

· 论著 ·

胍丁胺对脂多糖诱导急性肝损伤的保护作用

李炫飞 范霞 郑志华 杨雪 刘政 龚建平 梁华平

【摘要】 目的 观察胍丁胺(AGM)对脂多糖(LPS)诱导急性肝损伤的保护作用,并探讨其作用机制。方法 将 60 只成年 C57BL/6 小鼠按随机数字表法分为对照组(20 只,腹腔注射磷酸盐缓冲液 10 mg/kg)、模型组(20 只,腹腔注射 LPS 10 mg/kg)和胍丁胺组(20 只,腹腔注射 LPS 10 mg/kg 和胍丁胺 200 mg/kg),各组于制模后 6 h 和 24 h 分别处死 10 只小鼠,采集血和肝组织制备组织匀浆。制模后 6 h 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清和肝组织中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1 β 、IL-6)的含量;制模后 24 h 用全自动生化分析仪测定血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)及总胆红素(TBil)水平;制模后 6 h 采用蛋白质免疫印迹试验(Western blotting)检测肝细胞核内转录因子- κ B(NF- κ B)p65 的含量;制模后 24 h 观察肝组织病理学改变。结果 制模后 6 h,模型组小鼠表现为精神萎靡、蜷缩少动、禁饮食水;胍丁胺组小鼠精神和活动明显好于模型组。胍丁胺治疗后能有效降低 LPS 所致急性肝损伤小鼠血清中 TNF- α (μ g/L: 296.3 \pm 42.5 比 627.2 \pm 81.3, $t=7.327$, $P=0.002$)、IL-1 β (μ g/L: 109.1 \pm 12.3 比 264.2 \pm 18.8, $t=11.958$, $P=0.001$)、IL-6 (mg/L: 11.4 \pm 1.9 比 23.6 \pm 2.5, $t=6.729$, $P=0.003$)、ALT (U/L: 107.9 \pm 8.5 比 189.9 \pm 13.6, $t=8.856$, $P=0.001$)、AST (U/L: 347.4 \pm 24.9 比 716.8 \pm 60.4, $t=9.793$, $P=0.001$)、TBil (μ mol/L: 8.3 \pm 0.9 比 10.6 \pm 0.5, $t=3.869$, $P=0.018$)的含量,减少肝组织 TNF- α (ng/g: 287.4 \pm 32.5 比 461.5 \pm 31.4, $t=6.673$, $P=0.003$)、IL-1 β (pg/g: 146.7 \pm 13.5 比 351.6 \pm 28.7, $t=11.190$, $P=0.001$)和核内 NF- κ B p65 蛋白表达[NF- κ B p65/核内参(灰度值): 0.515 \pm 0.060 比 0.853 \pm 0.080, $t=5.849$, $P=0.004$]。LPS 注射后 24 h 肝脏出现明显病理改变,如肝细胞肿胀、坏死、充血和炎性细胞浸润等;胍丁胺治疗后肝组织损伤明显缓解。结论 胍丁胺可能通过抑制 LPS 诱导的 NF- κ B 入核,减少炎症因子的合成和释放,进而减轻小鼠肝组织的损伤。

【关键词】 胍丁胺; 脂多糖; 急性肝损伤; 炎症因子

Protective effects of agmatine on lipopolysaccharide-induced acute hepatic injury in mice LI Xuan-fei*, FAN Xia, ZHENG Zhi-hua, YANG Xue, LIU Zheng, GONG Jian-ping, LIANG Hua-ping. *Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China Corresponding author: GONG Jian-ping, Email: gongjianping11@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of agmatine (AGM) on lipopolysaccharide (LPS)-induced acute hepatic injury in mice, and to explore its related mechanism. **Methods** Sixty C57BL/6 mice were randomly divided into control group ($n=20$, with intra-peritoneal injection of phosphate buffer saline 10 mg/kg), model group ($n=20$, with intra-peritoneal injection of LPS 10 mg/kg), and AGM group ($n=20$, with intra-peritoneal injection of LPS 10 mg/kg and AGM 200 mg/kg). Ten mice in each group were sacrificed at 6 hours and 24 hours, respectively, after modeling, blood samples were collected for the determination of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin (IL-1 β and IL-6) by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) at 6 hours after modeling, and for determination of alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST) and total bilirubin (TBil) by automatic biochemistry analyzer at 24 hours after modeling. Hepatic homogenate was also collected for determining the endonuclear nuclear factor- κ B (NF- κ B) p65 by Western blotting at 6 hours after modeling, and for observation of pathological changes at 24 hours after modeling. **Results** At 6 hours after modeling, the mice in model group became lethargic and quiet, and their food and water assumption was reduced, but AGM was found to be able to greatly improve the general status of animals in AGM group. AGM was found to lower the contents of serum TNF- α (μ g/L: 296.3 \pm 42.5 vs. 627.2 \pm 81.3, $t=7.327$, $P=0.002$), IL-1 β (μ g/L: 109.1 \pm 12.3 vs. 264.2 \pm 18.8, $t=11.958$, $P=0.001$), IL-6 (mg/L: 11.4 \pm 1.9 vs. 23.6 \pm 2.5, $t=6.729$, $P=0.003$), ALT (U/L: 107.9 \pm 8.5 vs. 189.9 \pm 13.6, $t=8.856$, $P=0.001$), AST (U/L: 347.4 \pm 24.9 vs. 716.8 \pm 60.4, $t=9.793$, $P=0.001$) and TBil (μ mol/L: 8.3 \pm 0.9 vs. 10.6 \pm 0.5, $t=3.869$, $P=0.018$) in mice with acute hepatic injury induced by LPS. AGM also depressed TNF- α (ng/g: 287.4 \pm 32.5 vs. 461.5 \pm 31.4, $t=6.673$, $P=0.003$), IL-1 β (pg/g: 146.7 \pm 13.5 vs. 351.6 \pm 28.7, $t=11.190$, $P=0.001$) and intranuclear NF- κ B p65 level (NF- κ Bp65/TBP: 0.515 \pm 0.060 vs. 0.853 \pm 0.080, $t=5.849$, $P=0.004$) in liver tissue. Histological examination demonstrated that AGM significantly reduced liver injury caused by LPS, as manifested in amelioration of hepatocytes

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.12.006

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973)项目(2012CB518102)

作者单位:400010 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科(李炫飞、龚建平);重庆医科大学生物化学教研室(郑志华);第三军医大学大坪医院野战外科研究所一室,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室(范霞、杨雪、刘政、梁华平)

通信作者:龚建平, Email: gongjianping11@126.com

swelling, necrosis and neutrophil infiltration. **Conclusion** Agmatine can reduce LPS-induced acute hepatic injury in mice via suppressing NF- κ B translocation and reduction of the synthesis and release of cytokines.

【Key words】 Agmatine; Lipopolysaccharide; Acute hepatic injury; Cytokine

脂多糖(LPS)是革兰阴性(G⁻)菌细胞壁的主要成分,在严重创伤、烧伤、感染等应激状况下能大量侵入血循环,导致机体炎性细胞的激活和大量炎症因子的释放,引起全身炎症反应综合征(SIRS),使机体重要器官发生一系列生理和病理性改变,甚至能发展为多器官功能障碍综合征(MODS),导致患者死亡^[1-2]。一般认为,肝脏既是清除肠源性细菌及其LPS的重要场所,又是最易受该病理过程损害的器官之一^[3-5]。有研究表明,LPS能直接与肝脏巨噬细胞膜表面的Toll样受体4(TLR4)受体结合,激活炎性信号通路,导致炎症因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等大量生成和释放,直接损伤肝组织^[6-8]。因此,如果能有效抑制炎性细胞的激活,减少炎症因子的释放,则能保护肝脏免受过度炎性损伤。本课题组前期研究证实,胍丁胺对酵母多糖诱导的小鼠全身炎症反应和器官损害具有保护效应^[9]。本实验以LPS诱导小鼠急性肝损伤为模型,观察胍丁胺能否起保护作用,并探讨其可能的保护机制,从而为临床上防治肝损伤提供新的思路与手段。

1 材料与方 法

1.1 实验动物与试剂:清洁级雄性C57BL/6小鼠60只,体质量18~21g,购自第三军医大学大坪医院实验动物中心,动物合格证号:SCXK(军)2010-008。胍丁胺硫酸盐和LPS均购自美国Sigma公司,小鼠IL-1 β 、IL-6、TNF- α 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒及胞质、胞核提取试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司,核转录因子- κ B(NF- κ B)p65抗体购自美国Santa Cruz公司,核内参TATA结合蛋白(TBP)购自美国Abcam公司。

1.2 实验方法:将60只小鼠按随机数字表法分为对照组、模型组和胍丁胺组3组,每组20只。腹腔注射LPS 10 mg/kg制备急性肝损伤小鼠模型;对照组腹腔注射等量磷酸盐缓冲液(PBS);胍丁胺组腹腔注射LPS 10 mg/kg和胍丁胺 200 mg/kg。各组分别于制模6h、24h处死10只小鼠,取血和肝脏组织备检。

本实验动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 血清、肝组织匀浆 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 测定:制模后6h摘除小鼠眼球放血,静置1h后离心取上清备检。同时取肝脏组织,加入蛋白裂解液,冰上匀浆,离心吸取上清备检。严格按照ELISA试剂盒说

明书进行细胞因子测定。

1.4 肝细胞核内 NF- κ B 蛋白测定:制模后6h取小鼠肝脏组织,冰上研磨剪碎,提取胞核蛋白,测定蛋白浓度,采用蛋白质免疫印迹试验(Western blotting)检测NF- κ B p65蛋白表达。以目的蛋白与核内参TBP的灰度值比值表示。

1.5 肝功能指标测定:制模后24h摘除小鼠眼球取血,静置1h后离心取上清,使用全自动生化分析仪检测丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)含量。

1.6 肝脏病理观察:制模后24h取小鼠肝脏,用多聚甲醛固定24h,经梯度乙醇脱水、包埋、组织切片、二甲苯脱蜡后苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察。

1.7 统计学分析:各实验重复检测3次以上。使用Image J图像处理软件对Western blotting条带进行灰度值分析,后期运用SPSS 18.0软件处理数据,结果以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析和LSD *t*检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 动物一般情况:对照组小鼠活泼好动,皮毛细密有光泽,双目有神,呼吸均匀,大便呈棕黑色、成形。模型组小鼠在制模0.5h后出现蜷缩少动、毛竖少泽、双目微闭、呼吸急促和拒食腹泻,采血时血量少且黏稠。胍丁胺组小鼠一般状态也较差,但明显好于模型组。

2.2 各组血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 比较(表1):模型组和胍丁胺组血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平均明显高于对照组(均 $P < 0.01$);但胍丁胺组血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平明显低于模型组(均 $P < 0.01$)。

表1 胍丁胺对LPS诱导急性肝损伤小鼠血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平的影响($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 动物数 | TNF- α (μ g/L) | IL-1 β (μ g/L) | IL-6(mg/L) |
|--------------------|-----|----------------------------|---------------------------|----------------|
| 对照组(1) | 10 | 68.7 \pm 3.2 | 0.2 \pm 0.1 | 0.1 \pm 0.1 |
| 模型组(2) | 10 | 627.2 \pm 81.3 | 264.2 \pm 18.8 | 23.6 \pm 2.5 |
| 胍丁胺组(3) | 10 | 296.3 \pm 42.5 | 109.1 \pm 12.3 | 11.4 \pm 1.9 |
| (1):(2) <i>t</i> 值 | | -11.889 | -24.322 | -16.259 |
| <i>P</i> 值 | | 0.001 | 0.001 | 0.001 |
| (1):(3) <i>t</i> 值 | | -13.948 | -15.334 | -10.275 |
| <i>P</i> 值 | | 0.004 | 0.001 | 0.001 |
| (2):(3) <i>t</i> 值 | | 7.327 | 11.958 | 6.729 |
| <i>P</i> 值 | | 0.002 | 0.001 | 0.003 |

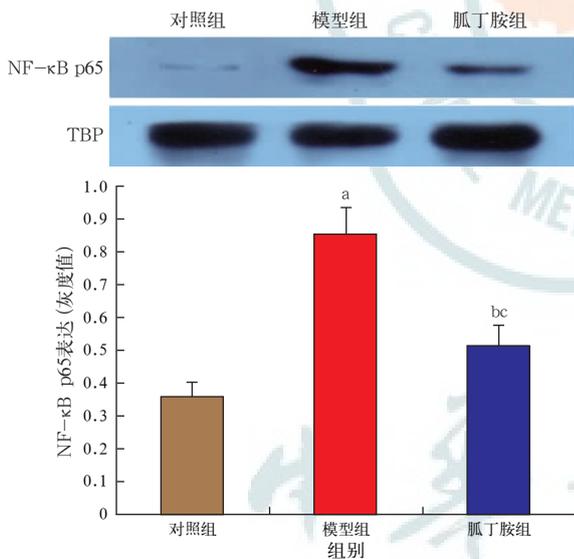
注:LPS为脂多糖,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ,IL-1 β 为白细胞介素-1 β ,IL-6为白细胞介素-6

2.3 各组肝组织 TNF-α、IL-6 及核内 NF-κB p65 表达比较 (表 2; 图 1): 模型组和胍丁胺组肝组织 TNF-α、IL-1β 及核内 NF-κB p65 表达均明显高于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 但胍丁胺组肝组织 TNF-α、IL-1β 及核内 NF-κB p65 表达明显低于模型组 (均 $P < 0.01$)。

表 2 胍丁胺对 LPS 诱导急性肝损伤小鼠肝组织匀浆 TNF-α、IL-1β 及核内 NF-κB 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 动物数 | TNF-α (ng/g) | IL-1β (pg/g) | NF-κB p65 (灰度值) |
|--------------------|-----|--------------|--------------|-----------------|
| 对照组(1) | 10 | 76.7 ± 13.2 | 16.5 ± 3.2 | 0.362 ± 0.040 |
| 模型组(2) | 10 | 461.5 ± 31.4 | 351.6 ± 28.7 | 0.853 ± 0.080 |
| 胍丁胺组(3) | 10 | 287.4 ± 32.5 | 146.7 ± 13.5 | 0.515 ± 0.060 |
| (1):(2) <i>t</i> 值 | | -19.567 | -20.099 | -9.509 |
| <i>P</i> 值 | | 0.001 | 0.001 | 0.001 |
| (1):(3) <i>t</i> 值 | | -10.404 | -16.254 | -3.684 |
| <i>P</i> 值 | | 0.001 | 0.001 | 0.021 |
| (2):(3) <i>t</i> 值 | | 6.673 | 11.190 | 5.849 |
| <i>P</i> 值 | | 0.003 | 0.001 | 0.004 |

注:LPS 为脂多糖,TNF-α 为肿瘤坏死因子-α,IL-1β 为白细胞介素-1β,NF-κB 为核转录因子-κB



注:NF-κB 为核转录因子-κB,TBP 为 TATA 结合蛋白;与对照组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$;与模型组比较,^c $P < 0.01$

图 1 蛋白质免疫印迹试验检测各组小鼠肝细胞核内 NF-κB 的表达

2.4 各组血清 ALT、AST、TBil 比较 (表 3): 模型组和胍丁胺组血清 ALT、AST、TBil 均较对照组明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 胍丁胺组血清 ALT、AST、TBil 水平明显低于模型组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.5 肝组织病理学改变 (图 2): 光镜下观察, 模型组可见大量肝细胞坏死, 肝小叶结构模糊, 肝窦明显扩张充血并出血, 残存肝细胞出现不同程度的细胞水

表 3 胍丁胺对 LPS 诱导急性肝损伤小鼠血清 ALT、AST、TBil 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 动物数 | ALT(U/L) | AST(U/L) | TBil(μmol/L) |
|--------------------|-----|--------------|--------------|--------------|
| 对照组(1) | 10 | 37.8 ± 4.3 | 132.8 ± 12.1 | 5.9 ± 0.2 |
| 模型组(2) | 10 | 189.9 ± 13.6 | 716.8 ± 60.4 | 10.6 ± 0.5 |
| 胍丁胺组(3) | 10 | 107.9 ± 8.5 | 347.4 ± 24.9 | 8.3 ± 0.9 |
| (1):(2) <i>t</i> 值 | | -18.470 | -16.421 | -15.117 |
| <i>P</i> 值 | | 0.001 | 0.001 | 0.001 |
| (1):(3) <i>t</i> 值 | | -12.746 | -13.426 | -4.509 |
| <i>P</i> 值 | | 0.001 | 0.001 | 0.011 |
| (2):(3) <i>t</i> 值 | | 8.856 | 9.793 | 3.869 |
| <i>P</i> 值 | | 0.001 | 0.001 | 0.018 |

注:LPS 为脂多糖,ALT 为丙氨酸转氨酶,AST 为天冬氨酸转氨酶,TBil 为总胆红素

肿,胞质疏松化,部分胞质呈明显嗜酸性变,中性粒细胞及淋巴细胞大量浸润于坏死区及汇管区。与模型组比较,胍丁胺组肝组织的坏死灶较少,肝细胞水肿及嗜酸性变相对减轻,炎性细胞浸润也减少。

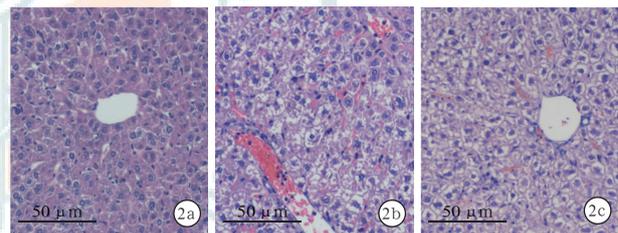


图 2 光镜下观察各组小鼠肝组织病理学改变 对照组(a)肝组织结构正常,无病理改变;脂多糖诱导急性肝损伤模型组(b)可见明显肝细胞气球样变及坏死,汇管区充血,炎性细胞浸润;胍丁胺组(c)病理改变较模型组明显减轻 HE 高倍放大

3 讨论

胍丁胺是近年来发现的一种生物胺类,广泛存在于哺乳动物体内并以肝脏含量最为丰富,在体内由精氨酸经精氨酸脱羧酶转化生成^[10-12]。胍丁胺在生物体内发挥着诸多生理效应,如在神经系统有神经保护、抗焦虑、抗抑郁的作用;在心血管系统有抗平滑肌痉挛、抗粥样斑块形成的效果;在泌尿系统则有促进肾脏血液循环、保护肾小球的功能^[13-19]。近年来,胍丁胺在抗炎症方面的效应引人关注。张红霞等^[20]报道胍丁胺能刺激促进星形胶质细胞辅助性 T 细胞(Th2)抗炎细胞因子的分泌,从而起到中枢神经系统免疫保护作用。LPS 刺激单核/巨噬细胞产生诱导型一氧化氮合酶(iNOS)而致炎,胍丁胺可抑制小鼠单核/巨噬细胞株 RAW264.7 活化后 iNOS 的产生,进而发挥抗炎作用^[21-22]。由于 LPS 致炎时 RAW264.7 细胞内胍丁胺酶活性升高、精氨酸脱羧酶活性降低,IL-10 和转化生长因子等抗炎因子发挥作用时会导致上述酶的活性发生相反变化,提示

胍丁胺在炎症反应中扮演着重要的角色^[23-24]。

肝脏是人体合成、代谢、解毒、供能的重要器官,对维持机体的稳定状态起着至关重要的作用,但同时肝脏又容易受到各种因素的损害^[25-26]。LPS 诱导的肝损伤参与了多种肝脏疾病发生发展的进程,其中肝脏库普弗细胞表面跨膜受体 TLR4 与 LPS 结合后激活下游信号转导系统,促使 I κ B 降解,进而引起 NF- κ B 磷酸化并转位入核,诱导促炎因子 TNF- α 等大量产生^[27-28]。TNF- α 等炎症因子一方面能诱导中性粒细胞在肝内聚集,导致肝脏炎性损伤;另一方面能促进肝内凝血系统活化,进一步加重肝脏损害^[29]。Hirose 等^[30]报道,向小鼠静脉内注射 NF- κ B 圈套复合体(一种 NF- κ B 活化抑制物)后,其在肝内被库普弗细胞摄取,再行 LPS 刺激时发现肝脏细胞 NF- κ B 活化显著受抑,同时血浆 TNF- α 、 γ -干扰素(IFN- γ)、ALT 和 AST 含量也明显降低,最终 LPS 诱导的肝损伤得到明显改善;而若给予库普弗细胞吞噬活性抑制剂氯化钆则能抵消这种效应。何涛和张剑璋^[31]在用 LPS 诱导脓毒症大鼠前 1 周连续灌胃辛伐他汀治疗后发现,肝组织丙二醛(MDA)明显下降,同时血清炎症因子 IL-6 也明显降低,表明辛伐他汀通过抑制炎症因子及减轻氧化应激反应来达到保护肝脏的作用。因此,有效抑制肝脏内细胞的激活和炎症因子的释放是保护内毒素诱导肝损伤的重要策略。

LPS 诱导的肝损伤引起了人们广泛关注,并开展了大量的研究。康杰和张碧丽^[32]对脓毒症大鼠给予姜黄素治疗后发现,IL-18、TNF- α 大量减少,过度的炎症反应被抑制,肝肾功能明显好转。IL-10 是机体内一种重要的抗炎介质,徐丽等^[33]将重组 IL-10 直接注射到内毒素血症大鼠腹腔后发现,血中 TNF- α 、IL-1 β 、ALT、AST 明显降低,抗氧化物水平升高,动物存活率上升。方士英等^[34]对肝损伤小鼠模型开展研究,发现提前灌服冬虫夏草多糖后,肝组织 TNF- α 、IL-1 β 含量减低,超氧化物歧化酶(SOD)活性升高,肝损伤明显减轻。上述研究均表明,若能抑制 LPS 诱导的炎症因子释放和肝细胞损害,便能对其所致肝损伤产生有效的保护作用。

在本实验中,给予 LPS 刺激 6 h 时,肝组织入核 NF- κ B p65 蛋白含量明显增多,炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 水平也明显升高,同时血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 也处于较高水平,这表明肝脏组织细胞被 LPS 激活并导致 NF- κ B p65 的活化核转位,引起下游炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 的大量产生和释放入血,最终导致全身炎症反应和肝脏组织出现病理损害。而给

予胍丁胺治疗后,肝组织中入核 NF- κ B p65 蛋白和 TNF- α 、IL-1 β 水平明显减少,血清炎症因子水平也明显降低,肝组织损伤得到缓解,说明胍丁胺能抑制 NF- κ B p65 的转位入核,减少相关炎症介质产生,达到缓解全身炎症反应和保护肝脏组织的作用。

综上,在 LPS 诱导的小鼠急性肝损伤模型中,胍丁胺通过显著降低血清和肝脏组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎性介质的含量,有效缓解 LPS 所致全身炎症反应和急性肝损伤,其中的作用机制可能与抑制 NF- κ B p65 的活化核转位有关。由此可见,胍丁胺具有明显的抗炎及肝脏保护作用,而且该药物安全经济,具有良好的临床应用前景。

参考文献

- [1] Louis K, Netea MG, Carrer DP, et al. Bacterial translocation in an experimental model of multiple organ dysfunctions. *J Surg Res*, 2013, 183: 686-694.
- [2] McGhan LJ, Jaroszewski DE. The role of toll-like receptor-4 in the development of multi-organ failure following traumatic haemorrhagic shock and resuscitation. *Injury*, 2012, 43: 129-136.
- [3] Stewart RK, Dangi A, Huang C, et al. A novel mouse model of depletion of stellate cells clarifies their role in ischemia/reperfusion- and endotoxin-induced acute liver injury [published online ahead of print September 20, 2013]. *J Hepatol*, 2013.
- [4] 赵擎宇, 王浩渊, 张文筱, 等. 多烯磷脂酰胆碱对脓毒症大鼠肝脏的保护作用. *中国危重病急救医学*, 2011, 23: 401-404.
- [5] Szabo G, Bala S, Petrasek J, et al. Gut-liver axis and sensing microbes. *Dig Dis*, 2010, 28: 737-744.
- [6] Roh YS, Seki E. Toll-like receptors in alcoholic liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013, 28 Suppl 1: 38-42.
- [7] McDonald B, Jenne CN, Zhuo L, et al. Activation of endothelial TLR4 and Kupffer cells coordinate neutrophil adhesion within liver sinusoids during endotoxemia [published online ahead of print October 10, 2013]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013.
- [8] Gosemann JH, van Griensven M, Barkhausen T, et al. TLR4 influences the humoral and cellular immune response during polymicrobial sepsis. *Injury*, 2010, 41: 1060-1067.
- [9] 顾颖, 范霞, 张醇, 等. 胍丁胺对酵母多糖诱导急性肺损伤的器官保护作用. *中国危重病急救医学*, 2011, 23: 665-668.
- [10] Uzbay T. A new target for diagnosis and treatment of CNS disorders: agmatineric system. *Curr Med Chem*, 2012, 19: 5116-5121.
- [11] Wu G, Bazer FW, Davis TA, et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids*, 2009, 37: 153-168.
- [12] Barron S, Lewis B, Wellmann K, et al. Polyamine modulation of NMDARs as a mechanism to reduce effects of alcohol dependence. *Recent Pat CNS Drug Discov*, 2012, 7: 129-144.
- [13] Kotagale NR, Shirbhate SH, Shukla P, et al. Agmatine attenuates neuropathic pain in sciatic nerve ligated rats: modulation by hippocampal sigma receptors. *Eur J Pharmacol*, 2013, 714: 424-431.
- [14] Gadkari TV, Cortes N, Madras K, et al. Agmatine induced NO dependent rat mesenteric artery relaxation and its impairment in salt-sensitive hypertension. *Nitric Oxide*, 2013, 35C: 65-71.

- [15] Sugiura T, Kobuchi S, Tsutsui H, et al. Preventive mechanisms of agmatine against ischemic acute kidney injury in rats. *Eur J Pharmacol*, 2009, 603:108-113.
- [16] Sugiura T, Tsutsui H, Takaoka M, et al. Protective effect of agmatine on ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 51:223-230.
- [17] Payandemehr B, Rahimian R, Bahreman A, et al. Role of nitric oxide in additive anticonvulsant effects of agmatine and morphine. *Physiol Behav*, 2013, 118:52-57.
- [18] Kotagale NR, Taksande BG, Wadhvani PJ, et al. Psychopharmacological study of agmatine in behavioral tests of schizophrania in rodents. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 100:398-403.
- [19] 张斌, 张涛, 杨承祥, 等. 鞘内注射胍丁胺对骨痛瘤大鼠痛觉及脊髓背角 NMDA 受体 1 表达的影响. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28:795-797.
- [20] 张红霞, 殷为勇, 韩钊, 等. 咪唑啉类药物对星形胶质细胞白细胞介素-4 分泌的作用. *中国临床药理学杂志*, 2010, 26:622-624.
- [21] Ahn SK, Hong S, Park YM, et al. Protective effects of agmatine on lipopolysaccharide-injured microglia and inducible nitric oxide synthase activity. *Life Sci*, 2012, 91:1345-1350.
- [22] Molderings GJ, Haenisch B. Agmatine (decarboxylated L-arginine): physiological role and therapeutic potential. *Pharmacol Ther*, 2012, 133:351-365.
- [23] Castagnolo D, Schenone S, Botta M. Guanlylated diamines, triamines, and polyamines: chemistry and biological properties. *Chem Rev*, 2011, 111:5247-5300.
- [24] Ashkani Esfahani S, Esmailzadeh E, Bagheri F, et al. The effect of co-enzyme q10 on acute liver damage in rats, a biochemical and pathological study. *Hepat Mon*, 2013, 13:e13685.
- [25] 高丽杰, 李崇辉, 汪江淮, 等. 细菌脂蛋白耐受中核转录因子核转位机制研究. *中国危重病急救医学*, 2011, 23:267-270.
- [26] Wang DW, Yin YM, Yao YM. Advances in the management of acute liver failure. *World J Gastroenterol*, 2013, 19:7069-7077.
- [27] Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *J Physiol*, 2012, 590:447-458.
- [28] Chen XL, Sun L, Guo F, et al. High-mobility group box-1 induces proinflammatory cytokines production of Kupffer cells through TLRs-dependent signaling pathway after burn injury. *PLoS One*, 2012, 7:e50668.
- [29] Seki S, Nakashima H, Nakashima M, et al. Antitumor immunity produced by the liver Kupffer cells, NK cells, NKT cells, and CD8 CD122 T cells. *Clin Dev Immunol*, 2011, 2011:868345.
- [30] Hirose M, Nishikawa M, Qian W, et al. Mannose-conjugated alendronate selectively depletes Kupffer cells and inhibits endotoxemic shock in the mice. *Hepatol Res*, 2006, 36:3-10.
- [31] 何涛, 张剑辉. 辛伐他汀对脓毒症早期大鼠肝脏损害的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19:283-286.
- [32] 康杰, 张碧丽. 姜黄素对内毒素诱导的脓毒症大鼠器官功能保护及血清 IL-18 水平的影响. *临床儿科杂志*, 2012, 30:869-873.
- [33] 徐丽, 鲍红光, 张媛, 等. 白细胞介素-10 对内毒素血症大鼠肝损伤的影响. *中华麻醉学杂志*, 2012, 32:1271-1274.
- [34] 方士英, 徐茂红, 叶良兵, 等. 冬虫夏草对免疫性肝损伤小鼠模型的保护作用研究. *中国免疫学杂志*, 2011, 27:891-894.

(收稿日期:2013-10-23)
(本文编辑:李银平)

·读者·作者·编者·

本刊常用的不需要标注中文的缩略语(一)

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)

急性呼吸窘迫综合征

(acute respiratory distress syndrome, ARDS)

全身炎症反应综合征

(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)

代偿性抗炎症反应综合征

(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)

POEMS 综合征(polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy,

M protein and skin changes)

多器官功能障碍综合征

(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)

多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)

慢性阻塞性肺疾病

(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)

重症监护病房(intensive care unit, ICU)

全球急性冠状动脉事件注册评分

(global registry of acute coronary events score, GRACE)

急性生理学与慢性健康状况评分系统

(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE)

急诊内科评分(emergency internal medicine score, REMS)

格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score, GCS)

格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome score, GOS)

序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)

简化急性生理学评分(simplified acute physiology score, SAPS)

心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)

院外心搏骤停(out-of-hospital cardiac arrest, OHCA)

胸外按压比例(chest compression fraction, CCF)

单纯按压心肺复苏(chest compression only cardiopulmonary resuscitation, CC-CPR)

主动按压放松复苏术(active compression decompression cardiopulmonary resuscitation, ACD-CPR)

早期目标导向治疗(early goal-directed therapy, EGDT)

随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT)

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)

白细胞介素(interleukin, IL)

核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)

C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)

高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1)

动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)

动脉血二氧化碳分压

(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)

呼气末二氧化碳分压

(end tidal carbon dioxide partial pressure, P_{ET}CO₂)