

Val-Val-Tyr-Pro, an Effective Constituent of Globin Digest Protective Against Acetaminophen and Carbon Tetrachloride-Induced Acute Liver Failure in Mice

Chaojun ZHENG ¹, Rikang WANG ², Airen XU ¹, Yongbing SUN ², Yi JIN ², & Weicheng MA ¹ *

¹ Department of Pharmacy, Urology and Nephrology, Hospital of Ningbo University Medical College, Zhejiang Ningbo 315100, P.R. China

² National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, P.R. China

SUMMARY. The incidence of acute liver failure is increasing throughout the world at an alarming rate. Emerging evidence suggests that globin digest (GD) and its active ingredients have been able to protect against liver injury in different models. Val-Val-Tyr-Pro (VVYP) is one of the most effective constituents of GD that can inhibit the elevation of serum triglyceride levels in animals and humans. The present study has aimed to investigate the effects of VVYP on acetaminophen (APAP) and carbon tetrachloride (CCl₄)-induced liver injury and its related mechanisms in mice. We found that VVYP could significantly reduce the serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in the 2 tested models, and VVYP suppressed increased levels of AST was superior to bicyclol. VVYP reduced histopathological grade value and increased levels of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) for CCl₄-induced liver injury in mice. Moreover, VVYP inhibited mitochondrial swelling and breakdown of mitochondrial membrane potential induced by CCl₄. VVYP also increased the level of hepatic mitochondria AST in mice induced with APAP. These observations indicated that VVYP may be a promising drug candidate for the treatment of acute hepatic failure. In addition, VVYP appeared to be useful for protecting the mitochondrial membrane of the liver and lowering elevated AST levels *in vivo*.

RESUMEN. La incidencia de insuficiencia hepática aguda está aumentando en todo el mundo a un ritmo alarmante. La evidencia emergente sugiere que la digestión con globina (GD) y sus ingredientes activos han podido proteger contra la lesión hepática en diferentes modelos. Val-Val-Tyr-Pro (VVYP) es uno de los constituyentes más efectivos de GD que puede inhibir la elevación de los niveles séricos de triglicéridos en animales y humanos. El presente estudio ha tenido como objetivo investigar los efectos de VVYP sobre la lesión hepática inducida por paracetamol (APAP) y tetracloruro de carbono (CCl₄) y sus mecanismos relacionados en ratones. Encontramos que VVYP podría reducir significativamente la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) en suero en los 2 modelos probados y que VVYP suprimió los niveles elevados de AST que era superior al bicyclol. VVYP redujo el valor de grado histopatológico y aumentó los niveles de superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GSH-Px) para la lesión hepática inducida por CCl₄ en ratones. Además, VVYP inhibió la hinchazón mitocondrial y la degradación del potencial de membrana mitocondrial inducida por CCl₄. VVYP también aumentó el nivel de mitocondria hepática AST en ratones inducidos con APAP. Estas observaciones indicaron que el VVYP puede ser un fármaco prometedor candidato para el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda. Además, el VVYP parecía ser útil para proteger la membrana mitocondrial del hígado y disminuir los niveles elevados de AST *in vivo*.

KEY WORDS: acetaminophen, acute hepatic failure, carbon tetrachloride, Val-Val-Tyr-Pro.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: zcjwyz1993@163.com