

• 其他肝病 •

线粒体靶向抗氧化剂 SS-31 对脓毒症小鼠模型急性肝损伤的影响

满明银, 李娜娜, 卜月, 于凯江

哈尔滨医科大学附属第一医院 重症医学科, 哈尔滨 150000

摘要:目的 探究线粒体靶向抗氧化剂 SS-31 对脓毒症小鼠模型急性肝损伤的作用。方法 将 24 只 C57BL/6J 成年雄性小鼠随机分为 control 组、control + SS-31 组、脂多糖 (LPS) 组 (脓毒症组)、LPS + SS-31 组, 每组 6 只。小鼠腹腔注射 LPS (10 mg/kg) 制备脓毒症急性肝损伤模型或对照组腹腔注射等体积 PBS 液, 继之腹腔注射 SS-31 (10 mg/kg) 进行治疗或对照组腹腔注射等体积生理盐水, 12 h 后 ELISA 法检测 ALT、AST、活性氧 (ROS)、超氧化物歧化酶 (SOD)、TNF α 、IL-1 β 、IL-6 水平, HE 染色观察肝脏组织病理学。计量资料多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。结果 与 LPS 组相比, LPS + SS-31 组小鼠血清中 ALT [(140.05 $\pm$ 12.22) U/L vs (102.64 $\pm$ 8.75) U/L]、AST [(80.22 $\pm$ 4.71) U/L vs (69.26 $\pm$ 5.37) U/L], 以及肝组织中 ROS [(1 030.21 $\pm$ 115.87) pg/mL vs (847.84 $\pm$ 63.65) pg/mL]、TNF α [(767.18 $\pm$ 60.60) ng/mL vs (698.89 $\pm$ 16.99) ng/mL]、IL-1 β [(29.97 $\pm$ 1.37) ng/mL vs (26.70 $\pm$ 3.09) ng/mL]、IL-6 [(59.13 $\pm$ 7.09) pg/mL vs (49.29 $\pm$ 3.41) pg/mL] 均显著降低 (*P* 值均 < 0.05); 与 control 组比较, LPS 组小鼠肝组织切片 HE 染色显示出肝小叶结构破坏、炎性细胞浸润、细胞间隙模糊、肝细胞肿胀; LPS + SS-31 组炎性细胞浸润减少, 肝细胞肿胀减轻。结论 线粒体靶向抗氧化剂 SS-31 可降低 ROS 水平, 下调脓毒症时高表达的炎症因子, 减轻小鼠脓毒症相关急性肝损伤。

关键词: 肝疾病; 抗氧化剂; 脓毒症; 小鼠, 近交 C57BL

基金项目: 国家自然科学基金 (81770276)

Influence of mitochondria-targeted antioxidant SS-31 on acute liver injury in a mouse model of sepsis

MAN Mingyin, LI Nana, BU Yue, YU Kaijiang. (Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Corresponding author: YU Kaijiang, drkaijiang@163.com

Abstract: Objective To investigate the effect of the mitochondria-targeted antioxidant SS-31 on acute liver injury in a mouse model of sepsis. **Methods** A total of 24 adult male C57BL/6J mice were randomly divided into control group, control + SS-31 group, lipopolysaccharide (LPS) group, and LPS + SS-31 group, with 6 mice in each group. The mice were given intraperitoneal injection of LPS (10 mg/kg) to establish a model of sepsis and acute liver injury, followed by intraperitoneal injection of SS-31 (10 mg/kg) for treatment, and the mice in the control group were given intraperitoneal injection of an equal volume of PBS solution, followed by intraperitoneal injection of an equal volume of normal saline. After 12 hours, ELISA was used to measure the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), reactive oxygen species (ROS), superoxide dismutase (SOD), tumor necrosis factor- α (TNF α), interleukin-1 β (IL-1 β), and interleukin-6 (IL-6), and HE staining was used to observe liver histopathological changes. A one-way analysis of variance was used for comparison of continuous data between multiple groups, and the least significant difference *t*-test was used for further comparison between two groups. **Results** Compared with the LPS group, the LPS + SS-31 group had significant reductions in the serum levels of ALT (140.05 $\pm$ 12.22 U/L vs 102.64 $\pm$ 8.75 U/L, *P* < 0.05) and AST (80.22 $\pm$ 4.71 U/L vs 69.26 $\pm$ 5.37 U/L, *P* < 0.05) and the levels of ROS (1 030.21 $\pm$ 115.87 pg/mL vs 847.84 $\pm$ 63.65 pg/mL, *P* < 0.05), TNF α (767.18 $\pm$ 60.60 ng/mL vs 698.89 $\pm$ 16.99 ng/mL, *P* < 0.05), IL-1 β (29.97 $\pm$ 1.37 ng/mL vs 26.70 $\pm$ 3.09 ng/mL, *P* < 0.05), and IL-6 (59.13 $\pm$ 7.09 pg/mL vs 49.29 $\pm$ 3.41 pg/mL, *P* < 0.05) in liver tissue. Compared with the control group based on HE staining, the LPS group showed destruction of hepatic lobular structure, inflammatory cell infiltration, ambiguous intercellular space, and hepatocyte swelling, while the LPS + SS-31 group showed alleviation of inflammatory cell infiltration and hepatocyte swelling. **Conclusion** The mitochondria-targeted antioxidant SS-31 can reduce the production of ROS, downregulate the highly expressed inflammatory factors in sepsis, and alleviate sepsis-related acute liver injury in mice.

Key words: Liver Diseases; Antioxidants; Sepsis; Mice, Inbred C57BL

Research funding: National Natural Science Foundation of China (81770276)

脓毒症是严重感染引起的宿主反应失调导致的致命性器官功能障碍^[1]。2016 年的一项荟萃分析^[2]显示,每年可能有 530 万人因脓毒症而死亡。导致脓症患者死亡的主要原因是多器官衰竭。肝脏具有解毒、代谢、合成、分泌等重要功能,对于维持人体生理稳态具有重要作用^[3]。肝脏也是人体重要的免疫器官^[4],是脓毒症最易损伤的器官之一^[5]。研究^[6]表明,脓毒症相关肝损伤发病率为 34.7%。相关研究^[7]认为,肝脏的损伤常发生在脓毒症早期。脓毒症相关肝损伤按照发病机制可分为原发性和继发性,继发性肝损伤为促炎因子及活性氧自由基(ROS)等所致损伤^[8]。

SS-31(在文献中也被称为 Elamipretide, MTP-131, BendaviaTM)是一种水溶性、芳香阳离子线粒体靶向四肽。近年来在不同病因引起的线粒体功能障碍的相关研究^[9-12]中,SS-31 被证明可在包括肾脏、脑、心脏和骨骼肌在内的多个器官中改善线粒体功能,抑制线粒体 ROS 的产生、降低促炎介质水平。但目前尚未有 SS-31 在脓毒症相关急性肝损伤中的研究,尚不清楚其能否减轻脓毒症相关肝损伤。

本实验通过观察 SS-31 能否减少脓毒症小鼠氧自由基的释放及促炎因子的产生,从而对脓毒症相关急性肝损伤起到抗炎、抗氧化的保护作用,进而为脓毒症肝损伤的防治提供新的治疗靶点及靶向治疗药物。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 选用 6~8 周龄 SPF 级 C57BL/6J 雄性小鼠(北京维通利华实验动物技术有限公司),体质量 19~23 g。实验动物生产许可证号:SCXK(京)2016-0011;实验动物使用许可证号:SYXK(黑)2021-004。

1.1.2 主要仪器和试剂 微量冷冻离心机(美国 Thermo 公司),高速冷冻离心机(美国 Thermo 公司),-80℃冰箱(美国 Thermo 公司),实验室纯净水净化器(美国 Thermo 公司),精密电子天平(瑞士 Mettler Devices 公司),多功能酶标仪(美国 MD SpectraMax M5),小动物麻醉机(美国 Surgivet 公司);ELISA 试剂盒(江苏酶免实业有限公司),PBS 1×(500 mL)(美国 SIGMA 公司),SS-31(杭州专肽生物技术有限公司)。

1.2 模型制备

1.2.1 实验动物分组 24 只实验小鼠随机分为对照组(control 组)、治疗药物组(control+SS-31 组)、脓毒症肝损伤组(LPS 组)、脓毒症肝损伤+治疗药物组(LPS+SS-31 组),每组均为 6 只。

1.2.2 模型建立 实验小鼠在实验前 12 h 开始禁食,实验前 4 h 禁水。造模前各小鼠称重,control 组、control+SS-31 组小鼠按体质量给予 10 mL/kg 的 PBS 液腹腔注

射,LPS 组、LPS+SS-31 组小鼠按体质量给予 10 mL/kg 的 LPS(PBS 液稀释至 1 mg/mL)腹腔注射。继之 control 组、LPS 组小鼠按体质量给予生理盐水 10 mL/kg 腹腔注射,control+SS-31 组、LPS+SS-31 组小鼠给予 SS-31(生理盐水溶解至 1 mg/mL)10 mg/kg 腹腔注射。注射器为胰岛素针 30 号 5/16(0.3 mm×8 mm)。

1.3 取材

1.3.1 动物麻醉及取材准备 4 组小鼠于模型建立 12 h 后使用小动物麻醉机在小鼠活体状态下给予异氟烷实行吸入麻醉。麻醉满意后,固定于仰卧位,于腹正中线行 1.5~2.0 cm 的纵行切口,充分暴露胸腹部,取心腔血及肝组织。

1.3.2 血标本采集 充分暴露胸部后,以 1 mL 注射器缓慢抽血,收集血液试管为 EP 管(每管内预先加入 10 μL 肝素抗凝),血液收集完毕后混匀,置于冰盒中静置 15 min 后,4℃条件下离心(4000 r/min)5 min,取上清液,分装做好标记,-80℃冰箱保存,待行血清肝功能检测。

1.3.3 组织标本采集 小鼠处死后,打开腹腔,游离并取出肝脏,每只小鼠取出肝脏的左外侧叶置入 4%多聚甲醛溶液中固定 48 h,然后进行石蜡包埋、切片,并行 HE 染色,观察病理组织学改变;剩余肝脏组织保存于 -80℃冰箱。

1.4 检测方法

1.4.1 小鼠血清指标检测 取上清液,采用 ELISA 试剂盒检测小鼠血清中 ALT、AST 的浓度值。依次将 5 组不同浓度的标准品加入室温平衡 20 min 后酶标板中,将解冻后的 10 μL 待检样品和 40 μL 样品稀释液先后加入预先设计的待检样品孔中,除空白孔外,每孔加入由过氧化物酶(HRP)标记的抗体 100 μL,用封板膜封住反应孔,37℃恒温箱中孵育 60 min。倒掉上层液体,拍干,用稀释后的洗涤液反复洗板 5 次,在所有孔中先后加入底物 A、B 各 50 μL,37℃避光孵育 15 min。加入终止液 50 μL,通过多功能酶标仪测定 450 nm 处吸光度值,再根据计算公式得出实际样品浓度。操作严格按照 ELISA 试剂盒说明书进行。

1.4.2 小鼠肝脏病理切片 小鼠肝脏组织浸泡于甲醛溶液中固定 48 h 后,将肝脏组织进行修型,放置于石蜡包埋盒中经过脱水、透明、浸蜡等过程,进行包埋。包埋后进行组织切片,厚度为 4 μm,将载有石蜡切片的载玻片置于 60℃烤箱中烘烤 2 h,置于室温过夜。石蜡切片经脱蜡、组织软化、苏木精染色、盐酸乙醇分化、伊红染色、脱水、透明后封片。HE 染色后切片于显微镜下观察其病理变化。

1.4.3 ELISA 法测定小鼠肝组织 ROS、超氧化物歧化酶(SOD)、IL-1β、IL-6、TNFα 水平 取 0.1 g 肝组织,置于冰上剪碎后置于 EP 管中,加入 PBS 液 900 μL,充分研

磨至组织匀浆,4℃条件下离心(3000 r/min)20 min,取上清液并做好标记,并使用 ELISA 试剂盒进行检测。检测过程严格按照 ELISA 试剂盒检测方法及说明书进行。

1.5 伦理学审查 本研究方案经由哈尔滨医科大学实验动物伦理委员会审批,批号:2021037,符合实验室动物管理与使用准则。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠表现 各组小鼠模型制备完成后 12 h 观察各组小鼠状态。4 组小鼠均无死亡,control 组及 control + SS-31 组小鼠较造模前未见明显异常表现;LPS 组及 LPS + SS-31 组小鼠出现不同程度的精神萎靡、少动、蜷缩、毛发竖起、大便不成形等情况,其中 LPS + SS-31 组小鼠上述异常表现程度较 LPS 组轻。各组间小鼠体质量比较,差异无统计学意义(表 1)。

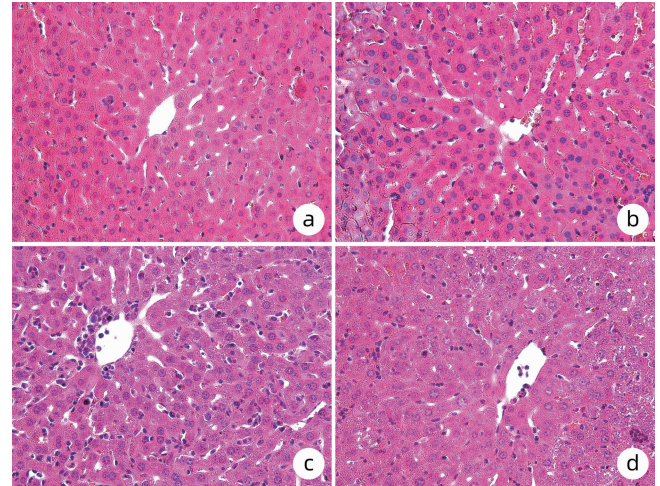
2.2 各组小鼠血清指标比较 为检测 SS-31 能否减轻脓毒症肝损伤,比较 4 组小鼠血清中 ALT、AST 水平。与 control 组比较,LPS 组小鼠血清中 ALT、AST 水平均显著升高(P 值均 < 0.05);与 LPS 组小鼠比较,LPS + SS-31 组小鼠血清中 ALT、AST 水平均显著降低(P 值均 < 0.05)(表 1)。

2.3 各组小鼠氧化应激指标比较 为检测 SS-31 能否减轻脓毒症小鼠氧化应激,比较 4 组小鼠肝组织匀浆上清液中 ROS、SOD 水平。与 control 组比较,LPS 组小鼠中 ROS、SOD 水平显著改变(P 值均 < 0.05);与 LPS 组小鼠比较,LPS + SS-31 组小鼠中 ROS 水平显著降低($P < 0.05$)(表 1)。

2.4 各组小鼠炎症指标水平比较 为检测 SS-31 能否改变脓毒症小鼠肝组织中炎症介质水平,比较 4 组小鼠

肝组织匀浆上清液中 $\text{TNF}\alpha$ 、IL-1 β 、IL-6 水平。与 control 组比较,LPS 组小鼠中 $\text{TNF}\alpha$ 、IL-1 β 、IL-6 水平均显著升高(P 值均 < 0.05);与 LPS 组小鼠比较,LPS + SS-31 组小鼠中 $\text{TNF}\alpha$ 、IL-1 β 、IL-6 水平显著降低(P 值均 < 0.05)(表 1)。

2.5 各组小鼠肝组织病理切片比较 与 control 组比较,LPS 组小鼠肝组织切片 HE 染色显示出肝小叶结构破坏、炎性细胞浸润、细胞间隙模糊、肝细胞肿胀;LPS + SS-31 组炎性细胞浸润减少,肝细胞肿胀减轻(图 1)。



注:a, control 组;b, control + SS-31 组;c, LPS 组;d, LPS + SS-31 组。

图 1 肝组织病理切片(HE 染色, $\times 400$)

3 讨论

本实验采用小鼠动物模型,通过监测 ALT、AST 来反映不同组别脓毒症小鼠的肝损伤情况,并分别从氧化应激、炎症反应、组织病理等多个角度进行分析,探讨线粒体靶向肽 SS-31 对小鼠脓毒症肝损伤的作用。

脓毒症时易引起包括肝脏在内的多器官损伤,进一步导致器官功能障碍甚至衰竭,在微观上线粒体是脓毒症时易受损伤和出现功能障碍的细胞器,脓毒症所引起

表 1 4 组小鼠各指标比较

项目	control 组 (n=6)	control + SS-31 组 (n=6)	LPS 组 (n=6)	LPS + SS-31 组 (n=6)	F 值	P 值
体质量(g)	20.83 $\pm$ 1.68	21.03 $\pm$ 1.35	21.53 $\pm$ 1.36	20.93 $\pm$ 1.37	0.275	0.843
血清指标						
ALT(U/L)	73.76 $\pm$ 4.72	74.67 $\pm$ 8.88	140.05 $\pm$ 12.22 ¹⁾	102.64 $\pm$ 8.75 ²⁾³⁾	71.428	<0.001
AST(U/L)	50.66 $\pm$ 1.99	48.75 $\pm$ 4.28	80.22 $\pm$ 4.71 ¹⁾	69.26 $\pm$ 5.37 ²⁾³⁾	75.073	<0.001
氧化应激指标						
ROS(pg/mL)	704.13 $\pm$ 60.08	660.39 $\pm$ 84.44	1030.21 $\pm$ 115.87 ¹⁾	847.84 $\pm$ 63.65 ²⁾³⁾	23.679	<0.001
SOD(pg/mL)	761.84 $\pm$ 36.36	736.56 $\pm$ 31.15	638.72 $\pm$ 22.20 ¹⁾	615.00 $\pm$ 46.22 ²⁾	25.305	<0.001
炎症指标						
$\text{TNF}\alpha$ (ng/mL)	618.69 $\pm$ 56.28	618.95 $\pm$ 59.52	767.18 $\pm$ 60.60 ¹⁾	698.89 $\pm$ 16.99 ²⁾³⁾	11.526	<0.001
IL-1 β (ng/mL)	23.34 $\pm$ 1.05	23.24 $\pm$ 0.96	29.97 $\pm$ 1.37 ¹⁾	26.70 $\pm$ 3.09 ²⁾³⁾	18.253	0.001
IL-6(pg/mL)	43.19 $\pm$ 7.79	42.96 $\pm$ 5.56	59.13 $\pm$ 7.09 ¹⁾	49.29 $\pm$ 3.41 ²⁾³⁾	8.985	0.001

注:与 control 组比较,1) $P < 0.05$;与 control + SS-31 组比较,2) $P < 0.05$;与 LPS 组比较,3) $P < 0.05$ 。

的线粒体功能障碍在影响机体 ATP 能量产生和供应的同时,也引起了大量氧自由基的释放,进一步加重了机体损伤,促进了脓毒症器官损伤的发展。而肝脏作为人体内最大的解毒和免疫器官,当肝细胞受到严重损伤时,其合成、代谢、解毒、分泌与免疫功能发生严重障碍,其对内毒素的清除上发生障碍,反过来加剧了机体的损伤。既往相关研究^[9,13-15]表明,SS-31 可通过改善线粒体氧化呼吸链中复合物活性、稳定心磷脂改善膜的生物物理性能、减轻线粒体质子泄漏、减少 ROS 产生等途径改善线粒体功能,减少 ROS 释放。

本实验研究结果显示,与 control 组相比,小鼠腹腔注射 LPS 后 12 h,血清中 ALT、AST 水平均显著升高,表明 LPS 诱发小鼠产生了脓毒症,发生了肝损伤,这与既往研究^[16]结果一致。本实验结果表明,使用线粒体靶向肽 SS-31 后可以减轻脓毒症小鼠的急性肝损伤,且与 LPS 组相比发现腹腔注射 SS-31 后降低了脓毒症小鼠模型中的 ROS 含量,这可能是通过 SS-31 改善了脓毒症小鼠体内的线粒体功能实现的。ROS 可作用于核因子(NF)- κ B、活化蛋白-1 等氧化还原敏感性转录因子,从而调节促炎基因的转录,增加炎症介质释放,加重炎症反应。本实验结果表明,SS-31 可减少小鼠高表达的 TNF α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子,这与既往研究^[17-18]一致。既往大量研究^[19]证实,NF- κ B 是脓毒症炎症反应的重要通路,SS-31 可下调年龄相关的 NF- κ B 的激活,SS-31 通过改善线粒体功能,减少 ROS 的释放,进而减少 NF- κ B 通路的激活及炎症介质释放可能是 SS-31 减轻炎症反应的重要机制之一。氧化应激产生的大量 ROS 可导致体内 SOD 消耗,使 SOD 浓度降低,但本实验使用 SS-31 未能逆转 SOD 的降低,这可能与 SS-31 使用后仍超过某一“阈值”导致 SOD 被消耗有关。既往相关研究^[20-21]证明了 SS-31 应用的安全性与耐受性良好,在本实验中,与对照组相比,未发现注射 SS-31 药物后小鼠产生不良反应,为 SS-31 应用的安全性提供了支持。

综上所述,本实验结果表明在脓毒症小鼠腹腔注射 SS-31 治疗后,可减少体内 ROS 的产生,下调脓毒症时高表达的炎症因子,从而减轻小鼠脓毒症肝损伤。通过对线粒体功能开展多方面机制研究,线粒体靶向药物有望为脓毒症的治疗提供新的靶点。

利益冲突声明:本研究不存在研究者、伦理委员会成员、受试者监护人以及与公开研究成果有关的利益冲突,特此声明。

作者贡献声明:满明银负责课题设计,资料分析,撰写论文;李娜娜参与收集数据,修改论文;卜月负责实验及修改论文;于凯江负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN CS, SEYMOUR CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] FLEISCHMANN C, SCHERAG A, ADHIKARI NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193 (3): 259-272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [3] WANG L, QIU YL, WANG JS. Advances in research and application of liver organoids [J]. J Clin Hepatol, 2019, 35 (10): 2342-2345. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.10.047.
- [4] WANG DD, SONG J, ZHANG XL. Research advances in the role of gut microbiota in liver diseases [J]. J Clin Hepatol, 2019, 35 (9): 2120-2123. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.09.053.
- [5] XING BM, GUO N, NING HH, et al. Sepsis liver damage and autophagy [J/CD]. Chin J Liver Dis (Electronic Version), 2021, 13 (3): 37-41. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2021.03.006.
- [6] KOBASHI H, TOSHIMORI J, YAMAMOTO K. Sepsis-associated liver injury: Incidence, classification and the clinical significance [J]. Hepatol Res, 2013, 43 (3): 255-266. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01069.x.
- [7] MARSHALL JC. New translational research provides insights into liver dysfunction in sepsis [J]. PLoS Med, 2012, 9 (11): e1001341. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001341.
- [8] FUCHS M, SANYAL AJ. Sepsis and cholestasis [J]. Clin Liver Dis, 2008, 12 (1): 151-172, ix. DOI: 10.1016/j.cld.2007.11.002.
- [9] CHIAO YA, ZHANG H, SWEETWYNE M, et al. Late-life restoration of mitochondrial function reverses cardiac dysfunction in old mice [J]. Elife, 2020, 9: e55513. DOI: 10.7554/eLife.55513.
- [10] YANG L, ZHAO K, CALINGASAN NY, et al. Mitochondria targeted peptides protect against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine neurotoxicity [J]. Antioxid Redox Signal, 2009, 11 (9): 2095-2104. DOI: 10.1089/ars.2009.2445.
- [11] TALBERT EE, SMUDER AJ, MIN K, et al. Immobilization-induced activation of key proteolytic systems in skeletal muscles is prevented by a mitochondria-targeted antioxidant [J]. J Appl Physiol (1985), 2013, 115 (4): 529-538. DOI: 10.1152/jappphysiol.00471.2013.
- [12] SZETO HH, LIU S, SOONG Y, et al. Mitochondria-targeted peptide accelerates ATP recovery and reduces ischemic kidney injury [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22 (6): 1041-1052.

- DOI: 10.1681/ASN.2010080808.
- [13] WU J, HAO S, SUN XR, et al. Elamipretide (SS-31) ameliorates isoflurane-induced long-term impairments of mitochondrial morphogenesis and cognition in developing rats[J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 119. DOI: 10.3389/fncel.2017.00119.
- [14] ALLEN ME, PENNINGTON ER, PERRY JB, et al. The cardioprotective peptide elamipretide mitigates fragmentation of cristae networks following cardiac ischemia reperfusion in rats[J]. Commun Biol, 2020, 3(1): 389. DOI: 10.1038/s42003-020-1101-3.
- [15] ZHANG XT, LIU JZ, LI P, et al. Research progress of mitophagy in sepsis[J]. China Med Herald, 2021, 18(10): 39-42.
张欣桐, 刘景卓, 李盼, 等. 线粒体自噬在脓毒症中的研究进展[J]. 中国医药导报, 2021, 18(10): 39-42.
- [16] SUN XD, YAN YH, ZHANG YT, et al. Effects of Xuebijing injection on oxidative stress and early inflammatory factors in rats with sepsis induced liver injury[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2016, 33(10): 1255-1259. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.10.008.
孙雪东, 严一核, 张亦婷, 等. 血必净对脓毒症肝损伤大鼠氧化应激及炎症状态的影响[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(10): 1255-1259. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.10.008.
- [17] ZHAO W, XU Z, CAO J, et al. Elamipretide (SS-31) improves mitochondrial dysfunction, synaptic and memory impairment induced by lipopolysaccharide in mice[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 230. DOI: 10.1186/s12974-019-1627-9.
- [18] SMUDER AJ, ROBERTS BM, WIGGS MP, et al. Pharmacological targeting of mitochondrial function and reactive oxygen species production prevents colon 26 cancer-induced cardiorespiratory muscle weakness[J]. Oncotarget, 2020, 11(38): 3502-3514. DOI: 10.18632/oncotarget.27748.
- [19] HAO ZH, HUANG Y, WANG MR, et al. SS31 ameliorates age-related activation of NF- κ B signaling in senile mice model, SAMP8[J]. Oncotarget, 2017, 8(2): 1983-1992. DOI: 10.18632/oncotarget.14077.
- [20] BUTLER J, KHAN MS, ANKER SD, et al. Effects of elamipretide on left ventricular function in patients with heart failure with reduced ejection fraction: The PROGRESS-HF phase 2 trial[J]. J Card Fail, 2020, 26(5): 429-437. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.02.001.
- [21] KARAA A, HAAS R, GOLDSTEIN A, et al. Randomized dose-escalation trial of elamipretide in adults with primary mitochondrial myopathy[J]. Neurology, 2018, 90(14): e1212-e1221. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005255.

引证本文: MAN MY, LI NN, BU Y, et al. Influence of mitochondria-targeted antioxidant SS-31 on acute liver injury in a mouse model of sepsis[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(2): 392-396.

满明银, 李娜娜, 卜月, 等. 线粒体靶向抗氧化剂 SS-31 对脓毒症小鼠模型急性肝损伤的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 392-396.

(本文编辑: 林 姣)

· 国外期刊精品文章简介 ·

Journal of Gastroenterology and Hepatology | 利福平可改善持续性肝细胞分泌衰竭患者的胆汁淤积

研究纳入了2016年9月—2020年7月于上海交通大学医学院附属仁济医院住院并接受利福平治疗的PHSF患者。以利福平治疗4周后血清胆红素水平下降20%定义为治疗有效。

共纳入PHSF患者16例。12例患者发病前存在药物、感染或短暂胆道梗阻的诱因。无明显诱因的4例患者经全外显子组测序检测到ATP8B1或ABCB11基因杂合突变。10例接受UGT1A1基因检测的患者中,有7例存在杂合突变。利福平治疗前中位胆红素水平为352 μ mol/L(171~591 μ mol/L)。14例(88%)患者治疗4周后胆红素水平下降20%以上,持续治疗6~12周后恢复正常。2例对利福平无应答的患者在鼻胆管引流后最终康复。病程中除1例患者出现短暂转氨酶升高外,未观察到其他严重不良事件。

基于此项研究的结果,利福平可以改善大多数PHSF患者的胆汁淤积。PHSF患者大多存在UGT1A1基因突变,这可能是利福平治疗的靶点。

摘译自 SHI M, SHENG L, LIAN M, et al. Efficacy and safety of rifampicin in patients with persistent hepatocellular secretory failure[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(11): 3233-3238. DOI: 10.1111/jgh.15629.

(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科 施明霞 肖潇 马雄 报道)