

Chrysophanol Improves Acute Brain Injury Induced by Sepsis in Rats

Li DOU¹ #, Shunjuan-XU¹ #, Xiaohu-CHEN² *, Qinglin-RUI¹,
Tao GUO¹, Jian CHEN¹, Erxiang-OU¹ & Zhaoqing-XI¹

¹ Emergency Department, ² Department of Cardiovascular,
Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine,
Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029, China

SUMMARY. The objective was to investigate the protective effect of chrysophanol (CP) on acute brain injury in septic mice and its mechanism. Male SD rats were randomly divided into three groups of normal control group (Normal), Model group and CP group. The rats in CP group were pretreated with 30 mg/kg CP 30 min before the establishment of sepsis model. Rats in the other two groups were given the same volume of solvent. Then the sepsis model was established by cecal ligation and puncture in Model group and CP group. Subsequently, 6 and 12 h after the establishment of the model, half of the rats in each group were killed at random, followed by the collection of brain tissue and plasma samples. HE and TUNEL staining were used to observe the pathological changes and apoptosis of brain tissues. The expression levels of IL-6, TNF- α , NSE and S100 β in plasma and brain tissues were detected by ELISA. Meanwhile, the expressions of IL-6, TNF- α , AchE and CHAT were detected by immunohistochemistry (IHC). Compared with the Normal group, the pathological damage of brain tissue and cell apoptosis increased with time in Model group. The brain injury and apoptosis in CP group were significantly improved in a time-dependent manner. Compared with the Normal group, the concentrations of IL-6 and TNF- α increased significantly in plasma and brain tissues in Model group at 6 and 12 h ($P < 0.01$ or $P < 0.001$, respectively). After treatment with CP, the concentrations of IL-6 and TNF- α in CP group were significantly improved compared with those in Model group at 6 and 12 h ($P < 0.05$ or $P < 0.01$, respectively). Furthermore, the concentration of NSE and S100 β in plasma and brain tissues in Model group decreased obviously at 6 and 12 h than those in the Normal group ($P < 0.01$ or $P < 0.001$, respectively). While after the administration of CP, the concentration of NSE and S100 β in CP group at 6 and 12h were remarkably improved when compared to those in Model group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$, respectively). The protein levels of IL-6 and TNF- α in Model group at 6 and 12 h were significantly higher than those in Normal group by IHC ($P < 0.01$ or $P < 0.001$, respectively). After treatment with CP, the protein levels of IL-6 and TNF- α in CP group were evidently improved compared with those in Model group at 6 and 12 h ($P < 0.05$ or $P < 0.01$, respectively). In addition, the protein levels of ACHE and CHAT in Model group increased significantly at 6 and 12 h compared with the Normal group ($P < 0.01$ or $P < 0.001$, respectively). With CP intervention, the protein levels of ACHE and CHAT were inhibited notably in CP group at 6 and 12 h compared with those in Model group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$, respectively). In conclusion, CP has protective effect on brain injury caused by sepsis, and its mechanism may be related to the activation of cholinergic anti-inflammatory pathway and inhibition of inflammatory response.

RESUMEN. El objetivo fue investigar el efecto protector del crisofanol (PC) sobre la lesión cerebral aguda en ratones sépticos y su mecanismo. Ratas SD macho se dividieron al azar en tres grupos: grupo de control normal (Normal), grupo de modelo y grupo de CP. Las ratas en el grupo de CP se trataron previamente con 30 mg/kg de PC 30 min antes del establecimiento del modelo de sepsis. A las ratas de los otros dos grupos se les dio el mismo volumen de disolvente. Luego, el modelo de sepsis se estableció mediante ligadura y punción cecal en el grupo Modelo y el grupo CP. Posteriormente, 6 y 12 h después del establecimiento del modelo, la mitad de las ratas de cada grupo se sacrificaron al azar, seguido de la recolección de tejido cerebral y muestras de plasma. Se utilizaron tinciones de HE y TUNEL para observar los cambios patológicos y la apoptosis de los tejidos cerebrales. Los niveles de expresión de IL-6, TNF- α , NSE y S100 β en plasma y tejidos cerebrales se detectaron mediante ELISA. Mientras tanto, las expresiones de IL-6, TNF- α , AchE y CHAT fueron detectadas por inmunohistoquímica (IHC). En comparación con el grupo Normal, el daño patológico del tejido cerebral y la apoptosis celular aumen-

KEY WORDS: AchE, brain injury, chrysophanol, inflammation, sepsis.

These authors contributed equally to this article.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: chenxiaohu190217@163.com

tó con el tiempo en el grupo Modelo. La lesión cerebral y la apoptosis en el grupo de PC mejoraron significativamente de una manera dependiente del tiempo. En comparación con el grupo Normal, las concentraciones de IL-6 y TNF- α aumentaron significativamente en los tejidos plasmáticos y cerebrales en el grupo Modelo a las 6 y 12 h ($P < 0.01$ o $P < 0.001$, respectivamente). Después del tratamiento con CP, las concentraciones de IL-6 y TNF- α en el grupo CP mejoraron significativamente en comparación con las del grupo Modelo a las 6 y 12 h ($P < 0.05$ o $P < 0.01$, respectivamente). Además, la concentración de NSE y S100 β en plasma y tejidos cerebrales en el grupo Modelo disminuyó obviamente a las 6 y 12 h en comparación con las del grupo Normal ($P < 0.01$ o $P < 0.001$, respectivamente). Después de la administración de CP, la concentración de NSE y S100 β en el grupo de CP a las 6 y a las 12 h mejoró notablemente en comparación con las del grupo Modelo ($P < 0.05$ o $P < 0.01$, respectivamente). Los niveles de proteína de IL-6 y TNF- α en el grupo del Modelo a las 6 y 12 h fueron significativamente más altos que los del grupo Normal por IHC ($P < 0.01$ o $P < 0.001$, respectivamente). Después del tratamiento con CP, los niveles de proteína de IL-6 y TNF- α en el grupo de CP se mejoraron evidentemente en comparación con los del grupo Modelo a las 6 y 12 h ($P < 0.05$ o $P < 0.01$, respectivamente). Además, los niveles de proteína de ACHE y CHAT en el grupo del Modelo aumentaron significativamente a las 6 y 12 h en comparación con el grupo Normal ($P < 0.01$ o $P < 0.001$, respectivamente). Con la intervención de CP, los niveles de proteína de ACHE y CHAT se inhibieron notablemente en el grupo de CP a las 6 y 12 h en comparación con los del grupo del Modelo ($P < 0.05$ o $P < 0.01$, respectivamente). En conclusión, la PC tiene un efecto protector sobre la lesión cerebral causada por la sepsis, y su mecanismo puede estar relacionado con la activación de la vía antiinflamatoria colinérgica y la inhibición de la respuesta inflamatoria.
