

◇ 药学研究 ◇

注射用牡荆素与葛根素注射液抗大鼠心肌
缺血/再灌注损伤量效关系的研究王亚男¹, 彭成凤^{1,2}, 甄毅岚¹, 董六一¹

摘要 目的 研究牡荆素和葛根素对治疗实验性缺血再灌注大鼠心肌损伤的量效关系,探讨在抗心肌缺血再灌注损伤(MIRI)方面更为优效的治疗药物。方法 通过结扎大鼠左冠状动脉前降支建立 MIRI 模型,分别尾静脉注射给予 5 个剂量的注射用牡荆素(0.75、1.5、3、6、12 mg/kg)和葛根素注射液(3、6、12、24、48 mg/kg),记录大鼠各时期心电图 ST 段的变化,TTC 染色检测大鼠心肌梗死面积,同时根据心肌梗死抑制率绘制量效曲线图,计算半数有效量(ED_{50})和 95% 可信区间(95% CI)。结果 与 MIRI 组比较,注射用牡荆素组在 0.75~12 mg/kg 剂量范围内及葛根素注射液组在 3~48 mg/kg 剂量范围对抑制大鼠心电图 ST 抬高、减小心肌梗死面积均呈剂量依赖性;注射用牡荆素和葛根素注射液对 MIRI 大鼠心肌梗死抑制作用的 ED_{50} 分别为 5.321 mg/kg 和 32.950 mg/kg,95% CI 分别为 4.294~6.593 mg/kg 和 24.690~43.970 mg/kg。结论 注射用牡荆素对 MIRI 大鼠心肌梗死抑制率的 ED_{50} 明显低于葛根素注射液,提示注射用牡荆素在防治 MIRI 方面可能是更为优效的药物。

关键词 牡荆素;葛根素;心肌缺血再灌注损伤;量效关系;半数有效量

中图分类号 R 286.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)03-0314-05

目前,对急性心肌梗死的治疗是以梗死相关血管的早期再灌注为主^[1]。随着梗死血管的再通,缺血心肌重新得到血流灌注,但同时并发心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia/reperfusion injury, MIRI)^[2],加重患者的病情和预后。葛根素是从葛根中提取的黄酮类主要活性成分,具有抗氧化、抑制血栓形成、扩张冠脉血管及改善缺血心肌代谢等抗 MIRI 的保护作用^[3],现已广泛应用于临床,疗效较确切。牡荆素是从山楂叶中提取的黄酮类有效成

分,研究^[4-6]表明牡荆素具有抗氧化、对抗心肌肥厚和抑制血小板聚集等作用。此外,前期研究^[7-9]显示,牡荆素对离体或在体大鼠 MIRI 具有良好的保护作用,同时对犬急性心肌缺血也具有保护作用。虽然牡荆素和葛根素对 MIRI 均有保护作用,但是对两者在缺血心肌保护作用的量效关系比较方面尚无系统研究。该研究通过建立大鼠在体 MIRI 模型,首次观察注射用牡荆素与葛根素注射液对 MIRI 大鼠心肌梗死抑制率及其量效关系的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF 级 SD 大鼠,由安徽医科大学省级实验动物中心提供,230~250 g,雌雄各半。于(22±3)℃、40%~70%湿度范围下饲养,照明周期:12 h 明/12 h 暗。

1.2 药物与试剂 注射用牡荆素(规格:30 mg/瓶,批号:20121216,纯度:99.5%,合肥七星医药科技有限公司,常温下保存,临用前用生理盐水稀释至所需浓度);葛根素注射液(规格:2 ml/0.1 g,批号:20120709,北京四环科宝制药有限公司,常温下保存,临用前用生理盐水稀释成所需浓度);水合氯醛(批号:20110322,上海白鹤化工厂);TTC 染料(批号:T8877,美国 Sigma 公司);伊文思蓝(批号:WC20050331,国药集团化学试剂有限公司);其他试剂均为分析纯。

1.3 仪器与设备 HX-200 动物呼吸机、BL-420E 生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司);恒温电热水浴锅(上海医疗器械厂);JA1203A 电子天平(上海精天电子仪器有限公司);动物天平(上海友声衡器有限公司);MDF-492 型超低温冰箱(日本三洋公司);D300s 单反相机(日本尼康公司)。

1.4 实验方法

1.4.1 大鼠在体 MIRI 模型的建立^[10] 大鼠称重后,用 10% 水合氯醛腹腔麻醉,取仰卧位固定。将电极插入大鼠四肢皮下,通过 BL-420E 生物机能实验系统连续记录心电图。于颈部正中切开皮肤,钝性分离皮下组织和肌肉并切开气管连接到动物呼吸

2014-10-06 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81470432)

作者单位:¹安徽医科大学药理学教研室,合肥 230032

²安徽医科大学附属六安医院心血管内科,六安 237000

作者简介:王亚男,女,硕士研究生;

董六一,男,教授,硕士生导师,责任作者 E-mail: dongly@ahmu.edu.cn

机上(呼吸时比为 1.5 : 1.0, 60 次/min, 潮气量 20 ml)。于左锁骨中线切开大鼠皮肤, 分离皮下组织及肌肉, 在左第 3、4 肋骨间开胸, 暴露心脏, 打开心包膜, 用 6-0 无损伤缝线在肺动脉圆锥左缘与左心耳下缘 2 mm 处轻轻进针经浅层心肌穿出, 使左冠状动脉前降支位于其上, 套上双层塑料套管, 收紧扎线使前降支闭塞致急性心肌缺血。观察大鼠心电图出现 R 波增宽、ST 段明显抬高及心脏局部紫绀, 则视为心肌缺血。缺血 30 min 后抽出内层套管并松开线结, 恢复前降支的血流即再灌注 60 min。假手术组在实验中只穿线不结扎。

1.4.2 实验分组 将大鼠完全随机分为假手术组、MIRI 组、注射用牡荆素 5 个剂量组(0.75、1.5、3、6、12 mg/kg)和葛根素注射液 5 个剂量组(3、6、12、24、48 mg/kg), 每组 10 只。注射用牡荆素和葛根素注射液均于结扎冠状动脉 5 min 后和再灌注时给药, 给药容积为 5 ml/kg(尾静脉注射, 分两次给药, 每组总给药量不变), 假手术组和 MIRI 组给等量的生理盐水。

1.4.3 心电图监测 在整个实验过程中, 通过 BL-420E 生物机能实验系统连续记录大鼠心电图(Ⅱ导联)。比较各组大鼠基础状态、缺血 30 min 和再灌注 60 min 的心电图 ST 段变化。

1.4.4 心肌梗死面积测定 于再灌注 60 min 后再次结扎大鼠冠状动脉前降支, 并立刻取出心脏, 清除心腔内的淤血, 经主动脉向心腔内注入 0.25% 伊文思蓝溶液, 置于 -80 °C 冰箱冻存。取出冷冻的心脏, 从心尖到心基部将心脏平行切成 5 片 2 mm 的小片。用 1% TTC(pH 7.4) 溶液在 37 °C 下温孵 15 min, 再用 10% 福尔马林固定后拍照。梗死区(infarction size, IS)的心肌为白色, 缺血危险区(area at risk, AAR)的心肌为红色, IS 和 AAR 的面积计算通过图象分析软件完成, 用 IS/AAR 来表示心肌梗死面积。

1.4.5 心肌梗死抑制率和半数有效量(median effective dose, ED₅₀) 计算 心肌梗死抑制率(%) = (MIRI 组大鼠 IS/AAR 平均值 - 给药组大鼠 IS/AAR 平均值) / MIRI 组大鼠 IS/AAR 平均值 × 100%。根据心肌梗死抑制率绘制葛根素和牡荆素的量效关系曲线。采用 GraphPad Prism 5 软件系统, 以心肌梗死抑制率和给药剂量的对数值计算 ED₅₀ 及 95% CI。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 15.0 统计软件进行分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差

分析(one-way ANOVA), 注射用牡荆素和葛根素注射液的 ED₅₀ 采用 *t* 检验比较。

2 结果

2.1 注射用牡荆素和葛根素注射液静脉给药对 MIRI 大鼠心电图的影响 各组在缺血 30 min 及再灌注 60 min 时心电图 ST 段变化(ΔST) 差异有统计学意义($F_{30 \text{ min}} = 7.81$, $F_{60 \text{ min}} = 9.27$; $P < 0.01$)。其中, 假手术组大鼠在整个实验的各时间点心电图 ST 段无明显变化。与假手术组比较, MIRI 组的缺血 30 min 和再灌 60 min 的心电图 ST 段明显抬高, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。与 MIRI 组比较, 注射用牡荆素 1.5、3、6、12 mg/kg 组和葛根素注射液 24、48 mg/kg 组的缺血 30 min 和再灌 60 min 的心电图 ST 段有所降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$), 但仍然高于各组基础值。见表 1。

表 1 注射用牡荆素及葛根素注射液对 MIRI 大鼠心电图的影响($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	ΔST(mV)		
		基础值	缺血 30 min	再灌注 60 min
假手术	-	0.072 ± 0.015	0.092 ± 0.033	0.092 ± 0.027
MIRI	-	0.089 ± 0.033	0.285 ± 0.062 ^{##}	0.308 ± 0.070 ^{##}
注射用牡荆素	0.75	0.085 ± 0.033	0.269 ± 0.074	0.279 ± 0.076
	1.5	0.089 ± 0.018	0.232 ± 0.068	0.249 ± 0.051 [*]
	3	0.090 ± 0.036	0.210 ± 0.053 ^{**}	0.232 ± 0.054 [*]
	6	0.083 ± 0.020	0.169 ± 0.035 ^{**}	0.195 ± 0.071 ^{**}
	12	0.080 ± 0.017	0.153 ± 0.040 ^{**}	0.161 ± 0.051 ^{**}
葛根素注射液	3	0.094 ± 0.038	0.260 ± 0.070	0.284 ± 0.071
	6	0.083 ± 0.036	0.250 ± 0.082	0.258 ± 0.057
	12	0.090 ± 0.036	0.236 ± 0.088	0.248 ± 0.082
	24	0.086 ± 0.030	0.204 ± 0.074 [*]	0.232 ± 0.065 [*]
	48	0.087 ± 0.025	0.176 ± 0.050 ^{**}	0.191 ± 0.050 ^{**}

与假手术组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与 MIRI 组比较: ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$

2.2 注射用牡荆素和葛根素注射液静脉给药对 MIRI 大鼠 IS/AAR 的影响 注射用牡荆素各组 and 葛根素注射液各组 MIRI 大鼠心肌组织 TTC 染色图片。见图 1、2。经图像分析软件及方差分析处理后可知, 各组 IS/AAR 差异有统计学意义($F = 34.76$, $P < 0.01$)。MIRI 组大鼠 IS/AAR 相比于假手术组显著增加, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。注射用牡荆素 1.5、3、6、12 mg/kg 4 个剂量组的 IS/AAR 相比于 MIRI 组显著减小, 其中 12 mg/kg 组大鼠心肌梗死范围较 MIRI 组降低了 63.43%, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。葛根素注射液 6、12、24、48 mg/kg 4 个剂量组的 IS/AAR 相比于 MIRI 组减小明显, 其

中 48 mg/kg 组大鼠心肌梗死范围较 MIRI 组降低了 54.90% ,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 注射用牡荆素和葛根素注射液对 MIRI 大鼠 IS/AAR 的影响($n = 10 \bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	IS/AAR (%)
假手术	-	0
MIRI	-	35.72 ± 5.73 ^{##}
注射用牡荆素	0.75	29.89 ± 6.95
	1.5	25.36 ± 4.59 [*]
	3	22.18 ± 4.92 [*]
	6	16.15 ± 3.39 [*]
	12	13.06 ± 3.79 [*]
葛根素注射液	3	31.86 ± 6.16
	6	28.95 ± 5.75 [*]
	12	24.52 ± 6.56 [*]
	24	18.97 ± 5.62 [*]
	48	16.11 ± 5.78 ^{**}

与假手术组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与 MIRI 组比较: ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$

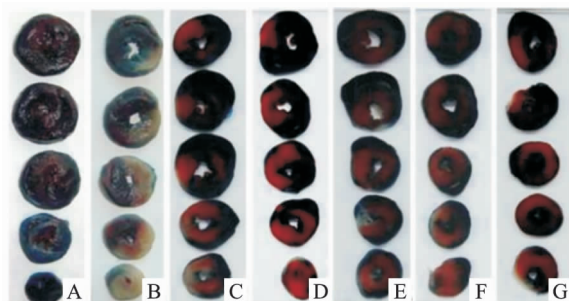


图 1 注射用牡荆素各剂量组 MIRI 大鼠心肌组织 TTC 染色图片

A: 假手术组; B: MIRI 组; C: 0.75 mg/kg 牡荆素组; D: 1.5 mg/kg 牡荆素组; E: 3 mg/kg 牡荆素组; F: 6 mg/kg 牡荆素组; G: 12 mg/kg 牡荆素组

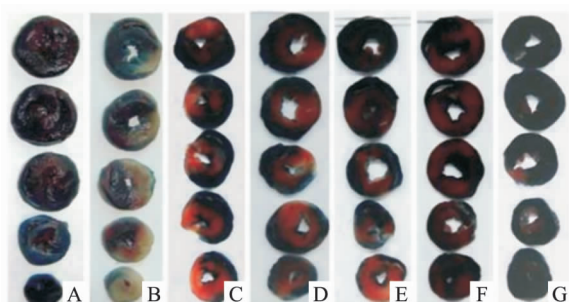


图 2 葛根素注射液各剂量组 MIRI 大鼠心肌组织 TTC 染色图片

A: 假手术组; B: MIRI 组; C: 3 mg/kg 葛根素组; D: 6 mg/kg 葛根素组; E: 12 mg/kg 葛根素组; F: 24 mg/kg 葛根素组; G: 48 mg/kg 葛根素组

2.3 注射用牡荆素和葛根素注射液静脉给药对 MIRI 大鼠心肌梗死抑制作用的量效关系及对比分

析 通过计算心肌梗死的抑制率得出 6 mg/kg 注射用牡荆素与 48 mg/kg 葛根素注射液的心肌梗死抑制率分别为 54.79% 和 54.90% ,药效基本相当; 3 mg/kg 注射用牡荆素与 12 mg/kg 葛根素注射液的心肌梗死的抑制率分别为 37.91% 和 31.35% ,药效基本相当。根据牡荆素和葛根素对心肌梗死抑制率的量效关系曲线图,计算注射用牡荆素对心肌梗死抑制率的 ED_{50} 为 5.321 mg/kg ,95% CI 为 4.294 ~ 6.593 mg/kg; 葛根素注射液对心肌梗死抑制率的 ED_{50} 为 32.950 mg/kg ,95% CI 为 24.690 ~ 43.970 mg/kg。通过显著性检验比较注射用牡荆素和葛根素注射液的 ED_{50} ,结果显示注射用牡荆素对 MIRI 大鼠心肌梗死抑制作用的 ED_{50} 明显低于葛根素注射液的 ED_{50} ($t = 5.84$, $P < 0.05$)。见图 3。

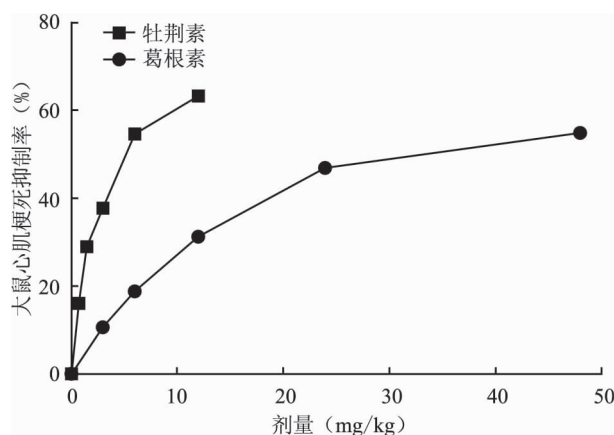


图 3 注射用牡荆素与葛根素注射液对 MIRI 大鼠心肌梗死抑制率量效曲线

3 讨论

MIRI 是指心肌在缺血的基础上恢复血流灌注后,组织损伤反而进行性加重的现象^[2]。通过结扎大鼠左冠状动脉前降支而造成的心肌缺血是目前应用最广的首选动物模型。该模型与急性心肌梗死患者的血流动力学和心肌代谢的改变等有着相似之处,且通过心电图和梗死心肌面积的测定较易确定心肌梗死的范围和损伤程度。本研究显示,在大鼠 MIRI 模型的基础上,注射用牡荆素与葛根素注射液均可抑制 MIRI 大鼠心电图 ST 段抬高,并可减小心肌梗死范围。其中,注射用牡荆素在 0.75 ~ 12 mg/kg 剂量范围内,对 MIRI 大鼠心肌梗死范围的抑制作用呈现明显剂量依赖效应。葛根素注射液在 3 ~ 48 mg/kg 剂量范围内,对 MIRI 大鼠心肌梗死范围的抑制作用也呈现一定的量效关系。

牡荆素和葛根素均是中药材中提取的黄酮类化合物单体,关于牡荆素和葛根素对实验性 MIRI 的保护作用已有较多研究。本课题组前期药效学研究^[8-9,11]显示,在抗 MIRI 疗效方面,在不同动物模型上低剂量的牡荆素即可达到相对较高剂量的葛根素的治疗效应。而在本研究中,通过分别考察 5 个不同剂量组的注射用牡荆素和葛根素注射液对 MIRI 大鼠心肌梗死抑制率的影响,发现两者在抗 MIRI 时疗效差异较大。1.5 mg/kg 注射用牡荆素与 12 mg/kg 葛根素注射液、6 mg/kg 注射用牡荆素与 48 mg/kg 葛根素注射液可达到的心肌梗死抑制率分别为 29.00% 和 31.35%、54.79% 和 54.90%。即在相当的治疗效果下,牡荆素的给药剂量均低于葛根素,与前期药效学研究^[8-9,11]结果一致。出现这种疗效差异的原因可能与两者的植物来源、化学结构差异以及作用机制不同等有关。有关牡荆素抗心肌缺血再灌注损伤的作用机制有待进一步的深入研究。

ED₅₀是指能引起 50% 的受试对象出现阳性反应时的药物剂量,其是药理学研究、毒理学研究以及食品安全性评价中的常用指标。在药理学研究中,ED₅₀的值越小则表明药物安全度越高,常与半数致死量结合以评价药物的相对安全性。本研究中,注射用牡荆素和葛根素注射液对 MIRI 大鼠心肌梗死抑制率的 ED₅₀ 分别为 5.321 mg/kg 和 32.950 mg/kg。即当两者对 MIRI 大鼠心肌梗死抑制率同为 50% 时,注射用牡荆素的给药剂量明显低于葛根素注射液的剂量,这表明在改善 MIRI 方面注射用牡荆素可能比葛根素注射液相对更为安全有效。

综上所述,注射用牡荆素与葛根素注射液均可降低 MIRI 大鼠心肌梗死范围,注射用牡荆素的 ED₅₀ 约为葛根素注射液的 1/6,明显低于葛根素注

射液,提示注射用牡荆素可能在防治 MIRI 方面是更为优效的药物。

参考文献

- [1] 张步春,徐亚伟. 急性 ST 段抬高型心肌梗死再灌注治疗策略[J]. 同济大学学报, 2010, 31(4): 109-13.
- [2] Marchant D J, Boyd J H, Lin D C, et al. Inflammation in myocardial diseases[J]. Circ Res, 2012, 110(1): 126-44.
- [3] 伟,唯,江,培. 葛根素药理作用研究进展[J]. 黑龙江医药, 2014, 27(1): 51-5.
- [4] Cao D, Li H, Yi J, et al. Antioxidant properties of the mung bean flavonoids on alleviating heat stress[J]. PLoS One, 2011, 6(6): e210711-9.
- [5] Lu C C, Xu Y Q, Wu J C, et al. Vitexin protects against cardiac hypertrophy via inhibiting calcineurin and CaMKII signaling pathways[J]. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2013, 386(8): 747-55.
- [6] Afifi F U, Abu-Dahab R. Phytochemical screening and biological activities of *Eminium spiculatum* (Blume) Kuntze (family Araceae)[J]. Nat Prod Res, 2012, 26(9): 878-82.
- [7] Dong L, Fan Y, Shao X, et al. Vitexin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in Langendorff-perfused rat hearts by attenuating inflammatory response and apoptosis[J]. Food Chem Toxicol, 2011, 49(12): 3211-6.
- [8] Dong L Y, Li S, Zhen Y L, et al. Cardioprotection of vitexin on myocardial ischemia/reperfusion injury in rat via regulating inflammatory cytokines and MAPK pathway[J]. Am J Chin Med, 2013, 41(6): 1251-66.
- [9] 李,晟,江,勤,郭,岩,等. 牡荆素对实验性心肌缺血的保护作用及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(1): 44-7.
- [10] 位,凯,王,飞,张,瑾,等. 天麻素预处理减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤的可能机制[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(6): 756-8.
- [11] 董六一,邵,旭,江,勤,等. 牡荆素对大鼠实验性心肌缺血损伤的保护作用及其机制[J]. 中草药, 2011, 42(7): 1378-83.

A study of dose-effect relationship between vitexin and puerarin injections on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats

Wang Yanan¹, Peng Chengfeng^{1,2}, Zhen Yilan¹, et al

(¹Dept of Pharmacology, Anhui Medical University, Hefei 230032; ²Dept of Cardiology, Lu'an Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Lu'an 237000)

Abstract Objective To investigate the dose-effect relationship of vitexin and puerarin in the rat models with myocardial ischemia/reperfusion injury (MIRI), and explore the more effective treatment drugs in the aspects of MIRI. **Methods** The model of MIRI was carried out by ligation of left anterior descending coronary artery in rats. Five doses of vitexin (0.75, 1.5, 3, 6, 12 mg/kg) and puerarin (3, 6, 12, 24, 48 mg/kg) were administered via tail

vein. The changes of ST-segment at different time and the infarct size of rat heart were determined by electrocardiogram and TTC staining, respectively. Draw the dose-effect curve based on the inhibition rate of myocardial infarction. Then, the median effective dose (ED_{50}) and 95% confidence interval (95% CI) of vitexin and puerarin were calculated. **Results** Compared with MIRI group, vitexin within 0.75 ~ 12 mg/kg dose range and puerarin within 3 ~ 48 mg/kg dose range could inhibit the ST-segment elevation, reduce myocardial infarct size in a dose-dependent manner. ED_{50} of vitexin and puerarin inhibition the rate of myocardial infarction were respectively 5.321 mg/kg and 32.950 mg/kg in the rat model with MIRI, 95% CI were respectively 4.294 ~ 6.593 mg/kg and 24.690 ~ 43.970 mg/kg. **Conclusion** ED_{50} of vitexin inhibition the rate of myocardial infarction was significantly lower than puerarin. It suggests that vitexin is probably more effective in the rat model with MIRI than puerarin.

Key words vitexin; puerarin; myocardial ischemia/reperfusion injury; dose-effect relationship; ED_{50}

(上接第 313 页)

- [13] Michael S L, Mayeux P R, Bucci T J, et al. Acetaminophen induced hepatotoxicity in mice lacking inducible nitric oxide synthase activity[J]. *Nitric Oxide*, 2001, 5(5): 432-41.
- [14] Hinson J A, Roberts D W, James L P. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2010 (196): 369-405.

- [15] Reid A B, Kurten R C, McCullough S S, et al. Mechanisms of acetaminophen-induced hepatotoxicity: role of oxidative stress and mitochondrial permeability transition in freshly isolated mouse hepatocytes[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 312(2): 509-16.
- [16] Xie Y, McGill M R, Dorko K, et al. Mechanisms of acetaminophen-induced cell death in primary human hepatocytes[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 279(3): 266-74.

Lipopolysaccharides pretreatment reduces acetaminophen-induced acute liver injury in mice

Xu Yuanbao^{1,2}, Xu Dexiang¹, Zhang Cheng¹, et al

(¹Dept of Toxicology, Anhui Medical University, Hefei 230032;

²Dept of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To establish an animal model of APAP-induced acute liver injury in mice, and investigate the protective effect of acute liver injury caused by APAP on the low-dose LPS pretreatment. **Methods** ① 20 ICR male mice were randomly divided into APAP group and LPS + APAP group. APAP group was injected APAP (300 mg/kg); LPS + APAP group was injected intraperitoneally LPS (50 μ g/kg), 3 h later giving APAP (300 mg/kg). After administration, the mice survival situation was closely observed, 72 h later, biochemical indicator was measured. ② ICR male mice were randomly divided into APAP 0, 0.5, 6, 12, 24, 72 h groups and LPS + APAP 0, 0.5, 6, 12, 24, 72 h groups. APAP group was intraperitoneally injected with APAP (300 mg/kg); LPS + APAP group was injected with LPS (50 μ g/kg) 3 h before APAP (300 mg/kg). After administration, serum ALT and other indicator were measured at the corresponding time point. **Results** ① The survival rate of APAP group was 50% within 72 h; while LPS + APAP group had no deaths. ② Low-dose LPS pretreatment could reduce serum ALT ($P < 0.05$), reducing liver necrosis ($P < 0.01$). ③ APAP group and LPS + APAP group liver GSH content differences were not statistically significant. **Conclusion** Low-dose LPS pretreatment could significantly reduce the APAP-induced acute liver injury. Low-dose LPS pretreatment could not reduce GSH depletion, it may activate the body's immune response, and inhibit the downstream mechanisms of GSH depletion.

Key words lipopolysaccharides; acetaminophen; acute liver injury; glutathione