对照组小鼠血清中 AST、ALT 水平明显高于对照组,结合病理切片观察,显示模型对照组小鼠肝细胞出现空泡样变,部分肝细胞坏死,说明急性肝损伤的动物模型建立成功。本研究中,TFL 给药组 ALT、AST 水平较模型对照组明显降低,结合病理切片观察,显示不同剂量的 TFL 均能有效改善肝组织损伤,并具有一定的剂量效应,说明 TFL 对急性肝损伤大鼠具有一定程度的保护作用。

GSH 是一种重要的抗氧化剂,可以清除 ROS 所致肝毒性。SOD 负责将超氧阴离子转化为过氧化氢。MDA 是脂质过氧化标记物。当 CCl₄ 诱发较高水平自由基时,GSH、SOD 将被大量消耗,此时膜结构损伤明显加重,脂质过氧化产物 MDA 水平显著增加^[6]。因此 SOD、GSH 和 MDA 水平能反映 CCl₄ 诱发的氧化应激所致肝损伤的程度。在这项研究中,TFL 给药可显著增加肝脏抗氧化能力,如其特征在于 TFL 可以减少 CCl₄ 所致氧化应激中 MDA 水平,升高抗氧化剂 SOD、GSH 水平,抑制肝细胞脂质过氧化,维持膜的正常结构,从而避免肝细胞的损伤,同时也提示 TFL 可通过抗氧化应激发挥对肝损伤的保护作用。

越来越多的证据表明,坏死、炎症反应在 CCl₄ 诱导的肝细胞毒性中起重要作用^[7]。其中 TNF- α 在肝损伤发生过程中扮演着重要的角色,可诱发肝星形细胞分泌、释放多种炎性递质。同时还会活化中性粒细胞,导致超氧阴离子和蛋白酶水平明显增加,从而产生

级联反应,并导致肝损伤的发生。而 IL-1 β 主要可以导致组织局部炎症反应,并作用于单核巨噬细胞,诱发 IL-6 的合成和分泌,而 IL-6 的异常升高会进一步导致肝细胞发生免疫病理反应^[8]。因此,TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 能反映肝损伤的程度^[9]。本研究中,TFL 对 CCl₄ 所致急性肝损伤通过下调炎症诱导肝脏炎症细胞因子如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 发挥保护作用。

NLRP3 炎性复合体属于 NLR 家族成员,主要表达于单核细胞、巨噬细胞等免疫细胞,易被活性氧(ROS)等因素活化。而 CCl₄ 诱发的氧化应激所致的膜脂过氧化损伤常导致较高水平的 ROS 的发生^[10]。因此,肝损伤发生时,高水平的 ROS 的释放是激活 NLRP3 的重要途径,是 NLRP3 激活的近端信号。当 NLRP3 受到内外源性因素影响时,其将发生低聚化,并募集 pro-caspase-1 和 ASC 共同组建形成 NLRP3 炎性小体,并调节、活化 pro-caspase-1 转变成有活性的 Caspase-1,在此基础上,通过剪切 IL-1 β 前体,激活其成熟和分泌,从而发挥生物学作用^[11]。因此,调控 NLRP3 炎性小体也是对肝损伤发挥保护作用的重要机制。本研究中,TFL 能显著降低 NLRP3、ASC、Caspase-1 水平,表明 TFL 抑制 NLRP3 炎症小体介导的炎症反应是其发挥对急性肝损伤保护作用的重要机制。

总之,TFL 对 CCl₄ 诱导的肝细胞损伤的保护作用,与减轻氧化应激水平,改善炎症因子的产生,调控 ROS/NLRP3/IL-1 β 信号通路有关。通过阐明 TFL 保护 CCl₄ 诱导的肝细胞损伤机制,可以为临床急性肝损伤的治疗提供参考,同时也为多穗柯的开发提供依据。

参考文献

[1] 牛筛龙,张兴耐,吴之琳,等.茵陈总黄酮对急性肝损伤

大鼠的保护作用[J].医药导报,2016,35(3):246-248.

[2] 黄湘,谢秋巧,叶芳杏,等.杨桃根提取物对 CCl₄ 致小鼠急性肝损伤的预防作用[J].中国药理学通报,2019,35(1):106-110.

[3] 向德标,李胜华,伍贤进,等.多穗柯总黄酮对蟾蜍坐骨神经干动作电位的影响[J].基因组学与应用生物学,2017,36(3):1189-1194.

[4] OTRUBOVA O,TURECKY L,ULICNA O,et al.Therapeutic effects of N-acetyl-L-cysteine on liver damage induced by long-term CCl₄ administration[J].Gen Physiol Biophys,2018,37(1):23-31.

[5] LIU Y,WEN P H,ZHANG X X,et al.Breviscapine ameliorates CCl₄-induced liver injury in mice through inhibiting inflammatory apoptotic response and ROS generation[J].Int J Mol Med,2018,42(2):755-768.

[6] BELLASSOUED K,HSOUNA A B,ATHMOUNI K,et al.Protective effects of Mentha piperita L. leaf essential oil against CCl₄ induced hepatic oxidative damage and renal failure in rats[J].Lipids Health Dis,2018,17(1):9.

[7] ZHANG H,JIA R,WANG F,et al.Catalpol protects mice against lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver injury through inhibiting inflammatory and oxidative response[J].Oncotarget,2018,9(3):3887-3894.

[8] 屠梦珏,魏进歌,陈鑫,等.二氢杨梅素对 APAP 诱导小鼠急性肝损伤的保护作用[J].中国药理学通报,2018,34(12):1707-1712.

[9] 孔德龙,崔洁.NLRP3 炎症小体在肝疾病中的作用[J].中国比较医学杂志,2018,28(8):129-134.

[10] 彭渊,马园园,黄恺,等.丹参抑制 NLRP3 炎症小体减轻胆汁淤积性肝损伤[J].上海中医药大学学报,2019,33(1):66-70.

2021 年《医药导报》各期药物专栏要目

- | | | | |
|--------|--------------------|--------|-----------------------|
| 第 1 期 | 癌痛药物治疗 | 第 2 期 | 精准药物治疗 |
| 第 3 期 | 老年人群药物治疗 | 第 4 期 | 药物警戒与药物流行病学 |
| 第 5 期 | 中药药效的物质基础研究 | 第 6 期 | 神经系统疾病药物治疗 |
| 第 7 期 | 药事管理新理念(临床药学与药学服务) | 第 8 期 | 抗菌药物合理使用 |
| 第 9 期 | 中药的临床应用 | 第 10 期 | 精神科和心理疾病(抑郁症和精神分裂症)用药 |
| 第 11 期 | 抗衰老药物治疗 | 第 12 期 | 民族药物和特色药物 |

若投专栏稿件,请至少在该期出版前 8 个月将稿件通过《医药导报》杂志官方网站(www.yydbzz.com)在线投稿系统投稿,以便及时送审和处理稿件。谢谢!

《医药导报》编辑部