网络出版时间:2020 - 7 - 15 9:01 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20200713.1200.006.html

Bruton 酪氨酸激酶在对乙酰氨基酚诱导的小鼠肝损伤中变化及意义

刘晓庆,鲁桓兵,刘瑞雪,宋育林

摘要 **目的** 观察对乙酰氨基酚(APAP)诱导的小鼠急性肝损伤中 Bruton 酪氨酸激酶(Btk)、磷酸化 Btk(p-Btk)、核因子 κB(NF-κB)、核苷酸结合寡聚域样受体蛋白 3(NLRP3)、白细胞介素 1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的动态变化,初步探讨 Btk 在 APAP 诱导的急性肝损伤中的作用。**方法** 随机将 54 只小鼠分为 9 组,分别为对照组、APAP 0.5 h 组、APAP 1 h 组、APAP 3 h 组、APAP 6 h 组、APAP 12 h 组、APAP 24 h 组、APAP 36 h 组、APAP 48 h 组,每组 6 只。禁食 12 h 后,单次腹腔注射 APAP(300 mg/kg) 0.5、1、3、6、12、24、36、48 h 后处死相应组别的小鼠。测定各组血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST);观察各组肝脏病理变化;ELSIA 测定各组肝组织匀浆中 IL-1β 和 TNF-α;Western blot 测定肝组织中 Btk、p-Btk、NF-κB 及 NLRP3 表达。**结果** 与对照组比较,APAP 干预后的各组血清 ALT(F = 100.968,P = 0.000)、AST(F = 73.539,P = 0.000)、肝脏坏死程度(F = 29.845,P = 0.000)、肝脏 Btk(F = 441.280,P = 0.000)、p-Btk(F = 1 323.022,P = 0.000)、NF-κB(F = 133.125,P = 0.000)及 NLRP3 水平(F = 820.095,P = 0.000)、IL-1β(F = 8.643,P = 0.000)、TNF-α(F = 20.545,P = 0.000)含量均有变化,其中 24 h 的各种指标最高。**结论** 单次腹腔注射 APAP 诱导的小鼠肝损伤呈现动态变化,其病理机制可能与其激活 Btk,导致 NLRP3 形成、NF-κB 激活及炎症因子升高有关。

关键词 对乙酰氨基酚;药物性肝损伤;Bruton 酪氨酸激酶;NF-κB;NLRP3

中图分类号 R 575;R 99

文献标志码 A **文章编号** 1000 - 1492(2020)08 - 1180 - 05

doi:10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2020.08.006

对乙酰氨基酚(acetaminophen,APAP)是目前普遍使用的解热镇痛剂,过量使用则可导致严重的肝功能损害甚至急性肝衰竭乃至死亡,是药物性肝损伤及肝衰竭的常见原因。APAP 所致肝损伤发病机制复杂,涉及多种机制,可能与活性代谢产物的形成、氧化应激、内质网应激、自噬、无菌性炎症等有关[1],确切机制目前仍不明确。核苷酸结合寡聚域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3,NLRP3)是肝脏中研究较多的炎性小体,其活化后可引起白细胞介素(interleukin,IL)-1β、IL-18 等炎性因子的释放,参与 APAP 诱导的肝损伤[2]。Bruton 酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase,Btk)是胞浆非受体酪氨酸蛋白 Tec 家族成员之一,对 B 淋巴细胞的增殖、分化和凋亡起着重要的调控作用[3]。近期有文献报道[4] Btk 是先天免疫炎性反应中的关键因子,可通过调控核因子 κB(nuclear factor κB,NF-κB)引起 NLRP3 的激活,也可直接调控 NLRP3 的激活。已有研究[5]表明 Btk 参与缺血再灌注性肝损伤,抑制 Btk 可减轻肝脏的炎性损伤,然而其在 APAP 诱导的肝损伤中的作用及机制目前未见相关文献报道,该研究重点研究 APAP 诱导的肝损伤中 Btk、磷酸化 Btk(phosphorylated Btk,p-Btk)、NF-κB、NLRP3、IL-1β、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)的动态变化,从而探讨 Btk 在 APAP 肝损伤中的重要作用及机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 54 只 SPF 级健康成年的 C57BL/6J 雄性小鼠,鼠龄 6 ~ 8 周,体质量 18 ~ 24 g,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,动物许可证号:SCXK(京)2016-0002。

1.2 实验材料与仪器 APAP(纯度大于 99%)购自美国 MedChemExpress 公司;小鼠 TNF-α、IL-1β elisa 试剂盒购自武汉基因美生物科技有限公司;Btk 抗体[Btk(D3H5) Rabbit mAb ×8547]、p-Btk 抗体均购自美国 Cell Signaling 公司;NLRP3 抗体购自英国 Abcam 公司;NF-κB 抗体购自英国 Abcam 公司;RIPA 裂解液、SDS-PAGE(5 ×)蛋白上样缓冲液均购自上海碧云天生物技术有限公司;全自动生化分析

2019 - 12 - 06 接收

基金项目:安徽高校科研平台创新团队建设项目 - 药物性肝损伤团队(编号:皖教秘科[2015]49 号)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院消化内科,安徽省消化系统疾病重点实验室,合肥 230022

作者简介:刘晓庆,女,硕士研究生;

宋育林,男,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail:ylsongcn@163.com

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

仪购自瑞士 RocheModular 公司;紫外分光光度计购自上海菁华科技仪器有限公司产品;成像系统购自美国阿尔法公司产品。

1.3 方法

1.3.1 实验分组与方法 适应性饲养 1 周后,54 只小鼠随机分为 9 组,每周 6 只,分别为对照组(APAP 0 h 组)、APAP 0.5 h 组、APAP 1 h 组、APAP 3 h 组、APAP 6 h 组、APAP 12 h 组、APAP 24 h 组、APAP 36 h 组、APAP 48 h 组,所有小鼠禁食不禁水 12 h 后,APAP 0.5 h 组、APAP 1 h 组、APAP 3 h 组、APAP 6 h 组、APAP 12 h 组、APAP 24 h 组、APAP 36 h 组、APAP 48 h 组小鼠分别单剂量腹腔注射 APAP 300 mg/kg,对照组小鼠腹腔注射 0.9% 生理盐水同等体质量 APAP 组小鼠。所有小鼠自由进食水,明暗各 12 h,温度 20 ~ 25 ℃,相对湿度(50 ± 5)%。所有小鼠均自由进食标准饲料。分别在相应的时间小鼠处死前称量小鼠体质量,用 10% 的水合氯醛(4 ml/kg)腹腔注射麻醉后摘除小鼠眼球收集血液,断头处死。全血标本于 4 ℃冰箱静置过夜后,3 500 r/min 离心 15 min 留取上清液,-20 ℃冻存待测。剪取部分肝左叶用 10% 福尔马林缓冲液固定行肝脏病理学检查,其余肝脏组织冻存于液氮中,随后转移至 -80 ℃ 冰箱储存待测。

1.3.2 血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)活性检测 全自动化生化分析仪检测 ALT、AST 活性。

1.3.3 肝组织病理学观察 经 10% 福尔马林缓冲液固定的肝脏标本,常规脱水,石蜡包埋,切片(厚 5 μm),HE 染色,光学显微镜下观察肝组织病理形态学改变。采用 Image-Pro Plus 6.0 高清晰图像分析系统进行分析。计算肝脏坏死面积百分比 =(阳性细胞所占面积/整个视野总面积)×100%。

1.3.4 ELISA 检测肝匀浆 IL-1β 和 TNF-α 的表达 剪取 -80 ℃冻存的肝组织按 1∶9(g∶ml)加入相应的 PBS 匀浆肝组织,留取上清液,严格按照试剂盒说明书操作步骤测定 IL-1β、TNF-α。

1.3.5 Western blot 检测肝脏 Btk、p-Btk、NF-κB、NLRP3 蛋白表达 剪取适量的肝组织加入 RIPA 裂解液充分匀浆提取总蛋白。用 BCA 法进行蛋白定量。加入 SDS-PAGE(5×)蛋白上样缓冲液,沸水中煮沸 5 min,-80 ℃ 冰箱中冻存。以 β-actin(1∶1 000)作为内参,以抗 Btk 抗体(1∶3 000)、抗 p-Btk 抗体(1∶1 000)、抗 NF-κB 抗体(1∶5 000)、抗 NLRP3 抗体(1∶2 500)和抗 β-actin 抗体(1∶1 000)作为一抗进行聚丙烯酰胺凝胶电泳。采用自动化学发光系统拍摄分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 25.0 进行统计学分析。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,组间两两比较采用 LSD-t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ALT 和 AST 酶活性检测结果 与对照组比较,APAP 腹腔注射 0.5、1 h 组小鼠血清 ALT、AST 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);给药后 3 h 血清 ALT、AST 升高,持续至 24 h 仍维持在较高水平($P < 0.01$),36、48 h 血清 ALT、AST 下降,但仍高于对照组($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 不同时间点血清 ALT、AST 变化($n = 6$,$\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)
对照	36.17 ± 5.85	116.33 ± 24.01
APAP 0.5 h	37.33 ± 4.37#	140.33 ± 29.45#
APAP 1 h	50.33 ± 10.09#	210.33 ± 77.78#
APAP 3 h	3 092.17 ± 633.38*#	2 537.00 ± 700.39*#
APAP 6 h	4 294.50 ± 797.21*	3 693.00 ± 942.40*△
APAP 12 h	4 822.17 ± 743.74*	4 400.50 ± 503.60*
APAP 24 h	4 554.00 ± 730.81*	4 304.33 ± 835.77*
APAP 36 h	1 533.83 ± 280.11*#	1 122.33 ± 236.24*#
APAP 48 h	1 000.67 ± 182.90*#	951.50 ± 133.10*#
F 值	100.968	73.539
P 值	0.000	0.000

与对照组比较:* $P < 0.01$;与 APAP 24 h 比较:△ $P < 0.05$,# $P < 0.01$

2.2 肝组织病理检查结果 对照组,肝小叶结构正常,未见肝细胞变性、坏死以及肝窦充血。APAP 处理后 0.5、1 h 肝脏病理形态学与对照组比较差异无统计学意义。APAP 处理后 3 h 肝窦充血,可见点状坏死灶,APAP 处理后 6、12 h 肝窦充血明显,坏死面积逐渐增大,持续至 24 h,主要表现为小叶中心性坏死;APAP 处理 36 h 后肝脏病理变化逐渐减轻,坏死面积逐渐减少。APAP 干预后的各组小鼠肝脏坏死程度较对照组有变化($F = 29.845$,$P = 0.000$)。见图 1、2。

2.3 肝组织匀浆 IL-1β、TNF-α 检测结果 与对照组比较,APAP 腹腔注射 1、3 h 后,TNF-α、IL-1β 分别开始升高,且均在 24 h 时含量最高($P < 0.01$),后逐渐降低。见表 2。

2.4 Western blot 检测结果 与对照组比较,APAP 干预后的各组小鼠肝脏 Btk($F = 441.280$,

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

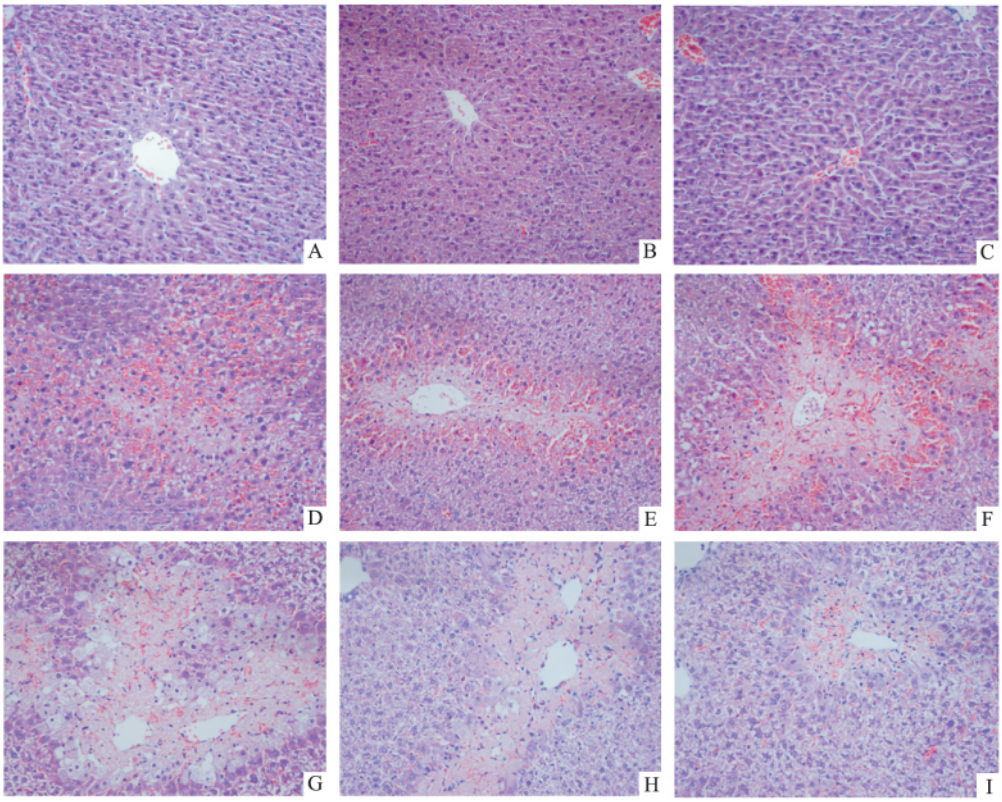

图1 不同时间点肝脏病理学变化 × 200

A: **对照组**; B: APAP 0.5 h **组**; C: APAP 1 h **组**; D: APAP 3 h **组**; E: APAP 6 h **组**; F: APAP 12 h **组**; G: APAP 24 h **组**; H: APAP 36 h **组**; I: APAP 48 h **组**

表2 不同时间点肝组织 IL-1β、TNF-α 表达量($n=6$, $\bar{x}\pm s$)

组别	IL-1β(pg/ml)	TNF-α(pg/ml)
对照	47.64±4.83	267.64±36.88
APAP 0.5 h	53.33±6.56$^{\#}$	2 96.87±12.88$^{\#}$
APAP 1 h	54.05±8.90$^{\#}$	334.63±39.95$^{*\#}$
APAP 3 h	61.16±9.01$^{\triangle\#}$	380.42±41.38$^{*\#}$
APAP 6 h	64.22±8.39$^{*\#}$	4 18.57±34.35*
APAP 12 h	74.64±7.78*	441.26±20.56*
APAP 24 h	81.28±7.53*	454.82±32.79*
APAP 36 h	74.64±18.92*	389.08±51.33$^{*\#}$
APAP 48 h	56.70±7.42$^{\#}$	370.88±20.12$^{*\#}$
***F* 值**	8.643	20.545
***P* 值**	0.000	0.000

与对照组比较: $^{\triangle}P<0.05$, $^{*}P<0.01$; **与** APAP 24 h **组比较:** $^{\#}P<0.01$

$P=0.000$)、p-Btk($F=1\ 323.022$, $P=0.000$)、NF-κB($F=133.125$, $P=0.000$) **及** NLRP3 **水平**($F=820.095$, $P=0.000$) **含量均有变化。正常肝组织中仅有少量的** Btk **表达,**APAP **处理组小鼠随着给药时间的延长,**Btk **及** p-Btk **的表达逐渐增多,于** 24 h **表达最高**($P<0.01$)**,后表达逐渐下降。**NF-κB、NLRP3 **表达与** Btk **及** p-Btk **表达变化趋势相一致。见图** 3。

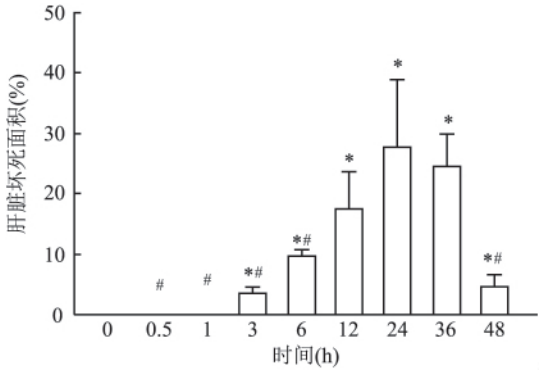

图2 不同时间点小鼠肝脏坏死面积

与对照组比较: $^{*}P<0.01$; **与** APAP 24 h **组比较:** $^{\#}P<0.01$

3 讨论

APAP **引起的肝损伤病理组织学主要表现为肝小叶中心性坏死**[6-7]。ALT、AST **是目前评价肝脏损伤程度的常用指标。本实验结果显示,小鼠单次腹腔注射** APAP(300 mg/kg) 0.5、1 h**,血清** ALT、AST **及肝脏病理形态学与对照组无明显差异; 其余各组血清中** ALT、AST **水平、**3 h **后各组肝细胞坏死面积明显高于对照组,同时肝脏**HE**染色也可见不**

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

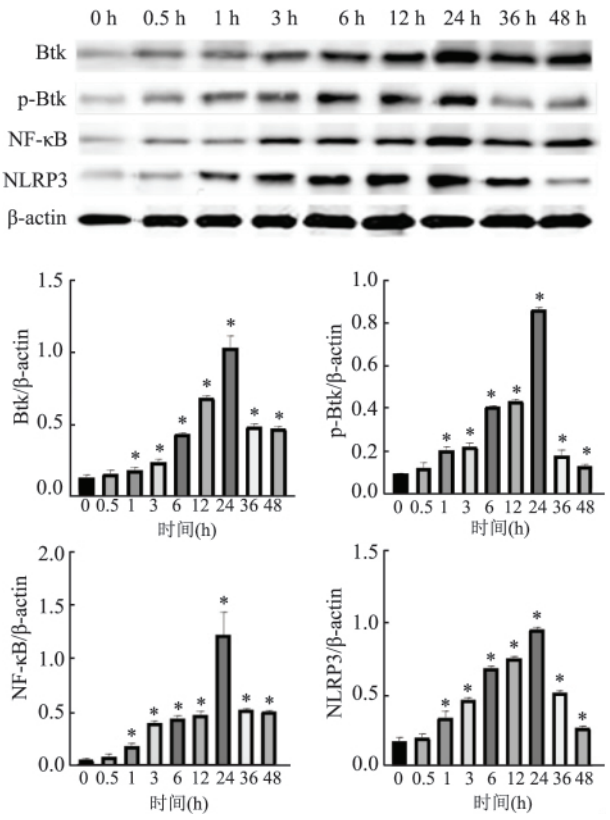

图3 各组小鼠肝组织 Btk、p-Btk、NF-κB、NLRP3 蛋白表达情况

与对照组比较: * $P<0.01$

同程度的肝窦充血。这些生化及病理改变与相关文献报道[6-7]一致,提示 APAP 诱导的小鼠肝损伤模型复制成功。本实验研究发现 APAP(300 mg/kg)单次干预造成的肝损伤并非完全随时间的延长而加重,36 h 后肝损伤的程度有所减轻,提示单次 APAP 造成的小鼠肝损伤存在自身修复过程。

APAP 诱导的肝细胞坏死的发生与过量服用 APAP 或肝脏基础水平还原型谷胱甘肽被耗竭,代谢产生的 N-乙酰对苯醌亚胺不能被肝脏还原型谷胱甘肽结合,造成肝细胞代谢损伤和氧化应激损伤,破坏线粒体膜等有关[1]。Btk 是一种非受体型酪氨酸激酶,表达于除 T 淋巴细胞及浆细胞的髓系细胞。Btk 通过调控中性粒细胞募集和激活参与炎症过程[5]。当细胞受到细菌、真菌、病毒及其他危险信号的刺激时,Btk 以磷酸化的形式活化后可直接调节 NLRP3 或间接调节 NLRP3 等信号进而引起炎性因子的释放[3-4]。Btk 参与调控多个重要炎症信号转导通路中许多关键的信号蛋白,包括 NF-κB、NFAT、PKC、Pin1、TLRs、caveolin-1 等[3]。近期研究[5]表明在小鼠肝脏缺血再灌注损伤模型中,Btk 抑制剂可减轻缺血再灌注引起的肝脏炎性损伤。本实验结果显示:正常小鼠肝组织中仅有少量 Btk 表达;APAP 作用 24 h 内,随着 APAP 作用时间的延长,小鼠肝组织中 Btk 及 p-Btk 逐渐升高,肝损伤的严重程度与 Btk 及 p-Btk 表达变化趋势相一致。提示 Btk 的活化参与了 APAP 肝损伤病理的形成。

Btk 是先天免疫炎性反应中的关键因子,参与调控炎症信号转导通路中许多关键的信号蛋白[4,8],其参与 APAP 诱导的肝损伤可能作用机制为:① 激活 NF-κB 导致 NLRP3 形成及炎性因子升高。文献报道 Btk/NF-κB 信号通路可参与视神经脊髓炎的发病,引起急性炎症[9]。NF-κB 可激活 NLRP3 炎性体造成炎性因子过度表达,进而导致炎症和自身免疫疾病的进展[10-11]。抑制 Btk、NF-κB 信号通路可显著控制炎症及减轻疾病[12-13]。通过药物或遗传手段抑制 Btk 可严重抑制 NLRP3 炎性小体的激活,减轻 IL-1β、IL-6、TNF-α 等炎性因子的释放,进而减轻缺血性脑损伤引起的炎性反应[14]。本实验结果显示,正常小鼠肝组织中仅有少量 Btk 表达,随着 APAP 作用时间的延长,小鼠肝组织中 Btk 及 p-Btk 逐渐升高,NF-κB、NLRP3、IL-1β、TNF-α 表达也逐渐升高,肝损伤的严重程度与 Btk 及 p-Btk、NF-κB、NLRP3、IL-1β、TNF-α 表达变化趋势相一致。表明 Btk 磷酸化可能激活了 NF-κB 导致 NLRP3 形成及炎症因子升高引起了肝损伤。② 直接激活 NLRP3 炎性小体。NLRP3 炎症小体的激活一方面主要通过激活 NF-κB 通路上调 NLRP3 和 pro-IL-1β 的蛋白表达,另一方面线粒体 DNA,穿孔毒素,病原体相关成分等信号也参与其激活[15]。近年来有文献[14]报道 Btk 是 NLRP3 炎性小体的重要组成部分,在炎症小体中起重要作用,可通过物理方式直接与 NLRP3、ASC 相互作用,激活炎性反应,引起炎性损伤。但 APAP 导致的急性肝损伤中,Btk 激活 NLRP3 的确切机制尚有待进一步探讨。

综上所述,本研究结果显示,Btk 在单次 APAP 致肝损伤的过程中存在动态变化,APAP 诱导的肝损伤中 Btk、p-Btk、NF-κB、NLRP3、IL-1β、TNF-α 表达变化与肝损伤的严重程度基本相一致,表明 Btk 可能在 APAP 肝损伤中起着重要作用,将为寻找 APAP 肝损伤新的防治靶点提供了理论基础。

参考文献

[1] Yan M, Huo Y, Yin S, et al. Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions[J]. Redox Biol, 2018, 17: 274-83.

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[2] 贺 希,刘鸿凌. 炎症小体在对乙酰氨基酚所致肝损伤及急性肝衰竭中的作用[J]. 肝脏,2018,23(2):108 - 10.
[3] 李庆伟,芦 静,刘 欣. Bruton 酪氨酸激酶 Btk 的生物学特性研究进展[J]. 辽宁师范大学学报(自然科学版),2010,33(1):90 - 5.
[4] Weber A N R,Bittner Z,Liu X,et al. Bruton's tyrosine kinase: an emerging key player in innate immunity[J]. Front Immunol,2017,8:1454.
[5] Palumbo T,Nakamura K,Lassman C,et al. Bruton tyrosine kinase inhibition attenuates liver damage in a mouse warm ischemia and reperfusion model[J]. Transplantation,2017,101(2): 322 - 31.
[6] 路 燕,雷 宇,章礼久,等. 不同性别小鼠对乙酰氨基酚急性肝损伤的敏感性差异[J]. 常州大学学报(自然科学版),2017,29(6):83 - 91.
[7] Feng Y,Cui R,Li Z,et al. Methane alleviates acetaminophen-induced liver injury by inhibiting inflammation, Oxidative Stress, Endoplasmic reticulum stress, and apoptosis through the Nrf2/HO-1/NQO1 signaling pathway[J]. Oxid Med Cell Longev,2019,2019:7067619.
[8] 孟 辉,曹大伟,侯明霞,等. 不同时间高氧下小鼠肺组织中 Bruton 酪氨酸激酶的变化及意义[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2016,10(15):2310 - 13.
[9] 王 炜,王素欢,李世平,等. Btk/NF-κB 信号通路在视神经脊髓炎谱系疾病中变化及意义[J]. 中风与神经疾病杂志,2019,36(8):692 - 6.
[10] 王丽娜,叶丹丹,王娇娇,等. 粪肠球菌脂磷壁酸通过激活 NF-κB 活化 NLRP3 炎性体[J]. 中国微生态学杂志,2018,30(5):506 - 10.
[11] Hu Z,Song B,Xu L,et al. Aqueous synthesized quantum dots interfere with the NF-κB pathway and confer anti-tumor, anti-viral and anti-inflammatory effects[J]. Biomaterials,2016,108: 187 - 96.
[12] Chen Y,Peubez C,Smith V,et al. CUDC-907 blocks multiple pro-survival signals and abrogates microenvironment protection in CLL[J]. J Cell Mol Med,2019,23(1):340 - 8.
[13] Fan Z,Wang Y,Xu X,et al. Inhibitor of Bruton's tyrosine kinases, PCI-32765, decreases pro-inflammatory mediators´ production in high glucose-induced macrophages[J]. Int Immunopharmacol, 2018,58:145 - 53.
[14] Ito M,Shichita T,Okada M,et al. Bruton's tyrosine kinase is essential for NLRP3 inflammasome activation and contributes to ischaemic brain injury[J]. Nat Commun,2015,6:7360.
[15] 蒋丹露,刘阳阳,孙如愚,等. NLRP3 炎症小体介导的炎症相关疾病研究进展[J]. 生命科学,2017,29(9):898 - 907.

Changes and significance of Bruton's tyrosine kinase in acetaminophen induced liver injury in mice

Liu Xiaoqing, Lu Huanbing, Liu Ruixue, et al
(*Dept of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei* 230022)

Abstract ***Objective*** To observe the dynamic changes of Bruton's tyrosine kinase(Btk), phosphorylated Btk (p-Btk), nuclear factor κB (NF-κB), nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3), interleukin-1β (IL-1β), tumor necrosis factor-α (TNF-α) in acute liver injury induced by acetaminophen (APAP) in mice, and preliminarily explore the role of Btk in acute liver injury induced by APAP. ***Methods*** 54 mice were randomly divided into 9 groups, including control group, APAP 0.5h group, APAP1h group, APAP3h group, APAP6h group, APAP12h group, APAP24h group, APAP36h group and APAP48h group. After fasting for 12h, mice in the corresponding groups were sacrificed after a single intraperitoneal injection of APAP(300 mg/kg) for 0.5 h, 1 h, 3 h, 6 h, 12 h, 24 h, 36 h and 48 h. Serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were measured by chemical method. Liver tissue damage was observed by HE staining. IL-1β and TNF-α in liver tissue homogenate were measured by ELSIA. The expression of Btk, p-Btk, NF-κB and NLRP3 was determined by Western blot. ***Results*** Compared with the control group, serum ALT ($F = 100.968$, $P = 0.000$), AST ($F = 73.539$, $P = 0.000$), liver necrosis degree ($F = 29.845$, $P = 0.000$), liver Btk ($F = 441.280$, $P = 0.000$), p-Btk ($F = 1\,323.022$, $P = 0.000$), NF-κB ($F = 133.125$, $P = 0.000$), NLRP3 levels ($F = 820.095$, $P = 0.000$) and the content of IL-1β ($F = 8.643$, $P = 0.000$), TNF-α ($F = 20.545$, $P = 0.000$) all changed. Among them, the various kinds index of 24h was respectively the highest. ***Conclusion*** Liver injury induced by single intraperitoneal injection of APAP shows dynamic changes, which pathogenesis may be related to APAP-induced activation of Btk, resulting in formation of NLRP3, activation of NF-κB and increase of inflammatory factors.

Key words acetaminophen; drug-induced liver injury; Bruton's tyrosine kinase; NF-κB; NLRP3

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net