

## · 论著 · 烧伤营养与代谢 ·

## 本文亮点:

- (1) 甘草酸二铵能减轻严重烫伤大鼠的肝功能损伤,并且多次使用比单次使用效果好。
- (2) 甘草酸二铵可能通过减轻线粒体损伤及抑制内质网应激发挥减轻肝功能损伤的作用。



## 甘草酸二铵对严重烫伤大鼠肝损伤的影响及其机制

谢超琼<sup>1</sup> 樊拂晓<sup>1</sup> 李朋涛<sup>1</sup> 蔡晨<sup>1</sup> 李兴照<sup>1</sup> 宋均辉<sup>1</sup> 徐结苒<sup>2</sup> 徐庆连<sup>1</sup>

<sup>1</sup>安徽医科大学第一附属医院烧伤科,合肥 230022;<sup>2</sup>安徽医科大学基础医学院免疫教研室,合肥 230032

通信作者:徐庆连,Email:xuqinglian@sina.com

**【摘要】** 目的 探讨甘草酸二铵对严重烫伤大鼠肝损伤的影响及其机制。方法 采用实验研究方法。取 54 只 7~9 周龄雌性 SD 大鼠,按随机数字表法分为背部模拟致伤的假伤组及背部造成 30% 体表总面积 III 度烫伤的单纯烫伤组及烫伤+甘草酸二铵组,每组 18 只。假伤组伤后不行特殊处理;单纯烫伤组及烫伤+甘草酸二铵组大鼠进行补液抗休克,烫伤+甘草酸二铵组大鼠分别于伤后 1、25、49 h 经腹腔注射 50 mg/kg 甘草酸二铵溶液。取 3 组大鼠,伤后 24、48、72 h,采用全自动生化检测分析仪检测血清肝功能损伤相关指标天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、乳酸脱氢酶(LDH)、总蛋白、白蛋白含量,采用酶联免疫吸附测定法检测血清鸟氨酸氨甲酰基转移酶(OCT)含量;行苏木精-伊红染色观察伤后 72 h 肝组织病理学变化;采用实时荧光定量反转录 PCR 法检测伤后 24、48、72 h 肝组织 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)、转录激活因子 4(ATF4)、蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)的 mRNA 表达。采用蛋白质印迹法检测假伤组伤后 72 h 及烫伤 2 组伤后 24、48、72 h 肝组织 Bcl-2、Bax、GRP78、PERK、ATF4 的蛋白表达。各组各时间点样本数均为 6。对数据行析因设计方差分析、单因素方差分析及 Bonferroni 检验。结果 与假伤组比较,单纯烫伤组大鼠伤后各时间点血清中 AST、ALT、LDH 含量均明显升高( $P < 0.01$ ),总蛋白、白蛋白含量均明显降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。相较于单纯烫伤组,烫伤+甘草酸二铵组大鼠伤后 24 h 血清中 AST 含量明显下降( $P < 0.05$ );烫伤+甘草酸二铵组大鼠伤后 48 h 血清中 AST、ALT、LDH 含量均明显下降( $P < 0.01$ ),总蛋白含量明显升高( $P < 0.01$ );烫伤+甘草酸二铵组大鼠伤后 72 h 血清中 AST、ALT、LDH 含量均明显下降( $P < 0.01$ ),总蛋白和白蛋白含量均明显升高( $P < 0.01$ )。伤后 24、48、72 h,单纯烫伤组大鼠血清 OCT 含量分别为(48.5±3.9)、(40.8±2.4)、(38.7±2.0)U/L,均明显高于假伤组的(15.1±2.5)、(15.7±2.6)、(16.4±3.7)U/L( $P < 0.01$ )和烫伤+甘草酸二铵组的(39.0±4.5)、(31.8±2.0)、(22.1±2.6)U/L( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。伤后 72 h,假伤组大鼠肝组织中细胞形态正常,排列规则,未见明显炎症细胞浸润;单纯烫伤组大鼠肝组织中细胞排列紊乱,伴有弥漫性的脂肪病变和中等量炎症细胞浸润;烫伤+甘草酸二铵组大鼠肝组织中细胞排列较规则,可见散在的脂肪变性,伴有少量炎症细胞浸润。与假伤组比较,单纯烫伤组大鼠伤后 24、48、72 h 肝组织 Bcl-2 mRNA( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )和蛋白表达均明显减少,Bax 的 mRNA( $P < 0.01$ )和蛋白表达均明显增加。与单纯烫伤组比较,烫伤+甘草酸二铵组大鼠伤后 48 h 肝组织 Bax 的 mRNA( $P < 0.05$ )和蛋白表达均明显减少;烫伤+甘草酸二铵组大鼠伤后 72 h 肝组织 Bax 的 mRNA( $P < 0.01$ )和蛋白表达均明显减少,Bcl-2 的 mRNA( $P < 0.01$ )和蛋白表达均明显增加。与假

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220120-00011

本文引用格式:谢超琼,樊拂晓,李朋涛,等.甘草酸二铵对严重烫伤大鼠肝损伤的影响及其机制[J].中华烧伤与创面修复杂志,2022,38(8):735-743.DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20220120-00011.

Xie CQ,Fan FX,Li PT,et al.Effects and mechanism of diammonium glycyrrhizinate on liver injury in severely scalded rats [J].Chin J Burns Wounds,2022,38(8):735-743.DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20220120-00011.



伤组比较,单纯烫伤组大鼠伤后各时间点肝组织 ATF4、GRP78、PERK 的 mRNA ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ) 和蛋白表达均明显增加。与单纯烫伤组相比,烫伤+甘草酸二铵组大鼠伤后 48 h 肝组织 ATF4 的 mRNA ( $P<0.01$ ) 和蛋白表达均明显减少,伤后 72 h 肝组织 ATF4、GRP78、PERK 的 mRNA ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ) 和蛋白表达均明显减少。 **结论** 甘草酸二铵能有效降低严重烫伤后大鼠肝损伤的程度,其机制可能是通过缓解内质网应激及减轻线粒体损伤。

【关键词】 烧伤; 内质网应激; 肝损伤; 线粒体损伤; 甘草酸二铵

基金项目:安徽省科技攻关项目(1604a0802083)

### Effects and mechanism of diammonium glycyrrhizinate on liver injury in severely scalded rats

Xie Chaoqiong<sup>1</sup>, Fan Fuxiao<sup>1</sup>, Li Pengtao<sup>1</sup>, Cai Chen<sup>1</sup>, Li Xingzhao<sup>1</sup>, Song Junhui<sup>1</sup>, Xu Jiegou<sup>2</sup>, Xu Qinglian<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Burns, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China;

<sup>2</sup>Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences of Anhui Medical University, Hefei 230032, China

Corresponding author: Xu Qinglian, Email: xulinglian@sina.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects and mechanism of diammonium glycyrrhizinate (DG) on liver injury in severely scalded rats. **Methods** The experimental research method was used. Fifty-four female Sprague-Dawley rats aged 7–9 weeks were divided into sham injury group with simulated injury on the back, and simple scald group and scald+DG group with scald of 30% total body surface area on the back, with 18 rats in each group. Rats in sham injury group were not specially treated after injury, and rats in simple scald group and scald+DG group were rehydrated for antishock. Besides, rats in scald+DG group were injected intraperitoneally with 50 mg/kg DG at post injury hour (PIH) 1, 25, and 49. Rats in the three groups were collected, the serum content of liver function injury related indexes including aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH), total protein, and albumin was measured by automatic biochemical assay analyzer, and serum content of ornithine carbamoyl transferase (OCT) was measured by enzyme-linked immunosorbent assay method at PIH 24, 48, and 72; hepatic histopathological changes at PIH 72 were observed by hematoxylin-eosin staining; the mRNA expressions of B-cell lymphoma 2 (Bcl-2), Bcl-2-associated X protein (Bax), glucose regulated protein 78 (GRP78), activating transcription factor 4 (ATF4), and protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) in liver tissue were detected by real-time fluorescent quantitative reverse transcription polymerase chain reaction at PIH 24, 48, and 72. The protein expressions of Bcl-2, Bax, GRP78, PERK, and ATF4 in liver tissue were detected by Western blotting at PIH 72 in sham injury group and PIH 24, 48, and 72 in simple scald group and scald+DG group. The number of samples was 6 in each group at each time point. Data were statistically analyzed with analysis of variance for factorial design, one-way analysis of variance, and Bonferroni test. **Results** Compared with that in sham injury group, the serum content of AST, ALT, and LDH was significantly increased ( $P<0.01$ ), and the serum content of total protein and albumin was significantly decreased ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ) of rats in simple scald group at all post-injury time points. Compared with those in simple scald group, the serum AST content of rats in scald+DG group at PIH 24 was decreased significantly ( $P<0.05$ ); the serum AST, ALT, and LDH content of rats in scald+DG group at PIH 48 was decreased significantly ( $P<0.01$ ), and the serum total protein content was increased significantly ( $P<0.01$ ); the serum AST, ALT, and LDH content of rats in scald+DG group at PIH 72 was decreased significantly ( $P<0.01$ ), and the serum total protein and albumin content was increased significantly ( $P<0.01$ ). At PIH 24, 48, and 72, the serum OCT content of rats in simple scald group was (48.5±3.9), (40.8±2.4), and (38.7±2.0) U/L, which was significantly higher than (15.1±2.5), (15.7±2.6), and (16.4±3.7) U/L in sham injury group ( $P<0.01$ ), and (39.0±4.5), (31.8±2.0), and (22.1±2.6) U/L in scald+DG group ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). At PIH 72, the cells in liver tissue of rats in sham injury group had normal morphology and regular arrangement, with no obvious inflammatory cell infiltration; the cells in liver tissue of rats in simple scald group had disordered arrangement, diffuse steatosis, and moderate inflammatory cell infiltration; the cells in liver tissue of rats in scald+DG group arranged regularly, with scattered steatosis and a small amount of inflammatory cell infiltration. Compared with those in sham injury group, the Bcl-2 mRNA ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ) and protein expressions of liver tissue were significantly decreased, and the mRNA ( $P<0.01$ ) and protein expressions of Bax were significantly increased in rats in simple scald group at PIH 24, 48, and 72. Compared with those in simple scald group, the mRNA ( $P<0.05$ ) and protein expressions of Bax in liver tissue of rats in scald+DG group were decreased significantly at PIH 48; the mRNA ( $P<0.01$ ) and protein expressions of Bax in liver tissue of rats in scald+DG group were significantly decreased, and the mRNA ( $P<0.01$ ) and protein expressions of Bcl-2 were significantly increased at PIH 72. Compared with those in sham

injury group, the mRNA ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ) and protein expressions of ATF4, GRP78, and PERK in liver tissue were significantly increased in rats in simple scald group at all post-injury time points. Compared with those in simple scald group, the mRNA ( $P < 0.01$ ) and protein expressions of ATF4 in liver tissue of rats in scald+DG group at PIH 48 were significantly decreased, and the mRNA ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ) and protein expressions of ATF4, GRP78, and PERK were significantly decreased in liver tissue of rats in scald+DG group at PIH 72. **Conclusions** DG can effectively reduce the degree of liver injury in rats after severe scald, and the mechanism may involve alleviating endoplasmic reticulum stress and mitigating mitochondrial damage.

**【Key words】** Burns; Endoplasmic reticulum stress; Liver injury; Mitochondrial damage; Diammonium glycyrrhizinate

**Fund program:** Key Science and Technology Project in Anhui Province of China (1604a0802083)

烧伤是一个全世界的重大公共卫生问题,烧伤患者器官功能障碍、感染及死亡风险都明显高于其他外伤患者<sup>[1]</sup>,重度烧伤患者病死率更高<sup>[2-3]</sup>。据统计,近年来烧伤患者死亡的主要原因为 MODS 及脓毒症<sup>[1]</sup>,其中肝脏器官功能障碍是烧伤预后不良的早期危险因素<sup>[4]</sup>。研究表明,重度烧伤患者肝功能变化与死亡风险有明显关联,而早期采取有效措施保护肝脏及防止肝损伤进一步恶化有助于提高患者存活率<sup>[2]</sup>。烧伤后肝损伤的发生与肝脏应激性损伤、缺血缺氧及再灌注损伤、感染、肝毒性物质损伤等<sup>[5-11]</sup>息息相关,内质网应激与线粒体损伤在肝损伤的发生过程中也有着不可忽视的作用<sup>[12]</sup>。

甘草酸具有抗炎、抗肝毒性、抗病毒、抗纤维化、调节免疫等生物学特性<sup>[13-15]</sup>,被证实可有效改善肝功能损伤,在临床上常被用于治疗肝炎<sup>[16]</sup>、药物性肝损伤<sup>[17]</sup>、非酒精性脂肪肝<sup>[18]</sup>等肝脏疾病。也有临床研究表明,严重烧伤患者早期使用甘草酸二铵能有效地治疗肝损伤<sup>[19-20]</sup>,但其机制并不明确。本研究团队推测,甘草酸二铵对烧伤后肝脏的保护作用可能是通过缓解内质网应激及减少线粒体损伤来实现的。本文旨在通过体内实验探讨甘草酸二铵对烫伤大鼠肝损伤的影响及其作用机制。

## 1 材料与方 法

本实验研究遵循国家和安徽医科大学第一附属医院有关实验动物管理和使用的规定。

### 1.1 动物及主要试剂与仪器来源

54 只 7~9 周龄健康清洁级雌性 SD 大鼠,体重 200~250 g,由安徽医科大学动物实验中心提供,许可证号:SCXK(皖)2014-003。甘草酸二铵注射液购自正大天晴药业集团股份有限公司,RIPA 裂解液、二辛丁酸蛋白浓度测定试剂盒(增强型)购自上海碧云天生物技术有限公司,兔抗大鼠葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)多克隆抗体购自美国 Abcam 公司,兔

抗大鼠转录激活因子 4(ATF4)多克隆抗体、兔抗大鼠 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)多克隆抗体、兔抗大鼠 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)多克隆抗体购自武汉三鹰生物技术有限公司,兔抗大鼠蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)单克隆抗体购自美国 Cell Signaling 公司,兔源性 GAPDH 多克隆抗体购自北京爱必信生物技术有限公司,辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔 IgG 多克隆抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司,大鼠鸟氨酸氨甲酰基转移酶(OCT)ELISA 检测试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,RNA 反转录试剂盒、SYBR Green 定量 PCR 荧光染料购自南京诺唯赞生物科技有限公司。

CKX53 型倒置相差显微镜购自日本 Olympus 公司,PowerPac Basic 型琼脂糖凝胶电泳仪购自美国伯乐公司,SMR16.1 型酶标仪购自武汉优尔生命科学装备有限公司,4500SF 型凝胶数码成像分析系统购自上海 Tanon 科技有限公司,NANODROP 2000c 型微量蛋白核酸检测仪购自美国赛默飞世尔科技公司,AG22331 型 PCR 扩增仪购自美国 Eppendorf 公司,Mx300P 型实时荧光定量 PCR 仪购自德国罗氏科技有限公司,AU680 型全自动生化检测分析仪购自贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司。

### 1.2 动物模型制备、分组及标本采集

取 54 只大鼠,在通风、恒温、恒湿环境下适应性饲养 10 d。按随机数字表法将大鼠分为假伤组、单纯烫伤组、烫伤+甘草酸二铵组,每组 18 只。按照 3 mL/kg 腹腔注射 100 g/L 水合氯醛将大鼠麻醉(麻醉方法下同),剃除背部毛发。单纯烫伤组及烫伤+甘草酸二铵组大鼠背部在 98 °C 的水浴锅中持续浸泡 12 s,造成 30%TBSA III 度烫伤(经病理切片证实);假伤组大鼠背部在 37 °C 水浴锅中持续浸泡 15 s 模拟致伤。假伤组大鼠伤后不进行特殊处理;单纯烫伤组及烫伤+甘草酸二铵组大鼠伤后立即按 Parkland 公式经腹腔注射补充乳酸林格液

4 mL·kg<sup>-1</sup>·%TBSA<sup>-1</sup> 抗休克,其中前 8 h 补充液体总量的 1/2,后 16 h 补充剩余的 1/2;烫伤+甘草酸二铵组大鼠分别于伤后 1、25、49 h 经腹腔注射 50 mg/kg 甘草酸二铵溶液。伤后 24、48、72 h,每组各取 6 只大鼠,麻醉后取 3~5 mL 腹主动脉血,以 2 500×g 离心 10 min 后取上清液,于-80 °C 冰箱保存;大鼠经腹主动脉放血处死后,取肝左外叶,部分于 40 g/L 多聚甲醛中固定保存,部分于-80 °C 冰箱保存。

### 1.3 血生物化学指标检测

取 3 组大鼠伤后各时间点血清,于 4 °C 冰箱过夜,于次日使用全自动生化检测分析仪检测血清肝功能损伤相关指标 AST、ALT、乳酸脱氢酶(LDH)、总蛋白、白蛋白含量。另取 3 组大鼠伤后各时间点血清,37 °C 水浴融化,按 ELISA 检测试剂盒说明书步骤检测线粒体损伤指标 OCT 含量。

### 1.4 肝组织病理学变化观察

取储存于多聚甲醛中的 3 组大鼠伤后 72 h 肝组织,送至武汉赛维尔生物科技有限公司制作病理切片(厚度为 4 μm)并进行 HE 染色,于 400 倍光学显微镜下观察肝组织病理学变化。

### 1.5 实时荧光定量 RT-PCR 法检测肝组织中内质网应激和线粒体损伤相关标志物的 mRNA 表达

取-80 °C 冰箱中保存的 3 组大鼠伤后各时间点适量肝组织,裂解后提取总 RNA,并测定浓度和纯度,经反转录合成互补 DNA。采用 Primer3(<http://primer3.ut.ee>)自行设计引物并由通用生物(安徽)股份有限公司合成,引物序列及产物大小见表 1。采用实时荧光定量 PCR 仪检测 ATF4、GRP78、PERK、Bcl-2、Bax 的 mRNA 表达。以 GAPDH 为内参照,采用 Δ 循环阈值(Ct)法分析数据,计算各基因的相对表达量,即 2<sup>-ΔΔCt</sup>。

### 1.6 蛋白质印迹法检测肝组织中内质网应激和线粒体损伤相关标志物的蛋白表达

取适量冻存于-80 °C 冰箱的假伤组大鼠伤后 72 h 和烫伤 2 组大鼠伤后各时间点肝组织,提取组织蛋白,并测定蛋白浓度,进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,采用湿法转膜,用 50 g/L 脱脂牛奶室温封闭 1~2 h。加入一抗兔抗大鼠 GRP78 多克隆抗体(稀释比为 1:1 000)、兔抗大鼠 ATF4 多克隆抗体(稀释比为 1:1 000)、兔抗大鼠 Bcl-2 多克隆抗体(稀释比为 1:1 000)、兔抗大鼠 Bax 多克隆抗体(稀释比为 1:6 000)、兔抗大鼠 PERK 单克隆抗体(稀释比为 1:1 000)和兔源性 GAPDH 多克隆抗体

表 1 大鼠肝组织中内质网应激和线粒体损伤相关标志物的引物序列及产物大小

基因名称	引物序列(5'→3')	产物大小(bp)
GAPDH	上游:AGACAGCCGCATCTTCTTGT	207
	下游:CTTGCCGTGGGTAGACTCAT	
ATF4	上游:TCCTCGATACCAGCAAATCC	64
	下游:ACCCATGAGGTTTGAAGTGC	
GRP78	上游:GATGTAGGCACGGTGGTTGG	131
	下游:GTGAAGGCCACATACGACGG	
PERK	上游:CCAGGCATCGTGAGGTATTT	160
	下游:GATCCATCTGCCGATCTTA	
Bcl-2	上游:ATACCTGGGCCACAAGTGAG	214
	下游:TGATTTGACCATTTGCCTGA	
Bax	上游:CGAGCTGATCAGAACCATCA	191
	下游:CTCAGCCCATCTTCTTCCAG	

注:GAPDH 为 3-磷酸甘油醛脱氢酶,ATF4 为转录激活因子 4,GRP78 为葡萄糖调节蛋白 78,PERK 为蛋白激酶 R 样内质网激酶,Bcl-2 为 B 淋巴细胞瘤-2,Bax 为 Bcl-2 相关 X 蛋白

(稀释比为 1:3 000),于 4 °C 条件下孵育过夜。洗涤后加入 HRP 标记的山羊抗兔 IgG 多克隆二抗(稀释比为 1:10 000),室温孵育 1.5 h。洗涤后行化学发光显影,采用 Image J 图像分析软件(美国国立卫生研究院)行灰度分析,以 GAPDH 为内参照,观察 GRP78、ATF4、PERK、Bcl-2、Bax 蛋白表达。

### 1.7 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计软件进行分析。计量资料数据均符合正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间总体比较行析因设计方差分析、单因素方差分析,多重比较采用 Bonferroni 检验(软件自动略去该统计量值)。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血清肝功能损伤相关指标的含量

与假伤组比较,单纯烫伤组大鼠伤后各时间点血清中 AST、ALT、LDH 含量均明显升高(P<0.01),总蛋白、白蛋白含量均明显降低(P<0.05 或 P<0.01)。伤后 24 h,相较于单纯烫伤组,烫伤+甘草酸二铵组大鼠血清中 AST 含量明显下降(P<0.05),而 ALT、LDH、总蛋白和白蛋白含量均无明显变化(P>0.05)。伤后 48 h,相较于单纯烫伤组,烫伤+甘草酸二铵组大鼠血清中 AST、ALT、LDH 含量均明显下降(P<0.01),总蛋白含量明显升高(P<0.01),而白蛋白含量无明显变化(P>0.05)。伤后 72 h,相较于单纯烫伤组,烫伤+甘草酸二铵组大鼠血清中 AST、

ALT、LDH 含量均明显下降 ( $P < 0.01$ ), 总蛋白和白蛋白含量均明显升高 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

### 2.2 血清 OCT 含量

与假伤组比较, 单纯烫伤组大鼠伤后各时间点血清 OCT 含量均明显升高 ( $P < 0.01$ ); 与单纯烫伤组相比, 烫伤+甘草酸二铵组大鼠伤后各时间点血清中 OCT 的含量均明显降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。见表 3。

### 2.3 肝组织病理学变化

伤后 72 h, 假伤组大鼠肝组织中细胞形态正常, 排列规则, 未见明显炎症细胞浸润; 单纯烫伤组大鼠肝组织中细胞排列紊乱, 可见明显胞质疏松, 并伴有弥漫性的脂肪病变和中等量炎症细胞浸润; 烫伤+甘草酸二铵组大鼠肝组织中细胞排列较规则, 可见散在的脂肪变性, 伴有少量散在炎症细胞浸润。见图 1。

### 2.4 肝组织中线粒体损伤相关标志物的 mRNA 和蛋白表达

与假伤组比较, 单纯烫伤组大鼠伤后 24、48、72 h 肝组织 Bcl-2 mRNA ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ) 和蛋白表达均明显减少, Bax 的 mRNA ( $P < 0.01$ ) 和蛋白表达均

明显增加。与单纯烫伤组比较, 烫伤+甘草酸二铵组大鼠伤后 24 h 肝组织 Bcl-2、Bax 的 mRNA ( $P > 0.05$ ) 和蛋白表达均无明显变化; 烫伤+甘草酸二铵组大鼠伤后 48 h 肝组织 Bax 的 mRNA ( $P < 0.05$ ) 和蛋白表达均明显减少, Bcl-2 的 mRNA ( $P > 0.05$ ) 和蛋白表达均无明显变化; 烫伤+甘草酸二铵组大鼠伤后 72 h 肝组织 Bax 的 mRNA ( $P < 0.01$ ) 和蛋白表达均明显减少, Bcl-2 的 mRNA ( $P < 0.01$ ) 和蛋白表达均明显增加。见图 2。

### 2.5 肝组织中内质网应激相关标志物的 mRNA 和蛋白表达

与假伤组比较, 单纯烫伤组大鼠伤后各时间点肝组织 ATF4、GRP78、PERK 的 mRNA ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ) 和蛋白表达均明显增加。与单纯烫伤组相比, 烫伤+甘草酸二铵组大鼠伤后 24 h 肝组织 ATF4、GRP78、PERK 的 mRNA ( $P > 0.05$ ) 和蛋白表达均无明显变化; 烫伤+甘草酸二铵组大鼠伤后 48 h 肝组织 ATF4 的 mRNA ( $P < 0.01$ ) 和蛋白表达均明显减少, 但 GRP78、PERK 的 mRNA ( $P > 0.05$ ) 和蛋白表达均无明显变化; 烫伤+甘草酸二铵组大鼠伤后 72 h 肝组织 ATF4、GRP78、PERK 的 mRNA ( $P < 0.05$  或  $P <$

表 2 假伤组与严重烫伤 2 组大鼠伤后各时间点肝功能损伤相关指标含量比较 (U/L,  $\bar{x} \pm s$ )

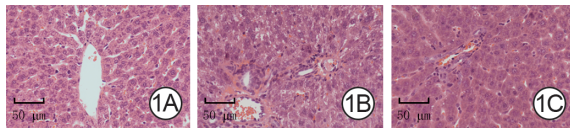
组别与时间点	鼠数(只)	AST	ALT	LDH	总蛋白	白蛋白
假伤组	18					
24 h		60±5	23±3	126±40	53.3±1.0	31.6±1.0
48 h		65±11	25±4	129±41	51.4±1.5	30.0±1.3
72 h		73±15	27±6	124±39	48.8±2.6	30.5±1.1
单纯烫伤组	18					
24 h		1 520±291 <sup>a</sup>	285±48 <sup>a</sup>	2 257±568 <sup>a</sup>	48.9±2.9 <sup>d</sup>	22.7±1.6 <sup>a</sup>
48 h		928±91 <sup>a</sup>	211±23 <sup>a</sup>	687±312 <sup>a</sup>	43.3±2.0 <sup>a</sup>	22.7±1.4 <sup>a</sup>
72 h		515±125 <sup>a</sup>	127±30 <sup>a</sup>	568±208 <sup>a</sup>	34.4±7.1 <sup>a</sup>	18.2±3.2 <sup>a</sup>
烫伤+甘草酸二铵组	18					
24 h		1 228±63 <sup>b</sup>	248±40	1 817±422	50.1±3.2	24.1±3.0
48 h		628±41 <sup>c</sup>	136±10 <sup>c</sup>	269±59 <sup>c</sup>	47.5±2.5 <sup>c</sup>	24.1±1.6
72 h		186±27 <sup>c</sup>	64±16 <sup>c</sup>	145±36 <sup>c</sup>	46.0±2.4 <sup>c</sup>	24.1±2.5 <sup>c</sup>
$F_1$ 值		121.08	92.62	45.38	4.74	33.72
$P_1$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.025	<0.001
$F_2$ 值		344.11	236.87	14.83	24.29	42.84
$P_2$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
$F_3$ 值		57.07	37.41	24.42	16.74	37.99
$P_3$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 各组各时间点鼠数均为 6 只; AST 为天冬氨酸转氨酶, ALT 为丙氨酸转氨酶, LDH 为乳酸脱氢酶; AST、ALT、LDH、总蛋白、白蛋白含量处理因素主效应,  $F$  值分别为 309.40、242.67、68.65、35.33、105.21,  $P$  值均  $< 0.001$ ; 时间因素主效应,  $F$  值分别为 162.92、88.07、97.16、25.46、4.06,  $P$  值分别为  $< 0.001$ 、 $< 0.001$ 、 $< 0.001$ 、 $< 0.001$ 、0.024; 两者交互作用,  $F$  值分别为 42.25、24.72、24.30、5.21、3.46,  $P$  值分别为  $< 0.001$ 、 $< 0.001$ 、 $< 0.001$ 、0.002、0.015;  $F_1$  值、 $P_1$  值、 $F_2$  值、 $P_2$  值、 $F_3$  值、 $P_3$  值分别为 3 组大鼠伤后 24、48、72 h 各指标总体比较所得; 与假伤组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ , <sup>d</sup> $P < 0.05$ ; 与单纯烫伤组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$

**表 3** 假伤组与严重烫伤 2 组大鼠伤后各时间点血清 OCT 含量比较(U/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	鼠数(只)	24 h	48 h	72 h
假伤组	18	15.1±2.5	15.7±2.6	16.4±3.7
单纯烫伤组	18	48.5±3.9 <sup>a</sup>	40.8±2.4 <sup>a</sup>	38.7±2.0 <sup>a</sup>
烫伤+甘草酸二铵组	18	39.0±4.5 <sup>b</sup>	31.8±2.0 <sup>c</sup>	22.1±2.6 <sup>c</sup>
<i>F</i> 值		127.48	179.10	127.42
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:各组各时间点鼠数均为 6 只;OCT 为鸟氨酸氨甲酰基转移酶;处理因素主效应,  $F=355.49$ ,  $P<0.001$ ;时间因素主效应,  $F=35.30$ ,  $P<0.001$ ;两者交互作用,  $F=20.37$ ,  $P<0.001$ ;  $F$  值、 $P$  值为 3 组伤后各时间点 OCT 含量总体比较所得;与假伤组比较, <sup>a</sup> $P<0.01$ ;与单纯烫伤组比较, <sup>b</sup> $P<0.05$ , <sup>c</sup> $P<0.01$



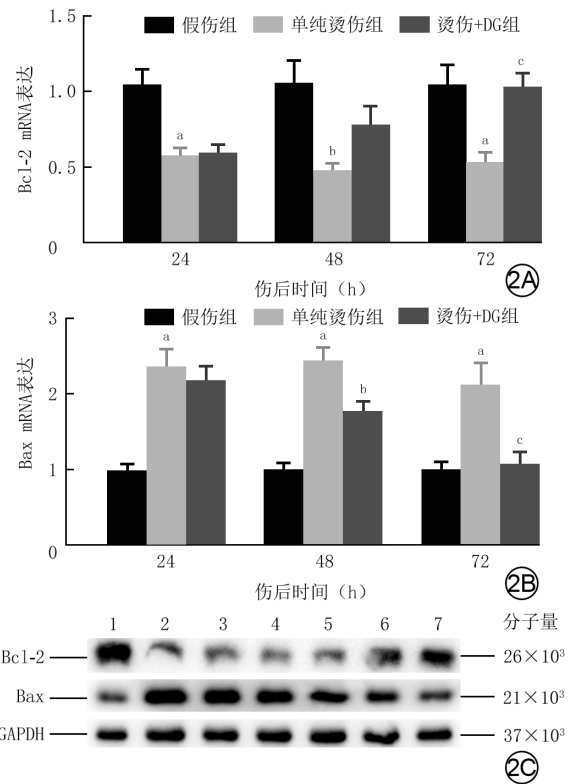
**图 1** 假伤组与严重烫伤 2 组大鼠伤后 72 h 肝组织病理学变化 苏木精-伊红×400。1A.假伤组肝细胞呈放射状排列,排列规则,未见明显炎症细胞浸润;1B.单纯烫伤组肝细胞排列紊乱,胞质疏松,伴有中等量炎症细胞浸润;1C.烫伤+甘草酸二铵组肝细胞排列较规则,有少量炎症细胞浸润

0.01)和蛋白表达均明显减少。见图 3。

### 3 讨论

肝脏在烧伤后的机体代谢、炎症反应及免疫调节过程中发挥着巨大作用,肝损伤是重度烧伤患者常见的并发症之一<sup>[21]</sup>。甘草作为中草药,一直被广泛用于治疗肝脏相关疾病,而甘草酸是甘草中最为重要的生物活性化合物<sup>[22-23]</sup>。甘草酸二铵作为第 3 代甘草酸制剂,是 18 $\beta$ -甘草酸与 18 $\alpha$ -甘草酸的混合构型体,具有水溶性强、扩散性强等特点。有研究证实,甘草酸二铵能有效减轻由刀豆蛋白 A 诱导的小鼠肝损伤<sup>[23]</sup>。还有临床研究表明,严重烧伤患者使用甘草酸二铵能显著减轻肝损伤<sup>[19-20]</sup>。本研究建立了 30%TBSA 的 III 度烫伤 SD 大鼠模型,并观察了腹腔注射甘草酸二铵对大鼠烫伤后肝损伤的影响。结果显示,单纯烫伤组大鼠伤后各时间点血清中 AST、ALT、LDH 等肝功能损伤指标的含量均较假伤组显著升高,血清总蛋白、白蛋白含量均较假伤组明显减少,HE 染色显示单纯烫伤组大鼠肝脏出现脂肪病变、炎症反应,表明严重烧伤大鼠伤后存在肝损伤。

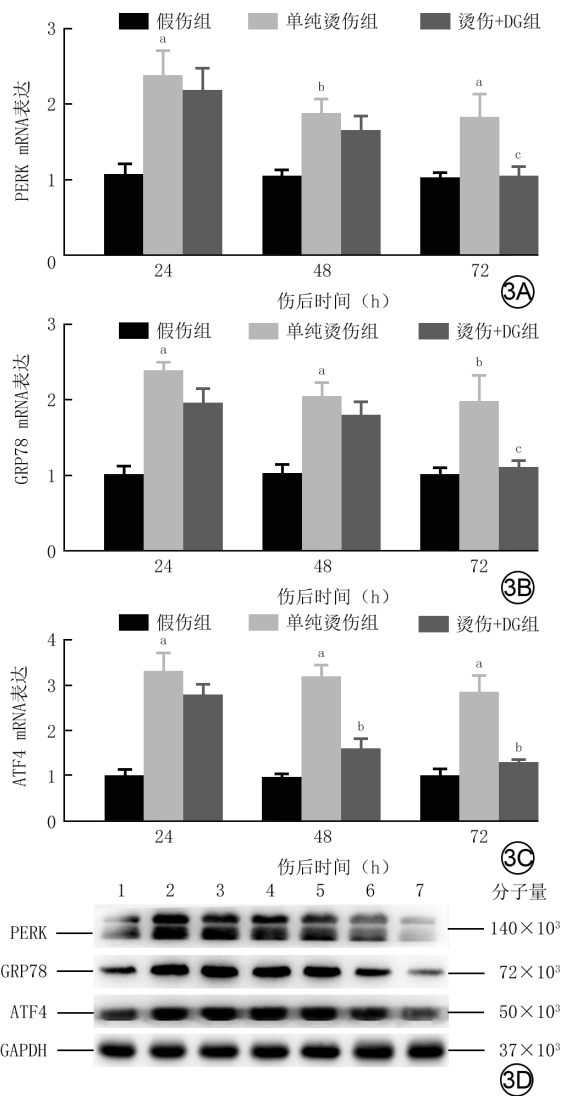
白蛋白是由肝实质细胞合成,是血浆中含量最多的蛋白,肝脏受损后白蛋白及总蛋白的合成将会



注:Bcl-2 为 B 淋巴细胞瘤-2, Bax 为 Bcl-2 相关 X 蛋白, GAPDH 为 3-磷酸甘油醛脱氢酶, DG 为甘草酸二铵; Bcl-2、Bax mRNA 表达处理因素主效应,  $F$  值分别为 20.79、43.17,  $P$  值均  $<0.001$ ;时间因素主效应,  $F$  值分别为 1.54、5.52,  $P$  值分别为 0.226、0.007;两者交互作用,  $F$  值分别为 1.93、3.09,  $P$  值分别为 0.122、0.025;伤后 24、48、72 h, 3 组 Bcl-2 及 Bax mRNA 表达比较, 差异均明显 ( $F$  值分别为 12.26、6.15、8.73、18.33、26.54、10.02,  $P$  值分别为 0.001、0.011、0.003,  $<0.001$ ,  $<0.001$ , 0.002); 图 2A 中与假伤组比较, <sup>a</sup> $P<0.01$ , <sup>b</sup> $P<0.05$ ;与单纯烫伤组比较, <sup>a</sup> $P<0.01$ ;图 2B 中与假伤组比较, <sup>a</sup> $P<0.01$ ;与单纯烫伤组比较, <sup>b</sup> $P<0.05$ , <sup>c</sup> $P<0.01$ ;条带上方 1 为假伤组伤后 72 h, 2、3、4 分别为单纯烫伤组伤后 24、48、72 h, 5、6、7 分别为烫伤+DG 组伤后 24、48、72 h

**图 2** 假伤组与烫伤 2 组大鼠伤后各时间点肝组织中中线粒体损伤相关标志物的 mRNA 和蛋白表达比较。2A. Bcl-2 的 mRNA 表达(样本数均为 6,  $\bar{x} \pm s$ ); 2B. Bax 的 mRNA 表达(样本数均为 6,  $\bar{x} \pm s$ ); 2C. 采用蛋白质印迹法检测的 Bcl-2 和 Bax 的蛋白表达

减少,因此血清中白蛋白及总蛋白含量减少提示着肝功能受损;但对严重烧伤患者来说,血清白蛋白及总蛋白的减少主要是由创面渗出及低血容量性休克所致,因此这 2 项指标减少只能在一定程度上提示肝功能受损,需结合其他指标一起观察。本研究表明,当注射 1 次甘草酸二铵后,大鼠血清中总蛋白及白蛋白含量均无明显改变,但当连续注射 3 次甘草酸二铵后,大鼠血清中总蛋白及白蛋白含量均明显升高,提示连续多次使用甘草酸二铵可减轻大鼠肝功能损伤。



注:PERK 为蛋白激酶 R 样内质网激酶,GRP78 为葡萄糖调节蛋白 78,ATF4 为转录激活因子 4,DG 为甘草酸二铵,GAPDH 为 3-磷酸甘油醛脱氢酶;ATF4、GRP78、PERK mRNA 表达处理因素主效应, $F$  值分别为 60.75、30.04、16.53, $P$  值均 $<0.001$ ;时间因素主效应, $F$  值分别为 6.02、4.53、5.70, $P$  值分别为 0.005、0.016、0.006;两者交互作用, $F$  值分别为 3.11、1.91、1.88, $P$  值分别为 0.024、0.125、0.131;伤后 24、48、72 h,3 组 ATF4 ( $F$  值分别为 20.26、30.69、18.51, $P$  值均 $<0.001$ )、GRP78 ( $F$  值分别为 23.99、11.35、6.16, $P$  值分别为 $<0.001$ 、0.001、0.011)、PERK ( $F$  值分别为 7.18、7.03、5.76, $P$  值分别为 0.007、0.007、0.014) mRNA 表达比较,差异明显;图 3A 中与假伤组比较, $^aP<0.05$ , $^bP<0.01$ ;与单纯烫伤组比较, $^cP<0.05$ ;图 3B 中与假伤组比较, $^aP<0.01$ , $^bP<0.05$ ;与单纯烫伤组比较, $^cP<0.05$ ;图 3C 中与假伤组比较, $^aP<0.01$ ;与单纯烫伤组比较, $^bP<0.01$ ;条带上方 1 为假伤组伤后 72 h,2、3、4 分别为单纯烫伤组伤后 24、48、72 h,5、6、7 分别为烫伤+DG 组伤后 24、48、72 h

图 3 假伤组与烫伤 2 组大鼠伤后各时间点肝组织中内质网应激相关标志物的 mRNA 和蛋白表达比较。3A.PERK 的 mRNA 表达(样本数均为 6, $\bar{x} \pm s$ );3B.GRP78 的 mRNA 表达(样本数均为 6, $\bar{x} \pm s$ );3C.ATF4 的 mRNA 表达(样本数均为 6, $\bar{x} \pm s$ );3D.采用蛋白质印迹法检测的 PERK、GRP78、ATF4 的蛋白表达

线粒体是真核细胞中一个极为重要的细胞器。在维持细胞生理功能的过程中,线粒体结构和功能的完整性起着尤为重要的作用<sup>[24]</sup>,它不仅能合成 ATP 为细胞供能,还在细胞损伤过程中起着关键作用<sup>[25]</sup>。OCT 是一种主要存在于肝细胞线粒体内的标志性酶,肝损伤后肝细胞膜及线粒体外膜通透性增加,OCT 随之释放入血,因此血清内 OCT 含量增加提示肝细胞线粒体受损<sup>[11,23]</sup>。本研究结果显示,单纯烫伤组大鼠伤后各时间点血清 OCT 含量均较假伤组显著升高,说明严重烫伤大鼠伤后存在线粒体损伤,而注射甘草酸二铵后大鼠血清 OCT 含量均明显降低,与相关研究结果<sup>[12,26]</sup>一致。且连续注射甘草酸二铵 3 次后,大鼠血清中 OCT 含量下降得更为明显,这说明多次使用甘草酸二铵对线粒体损伤的改善作用较单次注射更为明显。本研究团队还检测了肝组织中 Bcl-2 和 Bax 的表达水平,Bcl-2 及 Bax 是 Bcl-2 蛋白家族中的重要成员<sup>[25]</sup>。Bcl-2 蛋白家族定位在线粒体外膜上,其促凋亡和抗凋亡成员在线粒体表面相互作用。当细胞内出现应激信号时,促凋亡蛋白如胞质 Bax 蛋白被激活并转移到线粒体表面,在线粒体表面中和抗凋亡蛋白如 Bcl-2 膜蛋白,从而触发线粒体膜通透性增加,继而诱导凋亡<sup>[25]</sup>。本研究结果显示,单纯烫伤组大鼠伤后各时间点 Bcl-2 mRNA 和蛋白表达均较假伤组减少,而 Bax mRNA 和蛋白表达均较假伤组增加;注射 1 次甘草酸二铵后,大鼠肝组织中 Bcl-2 及 Bax 的 mRNA 及蛋白表达均无明显改变,但连续注射 3 次甘草酸二铵后,大鼠肝组织中 Bcl-2 的 mRNA 及蛋白表达均明显增加,Bax 的 mRNA 及蛋白表达均明显减少。以上结果提示连续多次使用甘草酸二铵可减轻烫伤引起的线粒体损伤。

研究表明,严重烧伤会导致肝脏结构和功能完整性破坏,钙稳态失衡,肝凋亡和内质网稳态失衡等改变<sup>[27]</sup>,继而使肝脏功能出现紊乱,其中内质网过度应激和线粒体损伤是 2 种重要的通路。内质网是细胞中不可或缺的亚细胞单位,负责蛋白质的合成、修饰、折叠、组装和运输<sup>[28-29]</sup>。当在炎症、氧化应激和缺氧等压力条件下,错误折叠或未折叠蛋白不断累积,内质网稳态被打破,功能出现紊乱,即为内质网应激<sup>[30]</sup>。细胞为缓解内质网应激,帮助内质网恢复功能,会触发未折叠蛋白反应(UPR)。本研究主要关注的是 UPR 中的 PERK 通路。在正常情况下,PERK 与 GRP78 紧密连接,保持在非活力状态;

当内质网稳态受到干扰时,PERK 会与 GRP78 解离,磷酸化后形成二聚体,即磷酸化 PERK(p-PERK)。p-PERK 将下游的真核起始因子 2 $\alpha$  磷酸化,促进 ATF4 翻译,从而启动一系列基因转录来缓解内质网压力<sup>[31]</sup>。然而,内质网应激过于严重时,ATF4 会诱导促细胞凋亡程序的运行<sup>[30]</sup>。有研究表明,严重烧伤可激活内质网应激信号转导途径<sup>[23]</sup>。同样,本研究结果显示,严重烫伤大鼠肝组织中内质网应激相关标志物 GRP78、ATF4、PERK 的 mRNA 和蛋白表达水平在烫伤后显著升高;注射 1 次甘草酸二铵后,肝组织中 ATF4、GRP78 及 PERK 的 mRNA 及蛋白表达均无明显改变;连续注射 2 次甘草酸二铵后,肝组织中 ATF4 的 mRNA 及蛋白表达有所下降,但 GRP78 及 PERK 的 mRNA 及蛋白表达均无明显改变;连续注射 3 次甘草酸二铵后,肝组织中 ATF4、GRP78 及 PERK 的 mRNA 及蛋白表达均明显降低。以上结果提示连续多次使用甘草酸二铵可减轻烫伤引起的内质网应激。

综上所述,严重烫伤会起内质网应激与线粒体损伤,造成肝功能损伤;甘草酸二铵可明显减弱肝内质网应激,同时改善线粒体功能,继而有效降低严重烫伤后大鼠肝损伤的程度。然而,目前尚不清楚线粒体损伤是否诱导内质网应激,或者内质网应激是否诱导线粒体损伤。有研究显示,线粒体损伤和内质网应激可能是相互联系的<sup>[32]</sup>,而甘草酸二铵具有改善肝线粒体功能的作用并减轻肝内质网应激,从而减轻肝损伤,但其潜在关联仍需进一步实验深入研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 谢超琼: 酝酿和设计实验, 实施研究, 采集数据, 分析数据和撰写论文; 樊拂晓: 实施研究, 采集数据; 李朋涛: 酝酿和设计实验, 对文章的知识性内容作批评性审阅; 蔡晨、李兴照、宋均辉、徐结苟: 行政、技术和材料支持; 徐庆连: 对文章的知识性内容作批评性审阅, 获取研究经费, 行政、技术和材料支持

## 参考文献

- [1] Heyland DK, Wischmeyer P, Jeschke MG, et al. A randomized trial of enteral glutamine to minimize thermal injury (the re-energize trial): a clinical trial protocol[J]. *Scars Burn Heal*, 2017, 3: 2059513117745241. DOI: 10.1177/205951311774 5241.
- [2] Gong Y, Long X, Xu H, et al. The changes and prognostic value of liver function in young adults with severe burn: a retrospective observational study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(51): e13721. DOI: 10.1097/MD.00000000000013721.
- [3] Brusselsaers N, Hoste EA, Monstrey S, et al. Outcome and changes over time in survival following severe burns from 1985 to 2004[J]. *Intensive Care Med*, 2005, 31(12): 1648-1653. DOI: 10.1007/s00134-005-2819-6.

- [4] Abdullahi A, Barayan D, Vinaik R, et al. Activation of ER stress signalling increases mortality after a major trauma[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(17): 9764-9773. DOI: 10.1111/jcmm.15548.
- [5] 王全楚, 申德林, 刘文德. 创伤后应激性肝损伤发病情况调查分析[J]. *实用医药杂志*, 2006, 23(1): 58-59. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4008.2006.01.029.
- [6] Papadopoulos D, Siempis T, Theodorakou E, et al. Hepatic ischemia and reperfusion injury and trauma: current concepts[J]. *Arch Trauma Res*, 2013, 2(2): 63-70. DOI: 10.5812/at.12501.
- [7] Tak E, Park GC, Kim SH, et al. Epigallocatechin-3-gallate protects against hepatic ischaemia-reperfusion injury by reducing oxidative stress and apoptotic cell death[J]. *J Int Med Res*, 2016, 44(6): 1248-1262. DOI: 10.1177/0300060516662735.
- [8] 廖永晖, 千年松, 张毅, 等. 创伤应激与肝细胞凋亡[J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(15): 1569-1576. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2010.15.009.
- [9] 肖潇, 杨平, 张燕, 等. 创伤应激性肝损伤的机制与临床[J]. *创伤外科杂志*, 2019, 21(11): 871-873. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4237.2019.11.18.
- [10] 周萍, 黄宏, 陈林. 烧伤后大鼠肝脏的病理形态学变化与肝功能的关系[J]. *中国危重病急救医学*, 2002, 14(4): 201-203. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2002.04.004.
- [11] 黄跃生. 烧伤外科学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 335-337.
- [12] Li P, Xia Z, Kong W, et al. Exogenous L-carnitine ameliorates burn-induced cellular and mitochondrial injury of hepatocytes by restoring CPT1 activity[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2021, 18(1): 65. DOI: 10.1186/s12986-021-00592-x.
- [13] Fatima A, Malick TS, Khan I, et al. Effect of glycyrrhizic acid and 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid on the differentiation of human umbilical cord-mesenchymal stem cells into hepatocytes[J]. *World J Stem Cells*, 2021, 13(10): 1580-1594. DOI: 10.4252/wjsc.v13.i10.1580.
- [14] Li JY, Cao HY, Liu P, et al. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: literature review[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 872139. DOI: 10.1155/2014/872139.
- [15] El-Saber Batiha G, Magdy Beshbishy A, El-Mleeh A, et al. Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of glycyrrhiza glabra L. (fabaceae)[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 352. DOI: 10.3390/biom10030352.
- [16] 王浩楠, 梁士兵, 姚晓玲, 等. 复方甘草酸苷注射液改善慢性乙型肝炎肝损伤疗效和安全性的系统评价与 Meta 分析[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(3): 694-702. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20200705.501.
- [17] 余梅香, 马小琴, 杨婉花. 联合使用甘草酸二铵治疗药物性肝损伤的疗效及安全性单中心真实世界研究[J]. *世界临床药物*, 2019, 40(7): 486-492. DOI: 10.13683/j.wph.2019.07.006.
- [18] 何剑, 阳学风. 甘草酸二铵肠溶胶囊联合硫普罗宁肠溶片治疗非酒精性脂肪肝的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(9): 833-835. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.09.003.
- [19] 张水良. 甘草酸二铵对烧伤患者肝功能异常的疗效分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(9): 1053-1054. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2012.09.034.
- [20] 金汉宏, 郑国平, 陈武荣, 等. 甘草酸二铵对烧伤患者肝功能异常的治疗作用[J]. *中华烧伤杂志*, 2005, 21(5): 353-355. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2005.05.011.
- [21] Jeschke MG, Micak RP, Finnerty CC, et al. Changes in liver function and size after a severe thermal injury[J]. *Shock*, 2007, 28(2): 172-177. DOI: 10.1097/shk.0b013e318047b9e2.
- [22] Kao TC, Wu CH, Yen GC. Glycyrrhizic acid and 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid recover glucocorticoid resistance via PI3K-induced AP1, CRE



- and NFAT activation[J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(3/4): 295-302. DOI: 10.1016/j.phymed.2012.10.013.
- [23] Gao M, Li X, He L, et al. Diammonium glycyrrhizinate mitigates liver injury via inhibiting proliferation of NKT cells and promoting proliferation of tregs[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 3579-3589. DOI: 10.2147/DDDT.S220030.
- [24] Wang M, Kaufman RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease[J]. *Nature*, 2016, 529(7586): 326-335. DOI: 10.1038/nature17041.
- [25] Xiang F, Ma SY, Lv YL, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated protein 1 regulates hypoxia-induced apoptosis through a mitochondria-dependent pathway mediated by cytochrome c oxidase subunit II[J/OL]. *Burns Trauma*, 2019, 7: 16[2022-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31143823/>. DOI: 10.1186/s41038-019-0154-3.
- [26] Shi M, Chai Y, Zhang J, et al. Endoplasmic reticulum stress-associated neuronal death and innate immune response in neurological diseases[J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 794580. DOI: 10.3389/fimmu.2021.794580.
- [27] 孔维昌, 夏正国, 田曦茜, 等. 早期补充外源性肉碱对严重烫伤大鼠肝脏线粒体损伤的影响及病理机制[J]. *中华烧伤杂志*, 2018, 34(6): 374-379. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.06.012.
- [28] Dingeldein A, Pokorný Š, Lidman M, et al. Apoptotic Bax at oxidatively stressed mitochondrial membranes: lipid dynamics and permeabilization[J]. *Biophys J*, 2017, 112(10): 2147-2158. DOI: 10.1016/j.bpj.2017.04.019.
- [29] Jia SZ, Xu XW, Zhang ZH, et al. Selenoprotein K deficiency-induced apoptosis: a role for calpain and the ERS pathway[J]. *Redox Biol*, 2021, 47: 102154. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102154.
- [30] 褚万立, 柴家科, 冯永强, 等. 严重烧伤大鼠肝脏内质网应激相关蛋白的表达及其意义[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(12): 853-856. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.12.019.
- [31] Wang H, Shi X, Qiu M, et al. Hydrogen sulfide plays an important protective role through influencing endoplasmic reticulum stress in diseases[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(2): 264-271. DOI: 10.7150/ijbs.38143.
- [32] Senft D, Ronai ZA. UPR, autophagy, and mitochondria crosstalk underlies the ER stress response[J]. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40(3): 141-148. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.01.002.

(收稿日期: 2022-01-20)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊可直接使用英文缩写的常用词汇

已被公知公认的缩略语如 ATP、CT、DNA、HBsAg、Ig、mRNA、PCR、RNA, 可不加注释直接使用。对本刊常用的以下词汇, 也允许在正文中图表以外处直接使用英文缩写(按首字母排序)。

脱细胞真皮基质(ADM)	重症监护病房(ICU)	动脉血氧分压(PaO <sub>2</sub> )
丙氨酸转氨酶(ALT)	白细胞介素(IL)	磷酸盐缓冲液(PBS)
急性呼吸窘迫综合征(ARDS)	角质形成细胞(KC)	反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)
天冬氨酸转氨酶(AST)	半数致死烧伤面积(LA50)	全身炎症反应综合征(SIRS)
集落形成单位(CFU)	内毒素/脂多糖(LPS)	超氧化物歧化酶(SOD)
细胞外基质(ECM)	丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)	动脉血氧饱和度(SaO <sub>2</sub> )
表皮生长因子(EGF)	最低抑菌浓度(MIC)	体表总面积(TBSA)
酶联免疫吸附测定(ELISA)	多器官功能障碍综合征(MODS)	转化生长因子(TGF)
成纤维细胞(Fb)	多器官功能衰竭(MOF)	辅助性T淋巴细胞(Th)
成纤维细胞生长因子(FGF)	一氧化氮合酶(NOS)	肿瘤坏死因子(TNF)
3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)	负压伤口疗法(NPWT)	血管内皮生长因子(VEGF)
苏木精-伊红(HE)	动脉血二氧化碳分压(PaCO <sub>2</sub> )	负压封闭引流(VSD)

本刊编辑委员会