

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.35.003

## LPS 和 LiCl 预处理对 LPS 肝损伤保护作用的研究\*

胡中生<sup>1</sup>, 张艳<sup>2</sup>, 徐发良<sup>2</sup>, 龚建平<sup>2</sup>, 朱小林<sup>1</sup>

(1. 重庆市垫江县人民医院普外科 408300; 2. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010)

**摘要:**目的 比较内毒素(LPS)耐受和糖原合成酶激酶-3(GSK-3)抑制剂 LiCl 对 LPS 诱导肝损伤的保护效应。方法 选取雄性健康 SD 大鼠 36 只, 体质量(200±10)g, 分为对照组、LPS 耐受组和 LiCl 处理组, 每组 12 只; LPS 耐受组于实验第 1、2、3 天依次接受 0.015、0.030 和 0.060 mg/kg 的 LPS 腹腔注射, LiCl 处理组在相同时间点腹腔注射 0.25 mL 浓度为 2.5 mol/L 的 LiCl, 对照组腹腔注射 0.25 mL PBS; 预处理结束后每组再按是否接受致死量的 LPS(10 mg/kg)攻击而分为 LPS(+)和 LPS(-)两个亚组, LPS(+)亚组大鼠接受 10 mg/kg 的 LPS 腹腔注射, LPS(-)亚组接受等体积的 PBS 腹腔注射, 连续观察 12 h 后麻醉、活杀、取材。观察肝脏大体病变; 光镜和电镜观察肝组织病理学改变; 定量检测血浆中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、乳酸脱氢酶(LDH)及总胆红素(TB)水平; 检测血清中 IL-10 及 TNF- $\alpha$  水平。结果 对照组在 LPS 攻击后肝脏组织损伤明显, 肝功能指标 ALT、LDH 和 TB 明显升高, 血清 TNF- $\alpha$  和 IL-10 升高; LPS 和 LiCl 预处理可改善 LPS 诱导的肝组织损伤, 改善肝功能, 抑制 TNF- $\alpha$  升高并上调血清 IL-10。结论 大剂量 LPS 腹腔注射可诱导肝损伤, LPS 耐受和 GSK-3 抑制剂 LiCl 具有相似的肝保护作用。

**关键词:** 内毒素类; 大鼠, Sprague-Dawley; 糖原合成酶激酶-3; 肝损伤

**中图分类号:** R575

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2014)35-4711-04

## Protective effect of LPS and LiCl pretreatment on endotoxin liver injury\*

Hu Zhongsheng<sup>1</sup>, Zhang Yan<sup>2</sup>, Xu Faliang<sup>2</sup>, Gong Jianping<sup>2</sup>, Zhu Xiaolin<sup>1</sup>

(1. Department of General Surgery, Dianjiang County People's Hospital, Chongqing 408300, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**Abstract:** Objective To compare protective effect on lipopolysaccharide (LPS)-induced liver injury by LPS tolerance with that of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) inhibitor LiCl. **Methods** Thirty-six male healthy Sprague-Dawley rats (200±10)g were randomly divided into control group, LPS tolerance group and LiCl treatment group, 12 rats in each group; the LPS tolerance group was conducted intraperitoneal injection at 0.015, 0.030 and 0.060 mg/kg (weight) on the first, second and third day; LiCl treatment group was also received intraperitoneal injection 0.25 mL at 2.5 mol/L LiCl at the same time point; the control group was intraperitoneally injected PBS 0.25 mL every day; after pretreatment, each group was divided into the LPS(-) and LPS(+) subgroups on the basis that whether lethal dose LPS(10 mg/kg) was accepted. LPS(+) subgroup received 10 mg/kg (weight) LPS intraperitoneal injection, and LPS(-) subgroup took the same volume of PBS intraperitoneal injection. After 12 h continuous observation, the rats were anaesthetized, killed when alive and drawn the materials. Observed general pathological changes of liver; pathological changes were observed under light microscope and electron microscope; then the content of glutamic-pyruvic transaminase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH) and total bilirubin (TB) of plasma was detected quantitatively; the content of IL-10/TNF- $\alpha$  in serum was measure. **Results** After LPS attack, liver histopathology damage was caused to change, liver function indicators ALT, LDH and TB of control group increased significantly, TNF- $\alpha$  and IL-10 grew plasma; the damaged changes of liver tissue induced could be improved by LPS and LiCl pretreatment, as well as the liver function, and inhibit the increase of TNF- $\alpha$  and raise plasma IL-10. **Conclusion** Intraperitoneal injection of LPS at a large dose can induce liver damage, and LPS tolerance and GSK-3 inhibitor LiCl have similar liver protection effect.

**Key words:** endotoxins; rat, Sprague-Dawley; glycogen synthase kinase 3; liver injury

内毒素(lipopolysaccharide, LPS)通过 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)激活单核-巨噬细胞诱导炎症反应。大量炎症介质可导致组织损伤, 引发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、脓毒症甚至感染性休克<sup>[1-2]</sup>。生理条件下, 经门静脉进入肝脏的 LPS 能被有效解毒和清除; 病理条件下, 由于 LPS 产生增加或肝脏解毒功能下降, 将导致肝内 LPS 聚集并激活 Kupffer 细胞释放 TNF- $\alpha$ , 介导肝脏炎症损伤<sup>[3-4]</sup>。LPS 在导致炎症损伤的同时, 也诱

导 LPS 耐受, 减轻组织损伤<sup>[5]</sup>。LPS 耐受是指机体或细胞接受小剂量 LPS 预处理后能耐受大剂量 LPS 的攻击, 它是天然免疫系统最重要的内源性保护机制之一, 可在长期暴露于 LPS 的器官中形成, 例如肝脏和肠道<sup>[6]</sup>。由于小剂量的 LPS 可引起 Kupffer 细胞功能抑制、肝细胞无应答和一氧化氮合成, 因此可通过诱导早期 LPS 耐受减轻大剂量 LPS 诱导的肝损伤<sup>[7]</sup>。

目前认为 LPS 耐受与 TLR4 信号转导负调控密切相

\* 基金项目: 重庆市科委资助项目(cstcjjA)。 作者简介: 胡中生(1966-), 本科, 主治医师, 主要从事普外科工作。

关<sup>[8-9]</sup>;TLR4 可通过 MyD88 依赖途径激活 PI3K/Akt,抑制 NF- $\kappa$ B,负性调控 TLR4 信号转导,维持免疫平衡。LPS 耐受时,TLR4 途径多信号分子出现功能下调,但 PI3K/Akt 活性增强。因此,PI3K/Akt 可能是诱导炎症负调控和 LPS 耐受的关键途径,但其下游的分子机制尚未阐明<sup>[10]</sup>。最新研究发现,PI3K/Akt 下游信号分子糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase 3,GSK-3)在 TLRs 介导的信号转导中发挥重要作用,是炎症相关疾病治疗的关键靶点,然而 GSK-3 在 LPS 耐受减轻组织器官损伤过程中的作用机制尚不清楚<sup>[11]</sup>。

本实验通过建立 LPS 诱导的大鼠肝损伤模型,采用小剂量 LPS 和 GSK-3 抑制剂 LiCl 预处理的方法,观察肝脏组织结构、肝功能和血清细胞因子变化,评价比较 LPS 耐受和 LiCl 对 LPS 诱导肝损伤的保护效应,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

雄性健康 SD 大鼠 36 只由重庆医科大学实验动物中心提供,大鼠平均体质量(200±10)g;LPS 购自美国 Sigma 公司;丙氨酸氨基转移酶(ALT)、乳酸脱氢酶(LDH)及总胆红素(TB)定量试剂盒购自南京建成生物技术研究;大鼠 TNF- $\alpha$  及 IL-10 定量 ELISA 试剂盒购自精美生物技术公司;LiCl(国产分析纯)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 实验分组及预处理

36 只大鼠分为对照组、LPS 耐受组和 LiCl 处理组,每组 12 只;大鼠适应性喂养 1 周后进行预处理,LPS 耐受组于实验第 1、2、3 天依次接受 0.015、0.030 和 0.060 mg/kg 的 LPS 腹腔注射,LiCl 处理组相同时间点腹腔注射 2.5 mol/L 的 LiCl 0.25 mL,对照组腹腔注射 0.25 mL PBS;预处理结束后每组再按是否接受致死量 LPS(10 mg/kg)攻击而分为 LPS(+)和 LPS(-)两个亚组,LPS(+)亚组大鼠接受 10 mg/kg 的 LPS 腹腔注射,LPS(-)亚组接受等体积的 PBS 腹腔注射,连续观察 12 h 后麻醉、活杀,采用心脏穿刺法采集静脉血 5 mL,收集肝组织进行形态学分析,其余肝组织冷冻保存备用。

#### 1.2.2 检测指标及方法

##### 1.2.2.1 组织病理学

肝脏大体病变观察;肝组织 HE 染色分析;肝组织透射电镜(TEM)分析。

##### 1.2.2.2 血清分析

按试剂说明书检测血浆 ALT、LDH 及 TB 水平;采用 ELISA 方法定量分析血清中 IL-10 及 TNF- $\alpha$ 。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS10.0 软件进行统计分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较用 *t* 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 LPS 和 LiCl 预处理对肝组织结构的影响

#### 2.1.1 LPS 和 LiCl 预处理对肝脏大体观的影响

LPS 攻击前,各组大鼠肝脏外观没有明显差别(图 1A、B、C)。LPS 攻击 12 h 后,对照组肝脏肿胀,肝组织内可见大量均匀分布的灰白斑点,与正常肝脏外观明显不同(图 1D),而 LPS 耐受组和 LiCl 处理组与正常肝脏外观比较无明显差别(图 1E、F)。

#### 2.1.2 LPS 和 LiCl 预处理对肝组织结构的影响

LPS 攻击前,各组大鼠肝组织光镜结构没有明显差别(图 2A、B、C)。LPS 攻击 12 h 后,对照组肝组织出现细胞肿胀,Disse 间隙变窄,中性粒细胞浸润,组织充血等损伤表现(图 2D),而 LPS 耐受组和 LiCl 处理组与正常肝组织组比较并无明显差别(图

2E、F)。

### 2.1.3 LPS 和 LiCl 预处理对肝组织超微结构的影响

LPS 攻击前,各组大鼠肝组织超微结构没有明显差别(图 3A、B、C)。但 LPS 攻击 12 h 后,对照组肝细胞线粒体内出现絮状物,细胞核异染色质聚集等不可逆性损伤反应(图 3D),而 LPS 耐受组和 LiCl 处理组肝细胞与正常肝组织比较并无明显差别(图 3E、F)。

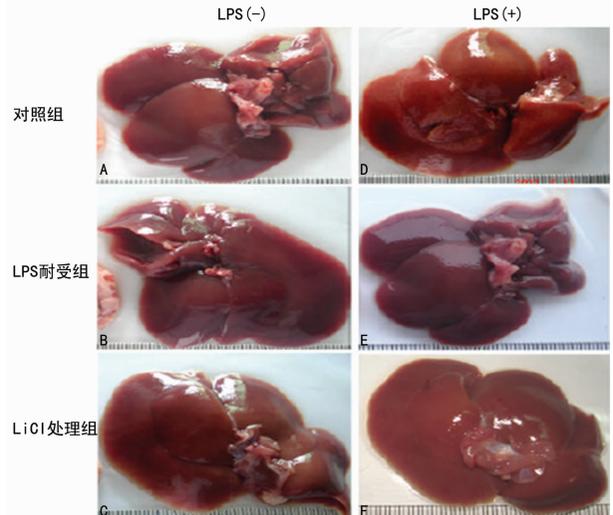


图 1 LPS 攻击前后大鼠肝脏外观

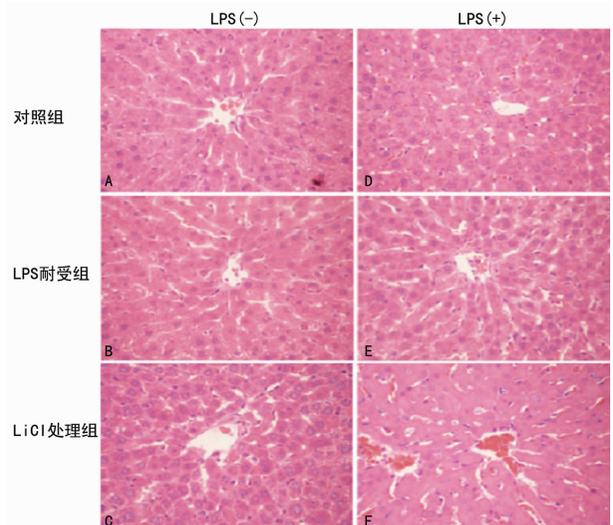


图 2 LPS 攻击前后大鼠肝脏组织学分析(HE×400)

### 2.2 LPS 和 LiCl 预处理对肝功能的影响

#### 2.2.1 血浆 ALT 活性变化

LPS 攻击前,血浆 ALT 活性较低,组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。LPS 攻击 12 h 后,各组血浆 ALT 显著升高( $P < 0.05$ ),但 LPS 耐受组和 LiCl 处理组 ALT 明显低于对照组( $P < 0.05$ ),见表 1。

#### 2.2.2 血浆 LDH 活性变化

LPS 攻击前,血浆 LDH 活性均较低,组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。LPS 攻击 12 h 后,对照组 LDH 比攻击前明显升高,LPS 耐受组和 LiCl 处理组 LDH 活性显著低于对照组( $P < 0.05$ ),见表 2。

#### 2.2.3 血浆 TB 含量变化

LPS 攻击前,血浆 TB 均处于较低水平,组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。LPS 攻击 12 h 后,对照组血浆 TB 比攻击前显著升高,LPS 耐受组和 LiCl 处理组 TB 仍然显著低于对照组( $P < 0.05$ ),见表 3。

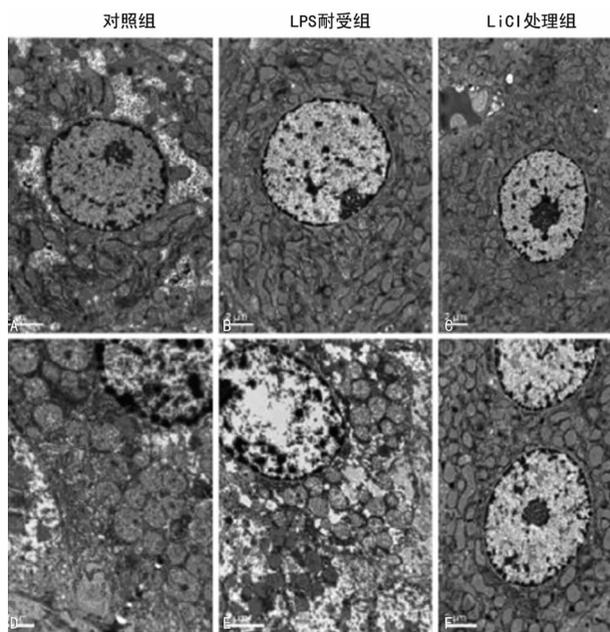


图 3 LPS 攻击前后大鼠肝组织超微结构 (TEM×8 000)

表 1 LPS 攻击前后血浆 ALT 活性变化 ( $\bar{x} \pm s$ , U/L,  $n=6$ )

组别	LPS 攻击前	LPS 攻击后
对照组	8.74±6.23	85.19±28.75
LPS 耐受组	5.29±1.08	35.44±10.17 <sup>a</sup>
LiCl 处理组	4.24±0.68	28.83±19.58 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

表 2 LPS 攻击前后血浆 LDH 活性变化 ( $\bar{x} \pm s$ , U/L,  $n=6$ )

组别	LPS 攻击前	LPS 攻击后
对照组	868.9±106.8	1 829.7±397.0
LPS 耐受组	929.2±168.9	814.8±190.3 <sup>a</sup>
LiCl 处理组	1 029.0±207.1	917.0±328.2 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

表 3 LPS 攻击前后血浆 TB 变化 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L,  $n=6$ )

组别	LPS 攻击前	LPS 攻击后
对照组	3.10±0.59	8.84±2.96
LPS 耐受组	1.64±0.35	3.28±0.84 <sup>a</sup>
LiCl 处理组	3.19±0.70	4.66±1.20 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

表 4 LPS 攻击前后血浆 TNF- $\alpha$  ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL,  $n=6$ )

组别	LPS 攻击前	LPS 攻击后
对照组	181.1±26.3	685.9±105.2
LPS 耐受组	92.3±25.5	180.2±43.6 <sup>a</sup>
LiCl 处理组	168.1±39.8	148.3±69.9 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

### 2.3 LPS 和 LiCl 预处理对血清炎症因子的影响

**2.3.1 血浆 TNF- $\alpha$  变化** LPS 攻击前, 血清 TNF- $\alpha$  处于较低水平, 组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。对照组 LPS 攻击后 TNF- $\alpha$  比攻击前明显升高 ( $P < 0.05$ ), LPS 耐受组和

LiCl 处理组 TNF- $\alpha$  无明显变化 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

**2.3.2 血清 IL-10 变化** LPS 攻击前, 血清 IL-10 均处于检测线下。LPS 攻击 12 h 后, 各组组血浆 IL-10 比 LPS 攻击前均有明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且 LPS 耐受组和 LiCl 处理组 IL-10 较对照组显著升高 ( $P < 0.05$ ), 表 5。

表 5 LPS 攻击前后血浆 IL-10 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL,  $n=6$ )

组别	LPS 攻击前	LPS 攻击后
对照组	0	130.7±74.6
LPS 耐受组	0	390.0±171.7 <sup>a</sup>
LiCl 处理组	0	493.3±170.2

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

### 3 讨 论

LPS 诱导的肝损伤在肝脏及全身多种疾病发生、发展中具有重要作用。本研究通过建立 SD 大鼠 LPS 性肝损伤模型, 观察 LPS 和 LiCl 预处理对 LPS 性肝损伤的影响, 试图阐明 LPS 和 LiCl 预处理对 LPS 肝损伤的保护效应。

本研究参照文献成功建立了 LPS 性肝损伤模型<sup>[12-14]</sup>: 雄性健康 SD 大鼠接受 PBS 预处理, 腹腔注射 10 mg/kg 的 LPS, 末次注射 12 h 后麻醉、活杀并取肝脏。肉眼可见肝脏肿大、外观出现散在灰白斑点; 光学显微镜下可见肝窦缩小, 中性粒细胞浸润, 肝细胞变性; 透射电镜显示肝细胞线粒体内出现絮状物、核异染色质团块状。提示大剂量 LPS 攻击可诱导肝组织损伤。LPS 攻击 12 h 后, 血清 ALT、LDH 和 TB 显著升高, 提示大剂量 LPS 攻击导致肝功能损害。血浆促炎因子 TNF- $\alpha$  和抗炎因子 IL-10 在 LPS 注射后 12 h 后也显著升高, 提示大剂量的 LPS 攻击引发了全身炎症和抗炎反应。LPS 诱导的这些损伤反应与文献报道结果相符<sup>[12]</sup>, 提示在本实验条件下成功建立了大鼠 LPS 性肝损伤模型。在 LPS 肝损伤动物模型制作中, D-氨基半乳糖常被广泛用作 LPS 增敏剂与 LPS 联合使用, 以增强损伤效应。但 D-氨基半乳糖本身就具有选择性肝毒性, 并能影响肝脏的 RNA 和蛋白质合成<sup>[15]</sup>, 这决定了联合使用 D-氨基半乳糖可能对实验结果产生不确定的影响。因此, 本实验未采用 D-氨基半乳糖增敏, 单纯用大剂量 LPS 攻击, 因而在光学显微镜下未观察到典型大片肝细胞坏死征象, 这与文献报道结果相等<sup>[12]</sup>, 但并不影响本实验的可靠性。

本实验通过连续 3 d 腹腔注射 LPS 成功建立了大鼠 LPS 耐受模型。LPS 耐受组大鼠的肝脏外观、组织学结构、超微结构和肝功能与对照组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。血浆细胞因子与对照组之间差异也无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。LPS 攻击后, LPS 耐受组大鼠肝脏外观、组织学结构及超微结构与对照组比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 肝功能损害程度较对照组明显减轻, 提示 LPS 耐受能够减轻肝损伤。在 LPS 诱导肝损伤过程中, TNF- $\alpha$  和 IL-10 是关键的促炎和抗炎因子<sup>[16-17]</sup>, 抑制 TNF- $\alpha$  合成可减轻肝损伤、减少血清中促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 和 IL-6 的释放, 但 IL-10 在血清中的水平不一定升高<sup>[18]</sup>。本实验观察到 LPS 预处理抑制了大剂量 LPS 导致的促炎因子 TNF- $\alpha$  的上调, 促进了抗炎因子 IL-10 上调, 提示 LPS 耐受可通过抑制大剂量 LPS 导致的炎症反应减轻肝组织损伤并改善肝功能。

锂盐属于抗精神失常类药物, 但也具有抗病毒和免疫调控功能, 长期接受锂盐治疗可引起炎症因子分泌的改变<sup>[19]</sup>。同时, 锂盐也是最常用的 GSK-3 小分子抑制剂<sup>[20]</sup>。LiCl 处理组大鼠肝脏外观、组织结构和超微结构较对照组无明显改变, LiCl 处理组大鼠肝功能、血浆促炎和抗炎因子与对照组比较

差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 提示在本实验条件下, LiCl 预处理不导致肝组织形态和功能改变, 也不影响大鼠血浆细胞因子的合成。LPS 攻击后, LiCl 处理组大鼠肝脏外观、组织学结构及超微结构与对照组比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 肝功能损害程度较对照组明显减轻, 提示 GSK-3 抑制剂 LiCl 能够减轻肝损伤, 对大剂量 LPS 诱导的肝损伤具有保护效应, 这种保护可能与 LiCl 促进抗炎因子 IL-10 表达, 并抑制促炎因子 TNF- $\alpha$  表达有关。需要指出的是, 由于条件所限, 本研究在 LiCl 预处理过程中未监测大鼠血浆及肝组织中 LiCl 的浓度, 因而无法从量的水平进行分析和比较。

综上所述, 大剂量 LPS 腹腔注射可诱导肝损伤, LPS 耐受和 GSK-3 抑制剂 LiCl 通过减轻肝组织损伤、抑制炎症反应及促进抗炎反应发挥相似的肝保护效应。尽管这两种干预措施的交汇点可能为 GSK-3, 但目前还缺乏直接的证据。因此, 在今后的实验中将进一步探讨 LPS 预处理和 GSK-3 抑制剂对 GSK-3 功能活性及其下游事件的影响。

#### 参考文献:

- [1] Villacorta L, Chang L, Salvatore SR, et al. Electrophilic nitro-fatty acids inhibit vascular inflammation by disrupting LPS-dependent TLR4 signalling in lipid rafts[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 98(1): 116-124.
- [2] Xu FL, You HB, Li XH, et al. Glycine attenuates endotoxin-induced liver injury by downregulating TLR4 signaling in Kupffer cells[J]. *Am J Surg*, 2008, 196(1): 139-148.
- [3] Ye D, Li FY, Lam KS, et al. Toll-like receptor-4 mediates obesity-induced non-alcoholic steatohepatitis through activation of X-box binding protein-1 in mice[J]. *Gut*, 2012, 61(7): 1058-1067.
- [4] Wei SD, Li JZ, Liu ZJ, et al. Dexamethasone attenuates lipopolysaccharide-induced liver injury by downregulating glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor ligand in Kupffer cells[J]. *Hepatol Res*, 2011, 41(10): 989-999.
- [5] Caesar R, Reigstad CS, Backhed HK, et al. Gut-derived lipopolysaccharide augments adipose macrophage accumulation but is not essential for impaired glucose or insulin tolerance in mice[J]. *Gut*, 2012, 61(12): 1701-1707.
- [6] Serino M, Luche E, Gres S, et al. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota[J]. *Gut*, 2012, 61(4): 543-553.
- [7] Zhang M, Xu S, Han Y, et al. Apoptotic cells attenuate fulminant hepatitis by priming Kupffer cells to produce interleukin-10 through membrane-bound TGF- $\beta$ [J]. *Hepatology*, 2011, 53(1): 306-316.
- [8] Wu CX, Sun H, Liu Q, et al. LPS induces HMGB1 relocation and release by activating the NF- $\kappa$ B-CBP signal transduction pathway in the murine macrophage-like cell line RAW264.7[J]. *J Surg Res*, 2012, 175(1): 88-100.
- [9] Fiorotto R, Scirpo R, Trauner M, et al. Loss of CFTR affects biliary epithelium innate immunity and causes TLR4-NF- $\kappa$ B-mediated inflammatory response in mice[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(4): 1498-1508.
- [10] Wang P, Zhu F, Konstantopoulos K. Interleukin-6 synthesis in human chondrocytes is regulated via the antagonistic actions of prostaglandin (PG)E2 and 15-deoxy- $\Delta$ (12, 14)-PGJ2[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27630.
- [11] Brown J, Wang H, Hajishengallis GN, et al. TLR-signaling networks: an integration of adaptor molecules, kinases, and cross-talk[J]. *J Dent Res*, 2011, 90(4): 417-427.
- [12] Kim MS, Bae GS, Park KC, et al. Myrrh inhibits LPS-induced inflammatory response and protects from cecal ligation and puncture-induced sepsis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012: 278718.
- [13] Lee WC, Jung HA, Choi JS, et al. Protective effects of luteolin against apoptotic liver damage induced by D-galactosamine/lipopolysaccharide in mice[J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(9): 1916-1921.
- [14] Korish AA, Arafa MM. Propolis derivatives inhibit the systemic inflammatory response and protect hepatic and neuronal cells in acute septic shock[J]. *Braz J Infect Dis*, 2011, 15(4): 332-338.
- [15] Cao Z, Mulvihill MM, Mukhopadhyay P, et al. Monoacylglycerol lipase controls endocannabinoid and eicosanoid signaling and hepatic injury in mice[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(4): 808-817.
- [16] Prima V, Wang A, Molina G, et al. Inhibition of LPS toxicity by hepatic argininosuccinate synthase (ASS): novel roles for ASS in innate immune responses to bacterial infection[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(9): 1180-1188.
- [17] Cao W, Zhang W, Liu J, et al. Paeoniflorin improves survival in LPS-challenged mice through the suppression of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  release and augmentation of IL-10 production[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(2): 172-178.
- [18] Zielinski CE, Mele F, Aschenbrenner D, et al. Pathogen-induced human TH17 cells produce IFN- $\gamma$  or IL-10 and are regulated by IL-1 $\beta$ [J]. *Nature*, 2012, 484(7395): 514-518.
- [19] Bertsch S, Lang CH, Vary TC. Inhibition of glycogen synthase kinase 3[beta] activity with Lithium in vitro attenuates sepsis-induced changes in muscle protein turnover[J]. *Shock*, 2011, 35(3): 266-274.
- [20] Maldonado H, Ramirez E, Utreras E, et al. Inhibition of cyclin-dependent kinase 5 but not of glycogen synthase kinase 3- $\beta$  prevents neurite retraction and tau hyperphosphorylation caused by secreted products of human T-cell leukemia virus type I-infected lymphocytes[J]. *J Neurosci Res*, 2011, 89(9): 1489-1498.

(收稿日期: 2014-07-18 修回日期: 2014-10-19)