

# 度拉糖肽对脓毒症小鼠急性肾损伤的保护作用

邓凤仪<sup>1,2</sup>,王 跃<sup>1,2</sup>,范星宇<sup>1,2</sup>,邓胡静<sup>1,2</sup>,钟 兴<sup>1,2</sup>,杜益君<sup>1,2</sup>,苏 虹<sup>3</sup>,潘天荣<sup>1,2</sup>

**摘要** 目的 探讨度拉糖肽对脂多糖(LPS)诱导的脓毒症急性肾损伤(AKI)的保护作用。方法 24只雄性C57BL/6小鼠随机分为Control组(生理盐水)、LPS组(LPS 15 mg/kg)、LPS + Dul组(LPS 15 mg/kg + 度拉糖肽 0.6 mg/kg)和Dul组(度拉糖肽 0.6 mg/kg),每组6只,以腹腔注射的方式给药。药物干预24 h后,记录小鼠体质量和肾脏质量,收集小鼠肾脏组织及血清标本。采用HE观察各组肾组织病理变化,试剂盒检测血清中尿素氮(BUN)、肌酐(CRE)的变化,qRT-PCR检测肾脏中细胞因子白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 水平,免疫组化检测肾脏中巨噬细胞特异性标志物F4/80和髓过氧化物酶(MPO)含量。结果 与Control组比较,LPS组小鼠体质量减轻且双侧肾脏质量增加( $P < 0.001$ ),BUN和CRE升高( $P < 0.001$ ,  $P < 0.01$ ),肾损伤评分增高( $P < 0.001$ ),肾脏中IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 的mRNA水平升高( $P < 0.05$ ),巨噬细胞和中性粒细胞浸润增加( $P < 0.001$ )。与LPS组比较,LPS + Dul组小鼠体质量增加且双侧肾脏质量降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$ ),BUN和CRE降低( $P < 0.01$ ),肾损伤评分降低( $P < 0.05$ ),肾脏中IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的mRNA水平降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),巨噬细胞浸润减少( $P < 0.01$ )。结论 度拉糖肽对LPS诱导的脓毒症AKI具有保护作用,其机制可能通过减少炎性介质表达和减轻炎性细胞浸润,从而减轻炎性损伤达到肾脏保护作用。

**关键词** 度拉糖肽;脓毒症;急性肾损伤;炎症;脂多糖  
**中图分类号** R 965

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2023)08-1329-06  
**doi**:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.08.014

脓毒症(sepsis)是指机体对各种感染所致的炎症反应失调,从而导致危及生命的器官功能障碍,其

中约60%的脓毒症患者会出现不同程度的肾功能损伤<sup>[1]</sup>。脓毒症急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)作为脓毒症的常见并发症,与其他器官衰竭和患者病死率的增加密切相关<sup>[1]</sup>。脓毒症AKI的特征是肾功能在短时间内急剧下降,发病机制涉及微血管障碍、肾小管损伤、促炎因子产生和免疫细胞活化等,但目前尚缺乏有效治疗。因此,积极探索脓毒症AKI的潜在机制和有效治疗方案是医学界关注的重点。

胰高糖素样肽-1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)-度拉糖肽(dulaglutide)已被广泛用于2型糖尿病的治疗。近期研究<sup>[2]</sup>显示,度拉糖肽可以减轻脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的心肌细胞损伤,表明其可能在炎性疾病中具有一定保护作用。目前对于度拉糖肽在脓毒症AKI中的作用及机制尚不清楚。该研究通过小鼠腹腔注射LPS诱导脓毒症AKI模型,使用度拉糖肽干预后检测肾脏生化指标、炎性因子及免疫细胞的变化情况,探讨度拉糖肽对脓毒症AKI的保护机制。

## 1 材料与方法

**1.1 主要仪器与试剂** LPS(货号:L8880)购自北京索莱宝科技有限公司;度拉糖肽(货号:D424037)购自美国礼来公司;肌酐(creatinine, CRE)试剂盒(货号:C011-2-1)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)试剂盒(货号:C013-2-1)均购自南京建成生物工程研究所;F4/80抗体(货号:DF2789)购自江苏AffinityBiosciences公司;MPO抗体(货号:22225-1-AP)购自武汉三鹰生物技术有限公司;HRP标记的抗兔二抗(货号:EAB1004)购自武汉伊莱瑞特生物科技公司。

**1.2 动物模型的建立与分组** 研究使用6~8周龄SPF级别雄性C57BL/6小鼠,体质量(20 $\pm$ 3)g。小鼠饲养在安徽医科大学第二附属医院中心实验室,光照条件:昼夜各12 h,自由饮水和饮食。小鼠适应性饲养7 d后,将小鼠随机分为Control组、LPS组、LPS + Dul组和Dul组,每组6只。LPS组小鼠以15

2023-06-12 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82200805);安徽医科大学临床医学学科建设项目(编号:2021lcxk024);安徽医科大学校级科研基金(编号:2022xkj033);慢病防控治联合研究基金(编号:MBLHJJ202002)

作者单位:安徽医科大学第二附属医院<sup>1</sup> 内分泌科、<sup>2</sup> 转化医学研究中心,合肥 230601

<sup>3</sup> 安徽医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计,合肥 230032

作者简介:邓凤仪,女,硕士研究生;

潘天荣,男,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: PanTR1968@163.com

mg/kg 剂量腹腔注射 LPS, Dul 组小鼠以 0.6 mg/kg 剂量腹腔注射度拉糖肽, LPS + Dul 组以相同剂量同时注射 LPS 和度拉糖肽, Control 组注射等量生理盐水。24 h 后处死小鼠, 收集血液以及肾脏组织用于后续研究。该研究经安徽医科大学第二附属医院科研中心审核批准, 伦理审查批准号为 20211123。

**1.3 小鼠血 CRE、BUN 的检测** 取得各组小鼠全血后, 4 ℃、3 000 r/min, 离心 20 min, 获取血清, 按照试剂盒说明书依次加入试剂, 采用酶标仪进行相应吸光度检测。

**1.4 肾脏 HE 染色** 处死小鼠后, 取肾脏放入 4% 多聚甲醛固定, 经石蜡包埋切片, 进行苏木精-伊红染色, 由医院 2 位病理科医生进行双盲法阅片, 随机观察 3 个视野评价肾小管受损情况及受损面积, 肾损伤评分如下: 正常肾组织 0 分, 肾小管受损面积为 1% ~ 25% 为 1 分, 26% ~ 50% 为 2 分, 51% ~ 75% 为 3 分, 76% ~ 100% 为 4 分<sup>[3]</sup>。

**1.5 肾脏 F4/80、MPO 免疫组化** 肾脏石蜡切片常规脱蜡复水后, 使用柠檬酸钠进行抗原修复, 用 10% 山羊血清室温封闭切片 30 min, 切片滴加一抗后放入 4 ℃ 冰箱孵育过夜。第 2 天采用 HRP-DAB 系统显色, 随后用苏木精复染。乙醇脱水, 二甲苯透明后封片, 在镜下观察染色情况。

**1.6 qRT-PCR 检测肾脏组织中相应炎症因子 mRNA 变化** 用 TRIzol 试剂从肾组织中提取总 RNA, 用逆转录试剂盒合成 cDNA, 按照 SYBR 试剂盒加样后放入 PCR 系统进行实时定量 PCR。扩增结束后统计各组 Ct 值, 采用相对定量  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  方法评估相对基因表达。所有引物均由 Genscript 公司定制。引物设计见表 1。

表 1 用于定量实时聚合酶链反应的引物序列

基因名称	引物序列(5'-3')
IL-1 $\beta$	F: GGACAGAATATCAACCAACAA
	R: TTACACAGGACAGGTATAGATT
IL-6	F: TAGTCCTCCTACCCCAATTTCC
	R: TTGGTCCTTAGCCACTCCTTC
TNF- $\alpha$	F: CCTGTAGCCACGTCGTAG
	R: GGGAGTAGACAAGGTACAACC
GAPDH	F: AGTGGCAAAGTGGAGATT
	R: GTGGAGTCATACTGGAACA

**1.7 统计学处理** 采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行统计分析。实验数据均以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。组间两两比较采用 LSD-*t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计

学意义。

## 2 结果

**2.1 度拉糖肽对脓毒症 AKI 小鼠体质量和肾脏质量的影响** 与 Control 组相比, LPS 组小鼠的体质量减轻 ( $F = 4.93, P < 0.001$ ), 而双侧肾脏相对重量增加 ( $F = 2.16, P < 0.001$ )。与 LPS 组相比, LPS + Dul 组小鼠体质量有所增加 ( $F = 15.79, P < 0.05$ ), 而双侧肾脏相对重量降低 ( $F = 1.63, P < 0.001$ )。见图 1。

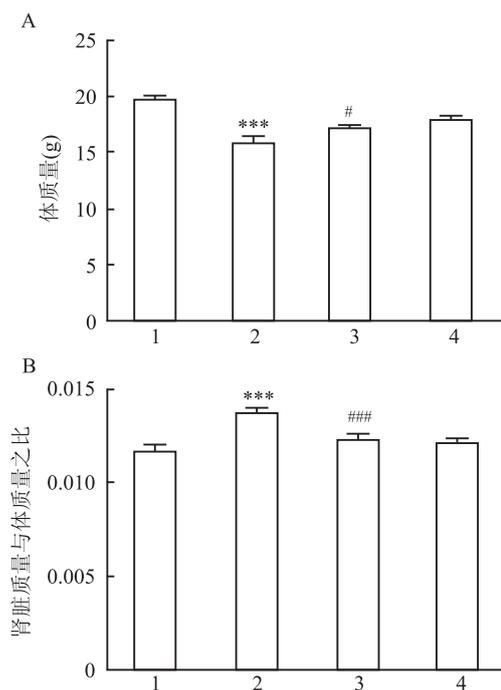


图 1 各组小鼠体质量与肾脏质量

A: 各组小鼠给药 24 h 后体质量; B: 各组小鼠给药 24 h 后肾脏质量/体质量比值; 1: Control 组; 2: LPS 组; 3: LPS + Dul 组; 4: Dul 组; 与 Control 组比较: \*\*\*  $P < 0.001$ ; 与 LPS 组比较: #  $P < 0.05$ , ###  $P < 0.001$

## 2.2 度拉糖肽对脓毒症 AKI 小鼠肾功能的影响

检测 4 组小鼠血 CRE 与 BUN 水平, 与 Control 组相比, LPS 组小鼠的血 CRE 与血 BUN 水平升高 ( $F_{CRE} = 9.20, P < 0.01, F_{BUN} = 69.02, P < 0.001$ ); 与 LPS 组相比, 度拉糖肽治疗后降低了 LPS + Dul 组小鼠血清中 CRE 和 BUN 的水平 ( $F_{CRE} = 5.98, F_{BUN} = 1.52$ , 均  $P < 0.01$ )。见图 2。

## 2.3 度拉糖肽对脓毒症 AKI 小鼠肾组织形态学影响

HE 染色显示, Control 组肾间质和皮质未见炎症细胞浸润, 未见肾小管上皮细胞病理改变。LPS 组和 LPS + Dul 组可见肾皮质和间质出现炎症细胞

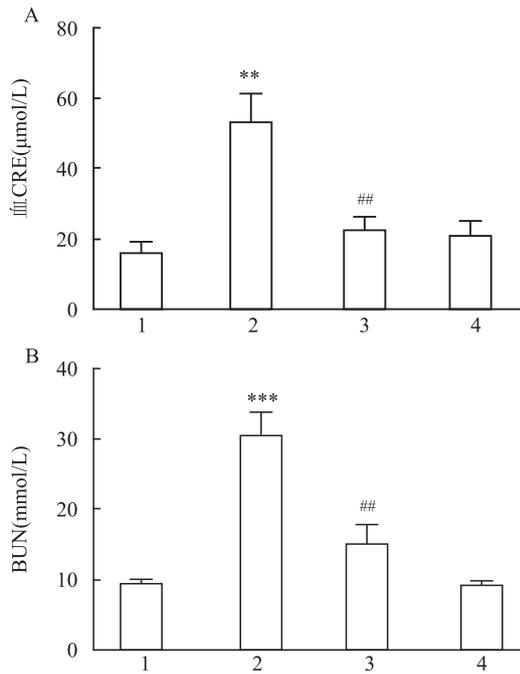


图2 各组小鼠肾功能的情况

A: 各组小鼠血清 CRE; B: 各组小鼠血 BUN; 1: Control 组; 2: LPS 组; 3: LPS + Dul 组; 4: Dul 组; 与 Control 组比较: \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ ; 与 LPS 组比较: #  $P < 0.01$

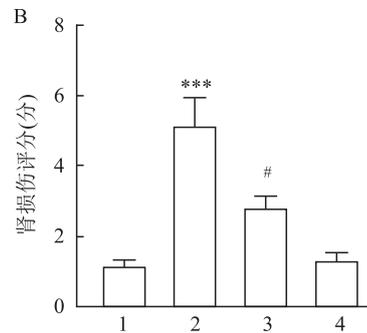
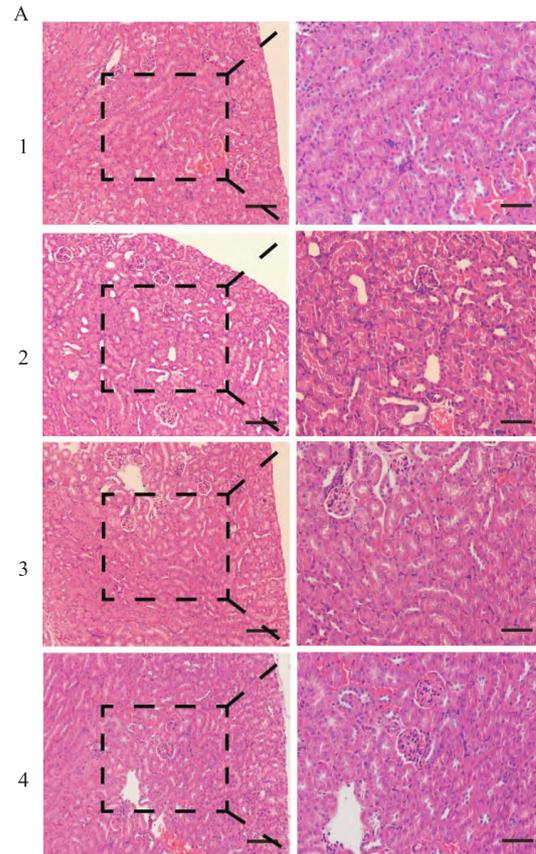


图3 各组小鼠 HE 染色情况

A: 各组小鼠 HE 染色光镜图  $\times 100$  (左)  $\times 200$  (右); B: 各组小鼠肾损伤评分; 1: Control 组; 2: LPS 组; 3: LPS + Dul 组; 4: Dul 组; 与 Control 组比较: \*\*\*  $P < 0.001$ ; 与 LPS 组比较: #  $P < 0.05$

浸润,肾小管上皮细胞出现肿胀,小管刷状缘消失,空泡变性,但 LPS + Dul 组病理学改变较 LPS 组轻。见图 3A。与 Control 组相比,LPS 组肾损伤评分升高 ( $F = 22.60, P < 0.001$ ); 与 LPS 组相比,LPS + Dul 组肾损伤评分降低 ( $F = 6.65, P < 0.05$ )。见图 3B。

**2.4 度拉糖肽对脓毒症 AKI 小鼠肾组织中促炎因子的影响** 与 Control 组相比,LPS 组小鼠肾脏组织中促炎因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达水平升高 ( $F_{IL-1\beta} = 5.33, F_{IL-6} = 286.10, F_{TNF-\alpha} = 1.34$ , 均  $P < 0.05$ ); 与 LPS 组相比,给予度拉糖肽处理后 LPS + Dul 组小鼠肾组织中炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达水平降低 ( $F_{IL-1\beta} = 9.38, P < 0.05; F_{IL-6} = 151.60, P < 0.05; F_{TNF-\alpha} = 12.97, P < 0.01$ )。见图 4。上述结果表明度拉糖肽处理后可通过减轻炎症反应缓解 LPS 诱导的 AKI。

**2.5 度拉糖肽对脓毒症 AKI 小鼠肾组织中炎性细胞浸润的影响** F4/80 免疫组化染色检测巨噬细胞浸润情况,与 Control 组相比,LPS 组中巨噬细胞浸润增加 ( $F = 133.40, P < 0.001$ ); 与 LPS 组相比,LPS + Dul 组小鼠肾内巨噬细胞浸润程度减轻 ( $F = 11.09, P < 0.01$ )。见图 5A。MPO 免疫组化染色检测中性粒细胞浸润情况,与 Control 组相比,LPS 处理后中性粒细胞浸润增加 ( $F = 8.68, P < 0.001$ );

经度拉糖肽处理后,中性粒细胞浸润程度出现降低趋势,差异无统计学意义。见图 5B。

### 3 讨论

脓毒症 AKI 是临床危重患者的常见并发症,有着极高的发病率和病死率<sup>[4]</sup>。临床上的治疗主要包括维持内环境稳态、抗感染、使用血管活性药物乃至肾脏替代治疗(RRT)等,但对脓毒症 AKI 患者并不能产生很好的疗效,因此亟待寻找新的治疗手段。度拉糖肽是属于 GLP-1RA 的一种新型降糖药,以葡

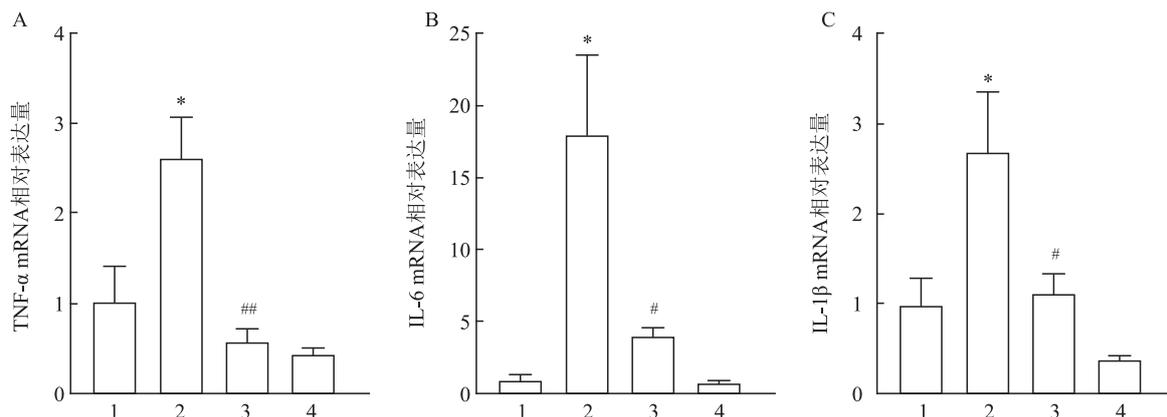


图4 各组小鼠肾脏中 TNF-α(A)、IL-6(B) 和 IL-1β(C) 的 mRNA 表达情况

1: Control 组; 2: LPS 组; 3: LPS + Dul 组; 4: Dul 组; 与 Control 组比较: \* P < 0.05; 与 LPS 组比较: # P < 0.05, ## P < 0.01

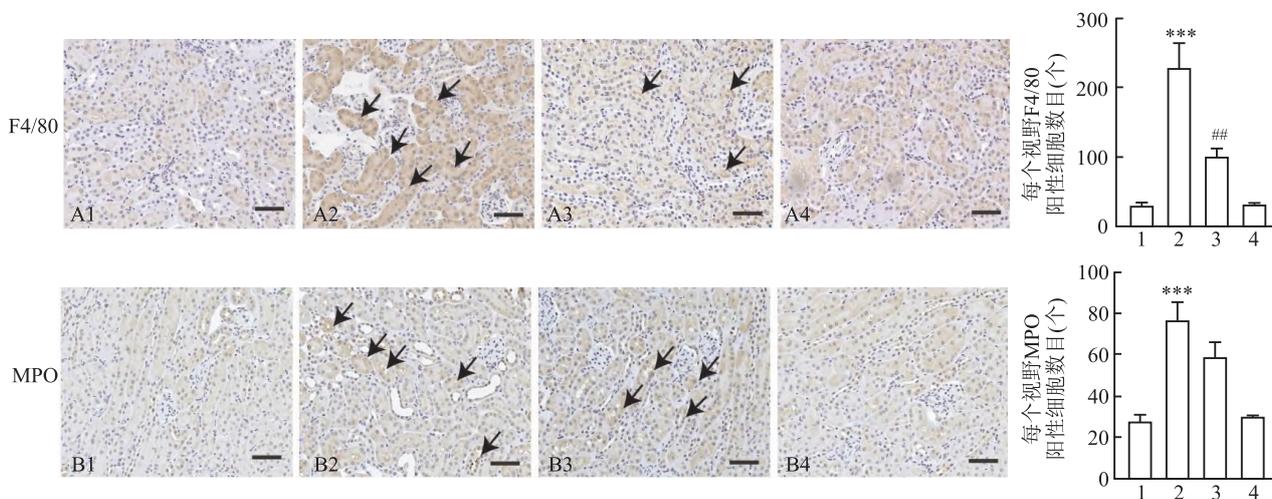


图5 各组小鼠肾脏中 F4/80 和 MPO 表达情况

A: 各组小鼠肾脏中 F4/80 表达情况 ×200; B: 各组小鼠肾脏中 MPO 表达情况 ×200; 1: Control 组; 2: LPS 组; 3: LPS + Dul 组; 4: Dul 组; 与 Control 组比较: \*\*\* P < 0.001; 与 LPS 组比较: ## P < 0.01

葡萄糖依赖的方式促进胰岛素分泌和减少胰高血糖素分泌等来控制血糖<sup>[5]</sup>。一项大型临床研究<sup>[6]</sup>显示,度拉糖肽治疗可以通过降低尿白蛋白来减少肾脏疾病进展,并且其降低蛋白尿的效应很大程度上独立于对血糖、血压的影响,也不依赖于血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂的使用,提示度拉糖肽可能有降糖以外的肾脏的保护作用。有证据表明,GLP-1RA 通过抑制炎症、减少氧化应激和保护内皮功能直接影响肾脏<sup>[7]</sup>。本研究使用 LPS 构建脓毒症 AKI 模型,结果显示 LPS 可导致小鼠肾功能受损,检测促炎因子增加,炎性细胞浸润增加,度拉糖肽干预后炎性反应明显改善,提示度拉糖肽可改善 LPS 诱导的脓毒症 AKI 小鼠的肾功能,减轻炎性反应。

既往研究<sup>[8]</sup>表明,LPS 诱导的脓毒症 AKI 中,会出现急性肾功能下降、肾小球萎缩、肾小管扩张、肾

小管空泡化等现象。本研究显示,与 Control 组相比,LPS 刺激诱导下的小鼠血清 CRE、BUN 显著升高,肾脏中肾小管上皮细胞出现空泡样变、水肿、管腔变小,部分刷状缘消失,而度拉糖肽改善了肾功能,减轻了肾脏病理损伤,从而缓解了肾脏急性损伤。与此同时,LPS 诱导后的小鼠出现体质量下降,而相对肾脏重量增加,这可能与脓毒症 AKI 所致的内环境紊乱有关,小鼠体液丢失,进食量和摄水量减少,从而导致体质量减轻,而肾脏由于炎性细胞浸润、水肿等,出现肿大。度拉糖肽处理后,改善了 LPS 诱导的小鼠体质量下降和肾脏质量的增加。本研究显示,单独应用度拉糖肽的小鼠也出现了体质量减轻,考虑与度拉糖肽的药理作用相关,即 GLP-1RA 可以通过抑制食欲和促进胃排空来减重<sup>[9]</sup>。

脓毒症 AKI 与炎症反应的激活密切相关,包括促炎因子大量分泌、补体系统激活、凝血系统和内皮

细胞活化等,其中促炎因子的过量产生被认为是LPS诱导的脓毒症AKI的重要致病因素<sup>[10]</sup>。研究<sup>[11]</sup>表明,具有抗炎活性的药物治疗可以抑制脓毒症AKI的进展。在各种动物实验中,度拉糖肽也被证实能抑制炎症进展<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,使用LPS诱导AKI后,小鼠肾脏组织中促炎因子IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 表达明显升高,注射度拉糖肽后可显著抑制炎症因子的分泌,提示度拉糖肽具有良好的抗炎作用。

炎症反应的发展往往伴随着免疫细胞的浸润,而肾实质细胞、免疫细胞和微环境异常可导致炎症反应失控,导致肾损害。巨噬细胞是常见的吞噬细胞,在趋化因子作用下迁移到特定部位清除入侵的病原体或衰老/凋亡细胞,并可促进中性粒细胞转运<sup>[13]</sup>。研究<sup>[14]</sup>显示,LPS诱导的脓毒症AKI小鼠肾脏中巨噬细胞的浸润增加,并伴随促炎因子的升高。在急性炎症中,中性粒细胞往往是第一个迁移到组织并释放趋化因子以促进单核细胞迁移到组织的免疫细胞<sup>[15]</sup>。本研究表明LPS诱导的脓毒症AKI小鼠肾脏组织中,巨噬细胞和中性粒细胞的浸润明显增加,度拉糖肽显著地抑制了巨噬细胞的浸润,对中性粒细胞的浸润也有部分改善作用。

综上所述,度拉糖肽可改善LPS诱导的脓毒症AKI小鼠的肾脏功能及炎性损伤,度拉糖肽可能通过减轻炎症反应而对脓毒症AKI发挥保护作用。

### 参考文献

- [1] Bellomo R, Kellum J A, Ronco C, et al. Acute kidney injury in sepsis[J]. Intensive Care Med, 2017,43(6):816-28.
- [2] Wang R, Wang N, Han Y, et al. Dulaglutide alleviates LPS-induced injury in cardiomyocytes[J]. ACS Omega, 2021,6(12):8271-8.
- [3] Deng Z, Sun M, Wu J, et al. SIRT1 attenuates sepsis-induced a-

- cute kidney injury via Beclin1 deacetylation-mediated autophagy activation[J]. Cell Death Dis, 2021,12(2):217.
- [4] Peerapornratana S, Manrique-Caballero C L, Gomez H, et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment[J]. Kidney Int, 2019,96(5):1083-99.
- [5] Sharma D, Verma S, Vaidya S, et al. Recent updates on GLP-1 agonists: current advancements & challenges[J]. Biomed Pharmacother, 2018,108:952-62.
- [6] Gerstein H C, Colhoun H M, Dagenais G R, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2019,394(10193):131-8.
- [7] Tsimihodimos V, Elisaf M. Effects of incretin-based therapies on renal function[J]. Eur J Pharmacol, 2018,818:103-9.
- [8] 张贝贝,曾梦楠,阚玉璇,等.地黄通过雌激素受体干预脂多糖诱导的脓毒症急性肾损伤[J].中国新药与临床杂志,2023,42(4):240-8.
- [9] Lazzaroni E, Ben N M, Loretelli C, et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes[J]. Pharmacol Res, 2021,171:105782.
- [10] van der Poll T, van de Veerdonk F L, Scicluna B P, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets[J]. Nat Rev Immunol, 2017,17(7):407-20.
- [11] Ren Q, Guo F, Tao S, et al. Flavonoid fisetin alleviates kidney inflammation and apoptosis via inhibiting Src-mediated NF-kappaB p65 and MAPK signaling pathways in septic AKI mice[J]. Biomed Pharmacother, 2020,122:109772.
- [12] Sanada J, Obata A, Obata Y, et al. Dulaglutide exerts beneficial anti-atherosclerotic effects in ApoE knockout mice with diabetes: the earlier, the better[J]. Sci Rep, 2021,11(1):1425.
- [13] Janicova A, Becker N, Xu B, et al. Endogenous uteroglobin as intrinsic anti-inflammatory signal modulates monocyte and macrophage subsets distribution upon sepsis induced lung injury[J]. Front Immunol, 2019,10:2276.
- [14] Huang G, Bao J, Shao X, et al. Inhibiting pannexin-1 alleviates sepsis-induced acute kidney injury via decreasing NLRP3 inflammasome activation and cell apoptosis[J]. Life Sci, 2020,254:117791.
- [15] Varela M L, Mogildea M, Moreno I, et al. Acute inflammation and metabolism[J]. Inflammation, 2018,41(4):1115-27.

## Protective effect of dulaglutide against sepsis-induced acute kidney injury in mice

Deng Fengyi<sup>1,2</sup>, Wang Yue<sup>1,2</sup>, Fan Xingyu<sup>1,2</sup>, Deng Hujing<sup>1,2</sup>, Zhong Xing<sup>1,2</sup>,  
Du Yijun<sup>1,2</sup>, Su Hong<sup>3</sup>, Pan Tianrong<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Dept of Endocrinology, <sup>2</sup>Research Center for Translational Medicine, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601; <sup>3</sup>Dept of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032)

**Abstract Objective** To investigate the protective effect of dulaglutide on acute kidney injury (AKI) induced by lipopolysaccharide (LPS). **Methods** Twenty-four male C57BL/6 mice were randomly divided into Control group (normal saline), LPS group (LPS 15 mg/kg), LPS + Dul group (LPS 15 mg/kg + Dulaglutide 0.6 mg/kg) and

# TLR7 通过 NF- $\kappa$ B 炎症通路调控 ION-CCI 模型大鼠 三叉神经痛的机制

张宏伟<sup>1</sup>, 沈 莲<sup>1</sup>, 吴贝贝<sup>1</sup>, 王元银<sup>1</sup>, 王烈成<sup>2</sup>

**摘要** 目的 研究 Toll 样受体 7 (TLR7) 在 SD 大鼠三叉神经疼痛中的作用, 并初步探讨 TLR7 在疼痛过程中通过激活核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 通路介导相关炎症因子的作用机制。方法 采用眶下神经缩窄术 (ION-CCI) 建立大鼠三叉神经痛 (TN) 模型。通过实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 及免疫印迹法 (Western blot) 检测三叉神经节 (TG) 内 TLR7 表达变化。经灌胃给药方式向 ION-CCI 大鼠给予 TLR7 抑制剂羟基氯喹 (HCQ), 检测抑制后 TG 内 TLR7 及其下游信号通路 NF- $\kappa$ B 亚基 p65、p-p65 及炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  表达的变化。结果 结扎眶下神经所致的三叉神经损伤后, 大鼠 TG 内的 TLR7 表达增加 ( $P < 0.05$ )。在给予 TLR7 抑制剂后, 大鼠 TG 内 TLR7 和 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  表达降低, 并且 p65

核内移位和磷酸化减弱, NF- $\kappa$ B 信号通路激活被抑制, ION-CCI 诱导的雄性 SD 大鼠的机械疼痛得到缓解 ( $P < 0.05$ )。

**结论** TG 内 TLR7 通过激活初级感觉神经元中的 NF- $\kappa$ B 介导炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的表达参与调控神经病理性疼痛。

**关键词** Toll 样受体 7; NF- $\kappa$ B; 三叉神经痛; 炎症因子

**中图分类号** R 745. 11

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2023)08-1334-07  
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.08.015

三叉神经痛 (trigeminal neuralgia, TN) 是发生在三叉神经分布区可引起剧烈的面部疼痛。卡马西平作为 TN 的一线药物治疗<sup>[1-2]</sup>, 长期使用具有药物依赖性和相关并发症的发生<sup>[3]</sup>。因此, 需要对这种病理机制不明且痛感强烈的疾病有更好的治疗方案。Toll 样受体 7 (Toll-like receptor 7, TLR7) 是 Toll 样家族成员之一, 通过增加感觉神经元的兴奋性参与疼痛和瘙痒<sup>[4-5]</sup>。TLR7 在受损背根神经节中表达水平升高并促进神经性疼痛<sup>[6-7]</sup>, 但 TLR7 是否参与三叉神经病理性疼痛尚不清楚。有证据<sup>[8]</sup>表明, 核因子- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 在神

2023-06-05 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81271162)

作者单位: 安徽医科大学<sup>1</sup> 口腔医学院、<sup>2</sup> 基础医学院, 合肥 230032

作者简介: 张宏伟, 女, 硕士研究生;

王元银, 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: wyy1970548@sohu.com;

王烈成, 男, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: wangliecheng@ahmu.edu.cn

Dul group (Dulaglutide 0.6 mg/kg) with 6 mice in each group. The drug was administered by intraperitoneal injection. After drug intervention for 24 h, the body weight and kidney weight of mice were recorded, and kidney tissue and serum samples were collected. The pathological changes in kidney tissue were observed by HE staining. The serum urea nitrogen (BUN) and creatinine (CRE) levels were detected by the kit. The levels of cytokines interleukin (IL-6), tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) and IL-1 $\beta$  in the kidney were detected by qRT-PCR. The contents of macrophage marker F4/80 and myeloperoxidase (MPO) in kidney were determined by immunohistochemistry. **Results** Compared with Control group, mice in LPS group lost weight and increased kidney weight ( $P < 0.001$ ). Moreover, the levels of BUN and CRE increased ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.01$ ). Meanwhile, the mRNA levels of IL-6, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  increased ( $P < 0.05$ ). There was obvious pathological damage in kidney tissue. In addition, macrophage and neutrophil infiltration increased in LPS group ( $P < 0.001$ ). Compared with LPS group, mice in LPS + Dul group gained weight and lost kidney weight ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$ ). Moreover, the levels of BUN and CRE in LPS + Dul group decreased ( $P < 0.01$ ). The renal histological scores were reduced ( $P < 0.05$ ). In addition, the levels of IL-6, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in kidney tissue decreased ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Moreover, the infiltration of macrophages and neutrophils in kidney was reduced ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Dulaglutide has a protective effect on LPS-induced sepsis AKI, which may be related to reduce the expression of inflammatory mediators and decrease the infiltration of inflammatory cell.

**Key words** dulaglutide; sepsis; acute kidney injury; inflammation; lipopolysaccharide