

蝙蝠草醇提取物对 *D*-GalN/LPS 所致小鼠急性肝功能衰竭的影响

杨雯琪, 朱华*, 罗静, 许立拔, 韦安达, 谢凤凤
(广西中医药大学壮瑶药重点实验室, 广西南宁 530200)

摘要: **目的** 研究蝙蝠草醇提取物对 *D*-GalN/LPS 所致小鼠急性肝衰竭的作用及相关机制。**方法** 小鼠随机分为正常组、模型组、水飞蓟素组 (50 mg/kg) 和蝙蝠草醇提取物低、中、高剂量组 (188、375、750 mg/kg), 每组 20 只。给药组灌胃给予相应药物, 正常组和模型组小鼠灌胃给予 0.5% 羧甲基纤维素钠, 连续给药 13 d。末次给药后, 除正常组小鼠外, 其余小鼠腹腔注射 *D*-GalN (700 mg/kg) 和 LPS (25 μg/kg) 复制急性肝衰竭模型。记录 6 h 内小鼠存活率、肝系数, 检测血清谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT) 水平, HE 染色观察组织病理学, ELISA 法检测肝组织白介素-1β (IL-1β)、IL-6 和肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 水平, 免疫组化法检测肝组织环氧合酶-2 (COX-2) 和一氧化氮合酶 (iNOS) 蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 蝙蝠草醇提取物各剂量组 6 h 内小鼠存活率, 肝系数, 血清 AST、ALT 水平, 肝组织 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平和 iNOS、COX-2 蛋白表达均降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 肝组织病理损伤减轻。**结论** 蝙蝠草醇提取物能有效拮抗 *D*-GalN/LPS 所致小鼠肝衰竭, 其机制可能与抑制 COX-2、iNOS 表达有关。

关键词: 蝙蝠草; 醇提取物; 急性肝衰竭; *D*-GalN/LPS; COX-2; iNOS

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2023)06-2002-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.06.043

急性肝衰竭 (acute liver failure, ALF) 是一种无既往肝病史的患者在短时间内发生大面积肝细胞坏死的严重的临床综合征, 其特点为发展迅速, 死亡率极高。目前, 除了肝移植尚无有效的治疗方法^[1]。ALF 常伴随全身多器官功能衰竭及全身炎症反应, 全身炎症反应可能是其发展迅速及快速死亡的关键因素^[2]。开发高效、低毒的急性肝衰竭药物成为研究的重点和热点, 中药和从中药中获取的有效成分或有效成分群, 因其有广谱抗炎、多靶点、多器官作用及全身调理等优势, 是筛选急性肝衰竭有效药物的重要来源。

蝙蝠草归肝经, 有祛风活络、活血散瘀之功效, 可治跌打损伤、月经不调、痈肿疮毒等^[3-4]。现代研究表明, 其有抗疟、增强免疫力、抗糖尿病、抗氧化和抗癌等作用^[5-8]。伍小燕等^[9]研究发现, 蝙蝠草乙醇部位对肝癌荷瘤 S180 小鼠和 H22 小鼠有治疗作用, 能提高抑瘤率和生命延长率。前期预实验发现, 蝙蝠草乙醇提取物对 *D*-GalN 联合 LPS 所致肝衰竭有抑制作用, 但其机制目前尚未见报道。*D*-GalN 联合 LPS 致急性肝衰竭模型与人类急性肝衰竭的病理特点相似^[10-11]。因此, 本实验研究蝙蝠草醇提取物拮抗 *D*-GalN 联合 LPS 所致小鼠急性肝衰竭作用, 为蝙蝠草抗肝衰竭的临床应用提供实验和理论依据。

1 材料

1.1 试剂与药物 蝙蝠草采自广西壮族自治区柳州市鹿寨县拉钩乡, 经广西中医药大学滕建北教授鉴定为豆科蝙蝠草属植物蝙蝠草 *Christia vespertilionis* (L. f.) Bahn. f. 的干燥全草。蝙蝠草常用量 20~25 g^[12], 人每日最大用量为 25 g, 换算小鼠等效剂量为 3.8 g/kg。羧甲基纤维素钠 (CMC-Na, 国药集团化学试剂有限公司, 批号 20151215); 95% 食用酒精 (成都市科隆化学品有限公司, 批号 2018120701); 氯化钠注射液 (回音必集团江西东亚制药有限公司, 批号 2020071911); *D*-氨基半乳糖 (*D*-GalN) (上海阿拉丁生化科技股份有限公司, 批号 L1905043, 纯度 ≥ 99%); 脂多糖 (LPS, 纯度 ≥ 99%), 白细胞介素-1β (IL-1β)、IL-6、肿瘤坏死因子-α (TNF-α) ELISA 试剂盒 (北京索莱宝科技有限公司, 批号 426Y038、20201222、20200617、20200617); 谷氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、BCA 试剂盒 (南京建成生物工程研究所有限公司, 批号 20201021、20201021、20201205); iNOS、COX-2 抗体 (沈阳万类生物科技有限公司, 批号 WL0992a、WL0232a)。

1.2 仪器 RS-232 型电子天平 [丹纳赫西特传感工业控制 (天津) 有限公司]; 5810R 型高速冷冻离心机 (德国

收稿日期: 2022-07-27

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82060695); 广西壮族自治区民族药资源与应用工程研究中心 (桂发改高技函 [2020260] 号); 广西科技基地和人才专项 (桂科 AD21238031); 广西重点研发计划项目 (桂科 AB21196016); 广西一流学科中药学 (民族药) (桂教科研 [2018] 12 号); 壮瑶药协同创新中心 (桂教科研 [2013] 20 号); 广西壮瑶药重点实验室 (桂科基字 [2014] 32 号); 广西中医药重点学科壮药 (GZXK-Z-20-64)

作者简介: 杨雯琪 (1996—), 女, 硕士, 从事中药及民族药的开发与鉴定工作。E-mail: 476929336@qq.com

* **通信作者:** 朱华 (1957—), 男, 教授, 博士生导师, 从事中药及民族药的鉴定与开发工作。E-mail: gxzhuhua@163.com

Eppendorf公司); Epoch2型微孔板分光光度计酶标仪(美国BioTek公司); ECLIPSE Ni-U型高级荧光生物正置显微镜(日本Nikon公司); 7180型全自动生化分析仪(日本HITACHI公司); TENLIN-C型匀浆仪(江苏天翎仪器有限公司); MDF-U74V型超低温冰箱(日本Panasonic公司)。

1.3 实验动物 昆明种(KM)小鼠, SPF级, 雄性, 体重18~22 g, 由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供, 实验动物生产许可证号SCXK(湘)2019-0004, 质量合格证号4307272011007416, 实验动物伦理审查批号DW20210405-037。饲养于广西中医药大学实验动物中心SPF级屏障环境, 饲喂小鼠维持饲料, 自由饮水摄食。适应性饲喂3 d后用于实验。

2 方法

2.1 药液配制 取蝙蝠草, 粉碎, 过2号筛, 加8倍量75%食用酒精回流提取, 提取2次, 每次1 h, 过滤, 合并滤液, 减压浓缩至流浸膏, 70℃水浴挥干溶剂得干膏(得膏率为9.88%, 1 g干膏相当于原药材10.12 g)。经化学成分预试验表明, 蝙蝠草醇提物的蛋白质、糖、鞣质、有机酸、黄酮类、香豆素、甾醇、生物碱和油脂等化学检视结果呈阳性。干膏粉碎, 密封放入干燥器, 置于阴凉处保存。药物现用现配, 称取蝙蝠草醇提物粉末750 mg, 加0.5% CMC-Na至20 mL, 充分匀浆, 即得高剂量药液(37.5 mg/mL), 同法按比例匀浆获得低、中剂量药液(9.4、18.8 mg/mL)。

2.2 动物分组、给药及造模 120只小鼠随机分为正常组、模型组、水飞蓟素组(50 mg/kg)^[13]和蝙蝠草醇提物低、中、高剂量组(188、375、750 mg/kg), 每组20只。正常组和模型组小鼠灌胃0.5% CMC-Na, 其他给药组小鼠灌胃相应剂量药液, 给药容量20 mL/kg, 每天1次, 连续给药13 d。末次给药前禁食不禁水14~16 h, 末次给药后约1 h, 正常组小鼠腹腔注射生理盐水, 其他组小鼠腹腔注射D-GalN(700 mg/kg)+LPS(25 μg/kg)混合液, 注射容量均为10 mL/kg。造模后, 每1 h记录小鼠死亡数目, 并计算小鼠存活率。6 h内小鼠存活率=各组6 h内小鼠存活数目/各组小鼠总数目。

2.3 血样采集及组织取材 造模后6 h, 小鼠摘眼球取血,

血液3 000 r/min离心10 min, 取上层血清, 超低温冰箱保存备用。采血完成后迅速分离肝脏, 取同部位肝组织, 置于10%福尔马林溶液中固定, 用于HE染色和免疫组织化学检测。

2.4 血清AST和ALT水平检测 使用全自动生化分析仪检测血清ALT和AST水平。

2.5 肝组织IL-1β、IL-6和TNF-α水平检测 取各组小鼠同部位肝组织, 称重, 加入9倍量冰0.9%氯化钠溶液, 匀浆, 3 000 r/min离心10 min, 收集上清液, 使用ELISA法检测肝组织IL-1β、IL-6和TNF-α水平, 具体操作步骤按试剂盒说明书进行。

2.6 免疫组化法检测肝组织COX-2和iNOS蛋白表达 取于10%福尔马林溶液中固定的肝组织, 按常规免疫组化步骤进行操作, DAB显色, 苏木素复染细胞核后, 经Image pro plus 6图像处理系统观察肝组织COX-2和iNOS蛋白表达位置, 并分析平均光密度值^[14]。采用免疫组织化学评分(immu-histochemical score, IHS)法^[15]进行评分。染色强弱评分标准(a)为0分, 阴性, 即肝细胞图像呈浅蓝色; 1分, 弱阳性, 即肝细胞图像呈淡黄色颗粒; 2分, 阳性, 即肝细胞图像呈棕黄色颗粒; 3分, 强阳性, 即肝细胞图像呈深棕黄颗粒/棕色颗粒量多。面积百分比评分标准(b)为0分, 阳性细胞数面积占比<10%; 1分, 阳性细胞数面积占比11%~25%; 2分, 阳性细胞数面积占比25%~50%; 3分, 阳性细胞数面积占比>50%。IHS评分值为a×b。

2.7 统计学分析 通过SPSS 17.0软件进行处理, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 满足正态分布和方差齐性, 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; 不符合正态分布和/或方差齐性, 组间比较采用Kruskal-Wallis H检验, 组间两两比较采用Mann-Whitney U检验; 存活率比较采用卡方检验。*P*<0.05为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 蝙蝠草醇提物对小鼠存活率的影响 与正常组比较, 各组小鼠存活率均降低(*P*<0.01); 与模型组比较, 水飞蓟素组和蝙蝠草醇提物各剂量组小鼠存活率均升高(*P*<0.01), 见表1。

表1 蝙蝠草醇提物对小鼠存活率的影响 ($\bar{x} \pm s, n=20$)

组别	存活数/只					存活率/%	死亡率/%
	给药前	1~3 h	4 h	5 h	6 h		
正常组	20	20	20	20	20	100.0	0
模型组	20	20	19	16	6	30.0**	70**
水飞蓟素组	20	20	20	19	13	65.0##	35##
蝙蝠草醇提物低剂量组	20	20	20	18	10	50.0##	50##
蝙蝠草醇提物中剂量组	20	20	20	19	10	50.0##	50##
蝙蝠草醇提物高剂量组	20	20	20	18	13	65.0##	35##

注: 与正常组比较, ***P*<0.01; 与模型组比较, ##*P*<0.01。

3.2 蝙蝠草醇提物对小鼠血清AST和ALT水平的影响 与正常组比较, 模型组小鼠血清ALT和AST水平均升高(*P*<0.01); 与模型组比较, 水飞蓟素组和蝙蝠草醇提物

中、高剂量组小鼠血清ALT和AST水平均降低(*P*<0.01), 蝙蝠草醇提物低剂量组小鼠血清AST水平降低(*P*<0.01), ALT水平无明显变化(*P*>0.05), 见表2。

表2 蝙蝠草醇提取物对小鼠血清AST和ALT水平的影响 (U/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	动物数/只	AST	ALT
正常组	20	57.41±6.57	48.44±4.83
模型组	6	238.15±14.15**	243.99±19.32**
水飞蓟素组	13	141.40±41.13##	179.77±45.36##
蝙蝠草醇提取物低剂量组	10	177.36±48.48##	220.77±27.42
蝙蝠草醇提取物中剂量组	10	141.47±51.39##	176.86±31.42##
蝙蝠草醇提取物高剂量组	13	146.37±33.61##	170.74±36.10##

注:与正常组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,## $P<0.01$ 。

3.3 蝙蝠草醇提取物对小鼠肝组织IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平的影响 与正常组比较,模型组小鼠肝组织IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平均升高($P<0.01$);与模型组比较,水飞蓟

素组和蝙蝠草醇提取物各剂量组小鼠肝组织IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平均降低($P<0.05$, $P<0.01$),见表3。

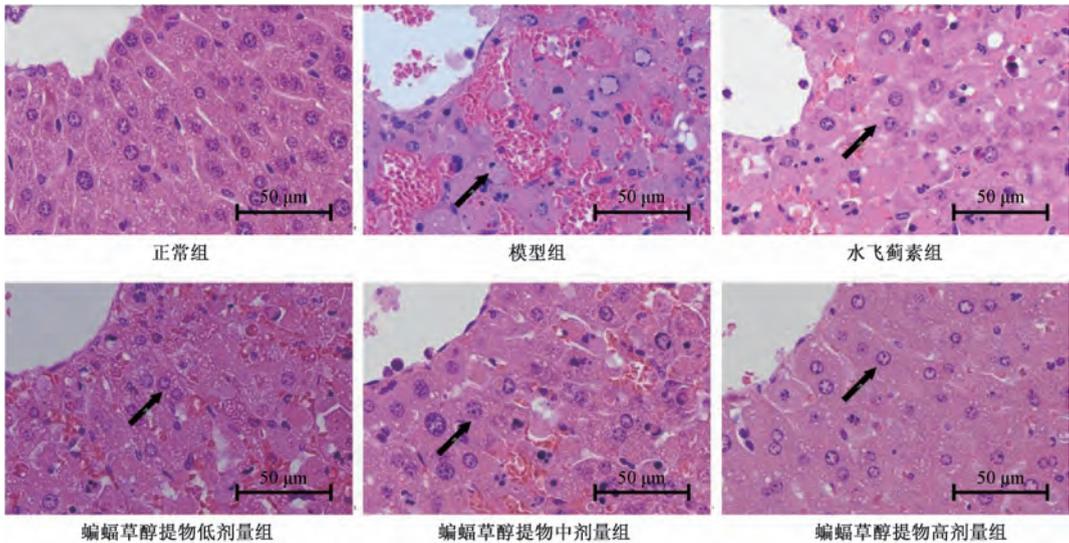
表3 蝙蝠草醇提取物对小鼠肝组织IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平的影响 (pg/mg prot, $\bar{x}\pm s$)

组别	动物数/只	IL-1 β	IL-6	TNF- α
正常组	20	76.03±11.95	32.76±6.64	139.94±70.40
模型组	6	228.63±48.37**	173.25±27.43**	565.16±85.49**
水飞蓟素组	13	163.33±17.67##	125.75±22.15##	220.47±82.87##
蝙蝠草醇提取物低剂量组	10	174.28±31.18#	135.43±23.45#	254.88±110.66##
蝙蝠草醇提取物中剂量组	10	159.82±51.25#	129.60±33.81#	216.42±73.22##
蝙蝠草醇提取物高剂量组	13	154.07±47.73#	125.59±23.79##	214.48±41.26##

注:与正常组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$ 。

3.4 蝙蝠草醇提取物对小鼠肝组织病理学改变的影响 正常组小鼠肝细胞排列规则有序,轮廓清晰,呈放射状,未观察到有坏死的肝细胞,核大居中而圆,肝小叶清晰可辨;模型组小鼠大量肝细胞呈现明显肿胀和片状坏死,肝小叶

轮廓界限不明确,细胞核固缩、挤压或消失;与模型组比较,水飞蓟素组和蝙蝠草醇提取物各剂量组小鼠肝组织病理损伤明显减轻,坏死面积明显缩小,肝细胞排列较规则,轮廓边界清晰,肿胀消除明显,见图1。



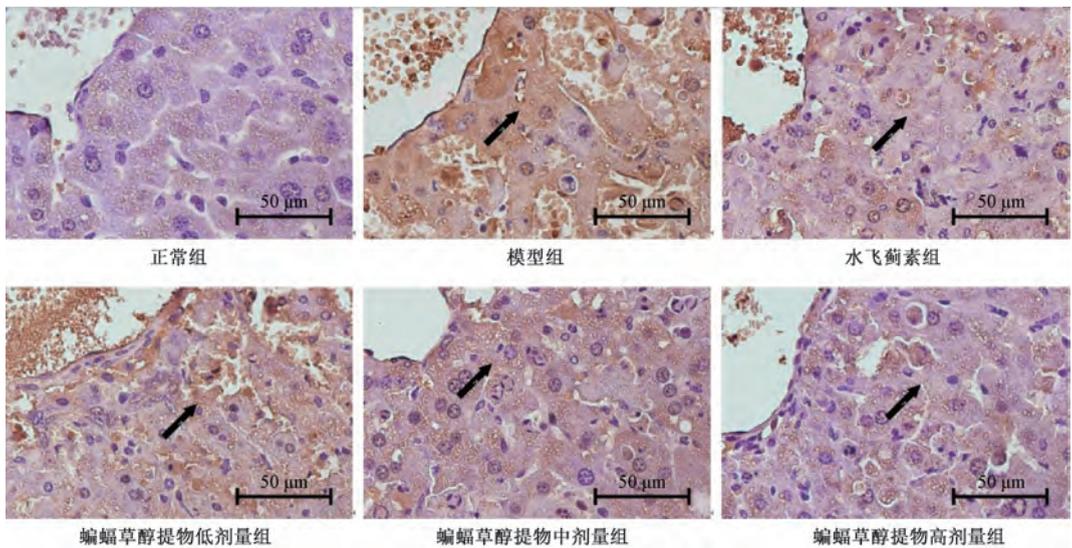
注:黑色箭头指示细胞核形态改变,其中模型组表现为核固缩。

图1 蝙蝠草醇提取物对小鼠肝组织病理学改变的影响 (HE, $\times 400$)

3.5 蝙蝠草醇提取物对小鼠肝组织COX-2和iNOS蛋白表达的影响 正常组小鼠肝细胞仅可见少量凋亡细胞,视野颜色较浅;模型组小鼠肝细胞可见大面积呈黄色或棕黄色阳性染色的凋亡细胞,表示COX-2和iNOS表达升高;与模型组比较,水飞蓟素组和蝙蝠草醇提取物各剂量组小鼠肝细胞阳性染黄色或棕黄色的凋亡细胞面积均缩小,颜色变浅,表示COX-2和iNOS表达降低,见图2~3。

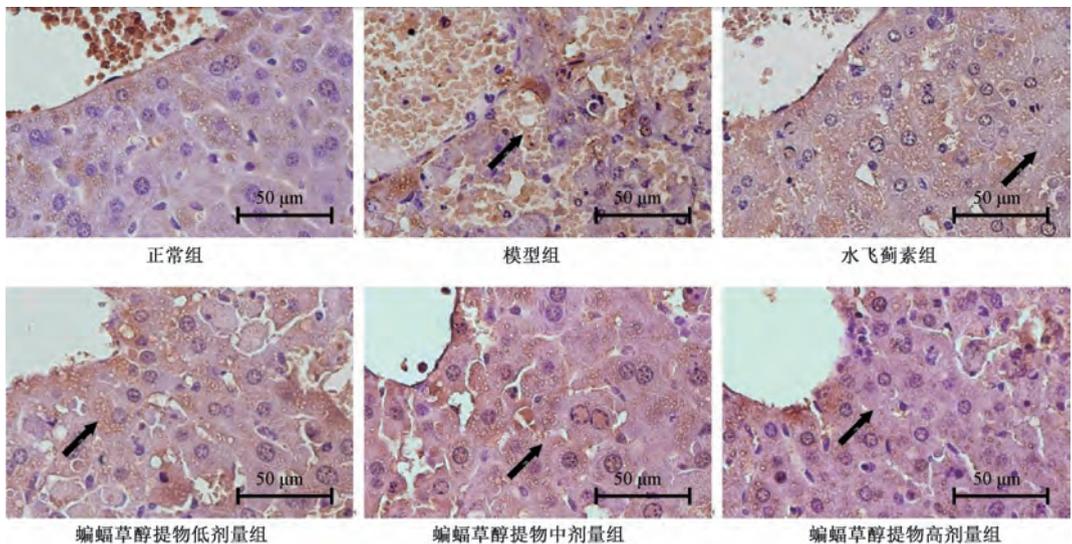
光密度值和IHS评分均升高($P<0.01$);与模型组比较,水飞蓟素组和蝙蝠草醇提取物中、高剂量组小鼠肝组织COX-2、iNOS平均光密度值和IHS评分均降低($P<0.05$, $P<0.01$);蝙蝠草醇提取物低剂量组小鼠肝组织COX-2和iNOS平均光密度值,iNOS平均光密度值均降低($P<0.05$, $P<0.01$),iNOS表达IHS评分无明显变化($P>0.05$),见表4。

与正常组比较,模型组小鼠肝组织COX-2、iNOS平均



注：黑色箭头表示 COX-2 蛋白阳性染色。

图2 蝙蝠草醇提取物对小鼠肝组织 COX-2 表达的影响（免疫组化染色，×400）



注：黑色箭头表示 iNOS 蛋白阳性染色。

图3 蝙蝠草醇提取物对小鼠肝组织 iNOS 表达的影响（免疫组化染色，×400）

表4 蝙蝠草醇提取物对小鼠肝组织 COX-2 和 iNOS 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	COX-2		iNOS	
	平均光密度值	IHS 评分/分	平均光密度值	IHS 评分/分
正常组	10.19±2.47	0.55±0.51	9.78±1.83	0.50±0.51
模型组	24.62±5.49**	4.17±2.04**	24.91±4.33**	3.83±1.83**
水飞蓟素组	12.97±0.72 [#]	1.46±0.52 ^{##}	10.65±0.88 ^{##}	1.54±1.05 ^{##}
蝙蝠草醇提取物低剂量组	15.55±2.36 ^{##}	2.00±0.82 [#]	13.33±2.11 ^{##}	2.50±0.53
蝙蝠草醇提取物中剂量组	14.60±1.39 ^{##}	1.70±0.48 ^{##}	12.89±1.16 ^{##}	1.90±0.74 [#]
蝙蝠草醇提取物高剂量组	13.78±2.18 ^{##}	1.23±0.60 ^{##}	12.99±2.06 ^{##}	1.69±0.63 ^{##}

注：与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，[#] $P<0.05$ ，^{##} $P<0.01$ 。

4 讨论

肝衰竭属于壮医“蛊症”范畴，蛊毒内蕴肝脏，不能消除或排泄，肝脏受损，功能失常。肝衰竭属于急症，主要致病载体为热毒和湿毒伤肝，瘀热在里，热毒炽盛，热毒伤阴耗气，气阴耗损过度则气阴两虚，虚则滞，气滞则

血瘀，血不利则水阻，水阻则血不行，肝脏功能失调，故在壮医理论的指导下，治“蛊”当以祛毒为先，应活血化瘀、清热毒、消湿毒为要^[16]。蝙蝠草性味微苦、寒，寒能清热，苦寒能燥湿，其壮药功效为调气道、清热毒和消肿毒，民间常用于治疗跌打损伤、痈疮肿毒等^[17]。利用蝙蝠

草治疗肝衰竭符合壮医治“蛊”当以祛毒为先的治疗原则，清热除湿、活血化瘀可治标，祛毒护肝可治本，达到清热解暑、除湿消肿的治疗效果。

肝衰竭是一种多因素引发的严重肝功能紊乱的疾病，临床症状可见凝血功能紊乱、肝性脑病、腹水等。*D*-GalN联合LPS可导致肝细胞坏死和凋亡，造成严重的肝损伤，该模型与临床上的肝功能衰竭相似。*D*-GalN联合LPS可导致肝脏M2型库普弗细胞功能障碍，导致肝损伤指标AST和ALT水平的升高，释放大量炎症因子，如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等^[18-19]。本研究发现，模型组小鼠在腹腔注射*D*-GalN联合LPS 6 h后存活率降低，血清AST、ALT水平和肝组织IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高，肝组织病理检查可见大量肝细胞肿胀和坏死，细胞核形态发生改变，染色质浓缩或核固缩，肝细胞COX-2和iNOS表达升高，阳性表达的面积和程度增强，死亡率达70%，说明*D*-GalN联合LPS诱导的小鼠肝衰竭模型复制成功。

本研究还显示，蝙蝠草醇提取物能提高小鼠存活率，降低血清AST、ALT水平和肝组织IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平，明显改善肝衰竭所致肝组织病理性损伤，下调肝组织COX-2和iNOS蛋白表达，故认为蝙蝠草醇提取物对*D*-GalN联合LPS所致小鼠肝衰竭有明显的拮抗作用，其机制可能与抑制肝组织iNOS和COX-2表达有关。但蝙蝠草醇提取物中发挥药效活性的具体有效成分或有效成分群尚未明确，需进一步深入研究。

参考文献:

[1] Wang H J, Chen L Y, Zhang X Y, *et al.* Kaempferol protects mice from *D*-GalN/LPS-induced acute liver failure by regulating the ER stress-Grp78-CHOP signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 2019(111): 468-475.

[2] Qiu H, Mao D W, Tang N, *et al.* The underlying mechanisms of Jie-Du-Hua-Yu granule for protecting rat liver failure [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2019, 13: 589-600.

[3] 冉先德. 中华药海 [M]. 哈尔滨: 哈尔滨出版社, 1993: 414.

[4] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 4 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 417.

[5] Murugesu S, Perumal V, Balan T, *et al.* The investigation of antioxidant and antidiabetic activities of *Christia vespertilionis* leaves extracts [J]. *S Afr J Bot*, 2020, 133: 227-235.

[6] Upadhyay H C, Sisodia H S, Cheema H S, *et al.* Novel antiplasmodial agents from *Christia vespertilionis* [J]. *Nat Prod Commun*, 2013, 8(11): 1591-1594.

[7] Hofer D, Schwach G, Tabrizi-Wizsy N G, *et al.* *Christia vespertilionis* plant extracts as novel antiproliferative agent against human neuroendocrine tumor cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(6): 2219-2226.

[8] 范海涛, 辛秀兰, 兰 蓉, 等. 蝙蝠草多糖的提取和分离及其活性测定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2016, 33(2): 110-113.

[9] 伍小燕, 唐爱存, 卢秋玉. 蝴蝶草提取物体内抗肿瘤作用的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 202-204.

[10] 吴小红, 郭 彦, 刘晨风, 等. LPS/*D*-GalN 诱导小鼠急性肝损伤模型的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(3): 15-19; 3.

[11] Tian Y, Li Z, Shen B, *et al.* Protective effects of morin on lipopolysaccharide/*d*-galactosamine-induced acute liver injury by inhibiting TLR4/NF- κ B and activating Nrf2/HO-1 signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 45: 148-155.

[12] 戴好富, 梅文莉. 黎族药志 (第一册) [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2008: 67-68.

[13] 谭实美, 梁春宏, 韦 玲, 等. 委陵菜酸对小鼠急性肝损伤保护作用 [J]. 中国公共卫生, 2016, 32(8): 1054-1058.

[14] 湛园园, 田丽萍, 王金辉, 等. 籽瓜皮提取物对肝纤维化小鼠肝组织细胞因子表达的影响 [J]. 石河子大学学报 (自然科学版), 2016, 34(6): 739-745.

[15] Soslow R A, Dannenberg A J, Rush D, *et al.* COX-2 is expressed in human pulmonary, colonic, and mammary tumors [J]. *Cancer*, 2000, 89(12): 2637-2645.

[16] 张 颖, 梁艺研, 韦宁华, 等. 壮医治疗肝炎的调查研究 [J]. 中国民族民间医药, 2014, 23(2): 6-7; 9.

[17] 滕红丽, 梅之南. 中国壮药资源名录 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2014: 118.

[18] 潘丽莎, 华美云, 徐思雅, 等. 维生素 D 对急性肝衰竭小鼠肝脏的保护作用 [J]. 中华肝病杂志, 2021, 29(6): 545-550.

[19] Lee S W, Park H J, Jeon J, *et al.* Chromatin regulator SRG3 overexpression protects against LPS/*D*-GalN-induced sepsis by increasing IL10-producing macrophages and decreasing IFN γ -producing NK cells in the liver [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 3043.