

尿囊素的药理作用机制研究进展

尹倩薇¹, 涂沛楠², 谢保城^{3*}

1. 广东医科大学, 广东 湛江 524023

2. 南方医科大学, 广东 广州 510515

3. 南方医科大学附属东莞医院 药学部, 广东 东莞 523000

摘要: 尿囊素是一种天然的、安全的、无毒的咪唑类杂环化合物, 具有多种药理作用。随着尿囊素药理特性的不断深入研究, 发现其涉及到多种分子机制, 如激活咪唑啉受体、提高能量代谢、抗氧化应激、抗炎等。归纳总结了尿囊素的药理作用机制, 以期为尿囊素的后续研究和开发利用提供参考。

关键词: 尿囊素; 咪唑啉受体; 能量代谢; 抗氧化应激; 抗炎

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)12-2897-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.12.041

Research progress on mechanism of allantoin

YIN Qian-wei¹, TU Pei-nan², XIE Bao-cheng³

1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China

2. Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

3. Department of Pharmacy, Affiliated Dongguan Hospital, Southern Medical University, Dongguan 523000, China

Abstract: Allantoin is a natural, safe, non-toxic imidazole heterocyclic compound, which has a variety of pharmacological effects. With the further study of the pharmacological properties of allantoin, it involves a variety of molecular mechanisms, such as activation of imidazoline receptors, improvement of energy metabolism, antioxidant stress, anti-inflammatory, etc. Therefore, this paper summarized the mechanism of allantoin, so as to provide a reference for the follow-up research and development of allantoin.

Key words: allantoin; imidazoline receptor; energy metabolism; antioxidant stress; anti-inflammatory

尿囊素又称 5-尿基乙内酰胺, 化学结构式为 $C_4H_6N_4O_3$, 是一种天然、安全, 无毒的咪唑类杂环化合物^[1]。尿囊素具有多种药理作用, 可促进伤口愈合、治疗皮肤溃疡、治疗胃炎和胃溃疡、降血糖、调血脂、降血压、抗肿瘤、增强记忆力等。早在 1838 年, 尿囊素第一次被人们认识到可以由尿酸盐氧化而来^[2]。尿囊素存在于不同的生物体内, 是多种动物的内源性代谢产物, 也同样被发现存在于草本植物当中, 如山药^[3-4]。随着尿囊素药理特性的不断深入研究, 发现其涉及到多种分子机制, 如激活咪唑啉受体、提高能量代谢、抗氧化应激、抗炎等, 表明尿囊素在多种领域都有着潜在的应用价值。因此本文归纳了尿囊素的作用机制, 以期为尿囊素的后

续研究和开发利用提供参考。

1 激活咪唑啉受体

咪唑啉受体是可乐定和其他咪唑啉作用的主要受体^[5]。目前已知的咪唑啉受体有 3 种亚型, 分别是 I_1 、 I_2 和 I_3 受体, 其中 I_2 受体又分为 I_{2A} 、 I_{2B} 两个亚型。 I_1 受体的激活被认为可调节血压, 对低血压有抑制作用^[6]。 I_2 受体主要的亚细胞定位于线粒体膜上, 具有神经保护和抵御疼痛等作用^[7]。有研究表明 I_2 受体的激活可以降低链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的血糖, 而这种效应很可能与 I_{2A} 受体密切相关^[8]。Lui 等^[9]研究发现, I_{2b} 受体的激活还可以介导骨骼肌细胞系 C_2C_{12} 细胞的腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 磷酸化, 增加葡萄糖转运体 4 (GLUT-4)

收稿日期: 2022-09-22

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (82000842); 广东省基础与应用基础研究基金资助项目 (2021A1515010151)

作者简介: 尹倩薇 (1997—), 女, 硕士, 研究方向为肾脏内科。E-mail: 331373335@qq.com

*通信作者: 谢保城 (1992—), 男, 硕士, 研究方向为骨药理学。E-mail: 1417649203@qq.com

的表达,从而增加肌肉细胞对葡萄糖的摄取,增加肌细胞的能量代谢。 I_3 受体可以调节胰岛 β 细胞分泌胰岛素^[10]。

尿囊素具有类似于胍类衍生物的化学特性,而胍类衍生物具有激活咪唑啉受体的能力。因此尿囊素也被认为是一种咪唑啉受体的激动剂^[11]。已有研究表明尿囊素可以激活咪唑啉受体的 3 种亚型,并在其中发挥着不同的药理作用。尿囊素可以通过激活 HepG2 细胞的 I_1 受体,增加法尼酯 X 受体的表达,减少白色脂肪组织的积累和能量摄入,从而减轻高脂血症,最终改善肝脏脂肪变性^[12-13]。尿囊素也可通过激活 I_1 受体来降低平均动脉压、心率和心脏收缩力,而用依法克生拮抗 I_1 受体后,尿囊素介导的这种作用减弱,并且在自发性高血压大鼠体内注射尿囊素可观测到其外周血流量增加,外周血阻力降低^[14]。尿囊素治疗糖尿病大鼠的研究中发现,尿囊素可以提高胰岛素敏感性,增强 β -内啡肽的释放,进而降低血糖。提前往大鼠体内注射 I_2 受体配体 BU224,尿囊素的这些作用被减弱,说明该过程可能与 I_{2A} 的激活相关^[8,15]。同时尿囊素还可以通过激活 I_2 受体促进骨骼肌细胞的 AMPK 磷酸化,提高葡萄糖的摄取,该过程可能主要与 I_{2B} 受体相关^[16]。尿囊素也可以通过激活 I_3 受体,减少胰岛 β 细胞的凋亡和增强胰岛 β 细胞的活力,改善胰岛 β 细胞的功能,从而维持胰岛素和葡萄糖水平,起到降血糖的作用^[17]。虽然 I_2 受体的选择性配体对于慢性疼痛有很好的镇痛作用^[7],但是关于尿囊素镇痛作用机制研究的报道较少,尿囊素作为复方制剂和复合材料在皮肤伤口的镇痛作用上前景广阔^[18-20]。

2 提高能量代谢

尿囊素提高骨骼肌能量代谢的作用,在 I_2 受体激活后的降血糖作用的研究中早有提及^[15-16]。进一步有研究表明尿囊素可以上调 MyHC 蛋白和 RNA 的表达,从而促进成肌细胞分化为肌管。同时,尿囊素还可以激活 AMPK/乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 磷酸化,并上调线粒体生物发生相关调节因子如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1α (PGC1 α)、核呼吸因子-1 (NRF-1)、线粒体转录因子 A (TFAM) 和沉默信息调节因子 1 (Sirt-1),促进 GLUT-4 表达,并增加了肌管中对葡萄糖的摄取和 ATP 的产生来增加能量的产生,从而达到预防骨骼肌功能障碍的作用^[21],然而该过程是否由 I_2 受体介导在该研究中并未被提及。同时也有研究发现,

在给予益生菌的高脂饮食喂养老年大鼠粪便中,益生菌组中尿囊素更高,这可能是由于尿囊素可以降低底物结合自由能,诱导 AMPK 的氨基酸残基 Val184 与底物 AMP 之间形成一个额外的氢键,通过促进 AMPK 的磷酸化提高生物能量代谢^[22]。

3 抗氧化应激

尿囊素是嘌呤分解代谢氧化尿酸的终末产物之一,在多种疾病中都表现出抗氧化应激作用^[23-25]。关于尿囊素抗氧化应激作用机制的研究显示,尿囊素能够与自由基相互作用,在活性氧的反应中作为一种有效的抗氧化剂^[26]。尿囊素可激活肝脏细胞中 Sirt-1/核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 通路,同时增加过氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化氢酶 (GSH) 表达,从而降低肝脏细胞的氧化应激反应和脂质过氧化,改善代谢相关脂肪性肝病^[27]。在脂多糖诱导的脓毒症心肌病大鼠模型中,尿囊素可以有效改善心功能障碍,在体外实验中,给予尿囊素的脂多糖诱导的 H9c2 细胞,可以有效抑制其氧化应激水平,改善线粒体肿胀程度,从而修复线粒体功能异常来保护心肌细胞^[28]。尿囊素还可以起到保护链脲佐菌素诱导糖尿病小鼠各个内脏器官和骨骼肌肉的作用。Ma 等^[29]发现尿囊素可以通过激活 PGC-1 α /Sirt-1/AMPK 信号通路提高胰腺、肝脏和骨骼肌组织中的能量代谢,降低线粒体超氧化物歧化酶 2 (SOD2)、过氧化氢酶和血红素加氧酶-1 (HO-1) 水平,表明尿囊素对多器官的氧化应激有保护作用。尿囊素为山药提取物中主要成分之一,在肿瘤的治疗中,含有尿囊素的山药提取物可以抑制小鼠体内的 H22 肿瘤的生长。在体外 DPPH 清除实验和羟基自由基清除实验中,含有尿囊素的山药提取物表现出更好的抗氧化应激作用^[30]。与此结论不完全一致的是,Fernandes 等^[31]研究指出,尿囊素会降低顺铂对肺癌细胞的抗肿瘤活性,但对于抗肿瘤药物几乎没有影响,如紫外线、卡铂、奥沙利铂、白桦酸和三碘苯甲酸。在体外人源非小细胞肺癌细胞系 H460 的尿囊素抗氧化应激实验中,尿囊素可以抑制顺铂对肿瘤凋亡,但是没有抑制 H_2O_2 刺激下的肿瘤细胞凋亡,也没有表现出显著的清除顺铂对肿瘤细胞的氧化应激产物的作用,这表明尿囊素能够降低顺铂在肺癌细胞中的抗肿瘤活性,预防肿瘤溶解综合征。

4 抗炎

尿囊素在多种疾病研究中均体现抗炎作用。有

实验证明尿囊素可有效减弱小鼠的疼痛反应和炎症反应^[32]。在尿囊素治疗哮喘的研究中发现,尿囊素可以剂量相关性地减少 Th2 细胞因子(IL-4、IL-5)的表达,减少炎症和嗜酸性粒细胞的富集,减少气道杯状细胞的增生和黏液的分泌,从而起到减轻哮喘症状的作用^[33]。Da 等^[34]在用尿囊素治疗胃溃疡的研究中发现,尿囊素可以减少酒精引起的胃溃疡小鼠胃黏膜中中性粒细胞的富集程度,并且与对照组相比,给药组的肝脏组织中炎症相关因子 TNF- α 和 IL-1 β 都显著降低。同时尿囊素也可增加酒精引起的胃炎大鼠胃组织中壁细胞和黏膜细胞计数以及黏膜厚度,使其黏膜层和黏膜下层的白细胞和血管数量均减少,从而保护胃黏膜屏障,预防胃炎发生^[35]。有临床试验表明,复方尿囊素联合幽门螺杆菌根除四联疗法与单独使用幽门螺杆菌根除四联疗法相比,患者各项炎症因子指标 TNF- α 、IL-2、IL-4 水平均下降^[36]。

5 其他作用

尿囊素是一种潜在的阿尔茨海默病治疗替代药物组分。Ahn 等^[37]发现尿囊素可以调节海马体中的磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶/糖原合成酶激酶-3 β (PI3K/Akt/GSK-3 β) 的表达水平,同时也增加了海马齿状回区未成熟神经元的神经元细胞增殖,在避暗实验中的尿囊素显著增加小鼠的避暗潜伏期时间,提示尿囊素具有增强记忆的作用。有研究发现尿囊素可通过激活 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路,减少 Tau 蛋白异常的过度磷酸化,从而改善 A β ₁₋₄₂ 诱导的阿尔茨海默病大鼠的认知障碍。因此,尿囊素可能是一种潜在的治疗神经退行性疾病的药物^[38]。有趣的是,阿尔茨海默病患者大脑 I₂ 受体表达增加约 63%,而咪唑啉受体 2 的配体的一些研究揭示了 I₂ 受体的激活具有逆转认知障碍,提高记忆力的作用^[7,39-40]。尿囊素具有胍类衍生物的化学性质,同样可以激活咪唑啉受体。另一方面,阿尔茨海默病是一种神经退行性疾病,尿囊素的抗炎抗氧化作用同样可以在阿尔茨海默病的治疗上起到一定作用。所以尿囊素治疗阿尔茨海默病的机制是否是通过激活咪唑啉受体的激活来实现的,有待进一步研究。

在脂质、胆固醇代谢的研究中,尿囊素可以通过甲羟戊酸途径和 Bloch 途径抑制老年大鼠的胆固醇生物合成,从而调节脂质代谢^[22]。尿囊素还可以通过下调内质网应激通路 SRP78/AFT6 途径减弱脂

质富集,参与调节肝脏脂质代谢相关基因如固醇调节元件结合蛋白 1c (SREBP1c)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)、载脂蛋白 B,从而促进胆固醇代谢,改善代谢相关脂肪性肝病的症状^[41]。

保湿、促进伤口愈合、祛斑、祛疙瘩是尿囊素广泛应用的药理作用之一,无论是在护肤产品、复方制剂还是复合材料中都广有应用。然而尿囊素单独对于伤口治疗的作用机制尚未明确。Araújo 等^[42]研究显示,在组学层面上,尿囊素可以刺激纤维母细胞增殖和细胞外基质合成,促进细胞上皮化、再生,最终使瘢痕表面弹性恢复。通过计数细胞数量发现,受伤伤口的组织免疫细胞数量增加,而尿囊素减少了这种表现。尿囊素的抑制炎症、抗氧化应激反应、促进细胞增殖的能力都与伤口修复过程有联系。而有趣的是 I_{1R} 与细胞再生凋亡、胰岛素、脂质素关系密切^[43],这或许会是尿囊素在伤口、溃疡治疗上发挥作用很重要作用机制之一。

6 结语

尿囊素是一种天然、安全、无毒的化合物,在去瘢痕疙瘩、促进伤口愈合、预防骨骼肌肉减少症、抗肝炎、调血脂、降血压、抗肿瘤方面均有较好的应用前景。尿囊素具有镇痛消炎、抗氧化应激等药理作用,并涉及多种分子机制,如激活咪唑啉受体、Sirt-1/Nrf2 通路、PGC-1 α /Sirt-1/AMPK 信号通路等。目前尿囊素的复方制剂在胃溃疡治疗上应用广泛,但单独对尿囊素机制作用的研究仍然欠缺,限制了尿囊素的临床应用。尿囊素具有的胍类衍生物化学特性可以激活咪唑啉受体,随着对咪唑啉受体研究的深入,可以验证和挖掘更多尿囊素的药理作用,在不少研究中发现,尿囊素具有区别于咪唑啉受体功能的药理作用,因此需要开展更多的动物实验和基础研究,加深对尿囊素药理特性的认知。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Thornfeldt C. Cosmeceuticals containing herbs: Fact, fiction, and future [J]. *Dermatol Surg*, 2005, 31(7 Pt 2): 873-880.
- [2] Shestopalov A V, Shkurat T P, Mikashinovich Z I, et al. Biological functions of allantoin [J]. *Izv Akad Nauk Ser Biol*, 2006(5): 541-545.
- [3] Hsu J H, Wu Y C, Liu I M, et al. Dioscorea as the principal herb of Die-Huang-Wan, a widely used herbal mixture in China, for improvement of insulin resistance in fructose-rich chow-fed rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 112(3):

- 577-584.
- [4] Shujun W, Hongyan L, Wenyuan G, *et al.* Characterization of new starches separated from different Chinese yam (*Dioscorea opposita* Thunb.) cultivars [J]. *Food Chem*, 2006, 99: 30-37.
- [5] Li J X. Imidazoline I₂ receptors: An update [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 178: 48-56.
- [6] Ernsberger P, Graves M E, Graff L M, *et al.* I₁-imidazoline receptors. Definition, characterization, distribution, and transmembrane signaling [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1995, 763: 22-42.
- [7] 邱艳艳, 李俊旭, 何小华. 咪唑啉 I₂ 受体神经药理学研究进展 [J]. *神经药理学报*, 2013, 3(1): 48-64.
- [8] Chang C H, Wu H T, Cheng K C, *et al.* Increase of beta-endorphin secretion by agmatine is induced by activation of imidazoline I_{2A} receptors in adrenal gland of rats [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 468(3): 297-299.
- [9] Lui T N, Tsao C W, Huang S Y, *et al.* Activation of imidazoline I_{2B} receptors is linked with AMP kinase pathway to increase glucose uptake in cultured C₂C₁₂ cells [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 474(3): 144-147.
- [10] Morgan N G, Chan S L, Mourtada M, *et al.* Imidazolines and pancreatic hormone secretion [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 881: 217-228.
- [11] Kaliszan W, Petruszewicz J, Kaliszan R. Imidazoline receptors in relaxation of acetylcholine-constricted isolated rat jejunum [J]. *Pharmacol Rep*, 2006, 58(5): 700-710.
- [12] Yang T T, Chiu N H, Chung H H, *et al.* Stimulatory effect of allantoin on imidazoline I₁ receptors in animal and cell line [J]. *Horm Metab Res*, 2012, 44(12): 879-884.
- [13] Chung H H, Lee K S, Cheng J T. Decrease of obesity by allantoin via imidazoline I₁-receptor activation in high fat Diet-Fed mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 589309.
- [14] Chen M F, Tsai J T, Chen L J, *et al.* Antihypertensive action of allantoin in animals [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 690135.
- [15] Lin K C, Yeh L R, Chen L J, *et al.* Plasma glucose-lowering action of allantoin is induced by activation of imidazoline I₂ receptors in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Horm Metab Res*, 2012, 44(1): 41-46.
- [16] Chen M F, Yang T T, Yeh L R, *et al.* Activation of imidazoline I_{2B} receptors by allantoin to increase glucose uptake into C₂C₁₂ cells [J]. *Horm Metab Res*, 2012, 44(4): 268-272.
- [17] Amitani M, Cheng K C, Asakawa A, *et al.* Allantoin ameliorates chemically-induced pancreatic β -cell damage through activation of the imidazoline I₃ receptors [J]. *PeerJ*, 2015, 3: e1105.
- [18] Sáez-Alcaide L M, Molinero-Mourelle P, González-Serrano J, *et al.* Efficacy of a topical gel containing chitosan, chlorhexidine, allantoin and dexpanthenol for pain and inflammation control after third molar surgery: A randomized and placebo-controlled clinical trial [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2020, 25(5): e644-e651.
- [19] Paller A S, Browning J, Nikolic M, *et al.* Efficacy and tolerability of the investigational topical cream SD-101 (6% allantoin) in patients with epidermolysis bullosa: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial (ESSENCE study) [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 158.
- [20] 顾文珍, 秦万章. 尿囊素的作用及其临床应用 [J]. *新药与临床*, 1990, 9(4): 232-234.
- [21] Ma J, Kang S Y, Meng X, *et al.* Effects of rhizome extract of *Dioscorea batatas* and its active compound, allantoin, on the regulation of myoblast differentiation and mitochondrial biogenesis in C₂C₁₂ myotubes [J]. *Molecules*, 2018, 23(8): 2023.
- [22] Yap P G, Choi S B, Liong M T. Allantoin, a potential metabolite that promotes AMPK phosphorylation and suppresses cholesterol biosynthesis via the mevalonate pathway and bloch pathway [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2020, 191(1): 226-244.
- [23] Hellsten Y, Svensson M, Sjödin B, *et al.* Allantoin formation and urate and glutathione exchange in human muscle during submaximal exercise [J]. *Free Radic Biol Med*, 2001, 31(11): 1313-1322.
- [24] Benzie I F, Chung W, Tomlinson B. Simultaneous measurement of allantoin and urate in plasma: analytical evaluation and potential clinical application in oxidant: Antioxidant balance studies [J]. *Clin Chem*, 1999, 45(6 Pt 1): 901-904.
- [25] Kock R, Delvoux B, Sigmund M, *et al.* A comparative study of the concentrations of hypoxanthine, xanthine, uric acid and allantoin in the peripheral blood of normals and patients with acute myocardial infarction and other ischaemic diseases [J]. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 1994, 32(11): 837-842.
- [26] Gus'Kov E P, Kletskii M E, Kornienko I V, *et al.* Allantoin as a free-radical scavenger [J]. *Dokl Biochem Biophys*, 2002, 383: 105-107.
- [27] Hamidi-Zad Z, Moslehi A, Rastegarpanah M. Attenuating effects of allantoin on oxidative stress in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis: role of SIRT1/Nrf2 pathway [J]. *Res Pharm Sci*, 2021, 16(6): 651-659.
- [28] 王胜超, 曾梦楠, 郑晓珂, 等. 山药中尿囊素干预脓毒

- 症心脏病 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(3): 315-322.
- [29] Ma J, Meng X, Liu Y, *et al.* Effects of a rhizome aqueous extract of *Dioscorea batatas* and its bioactive compound, allantoin in high fat diet and streptozotocin-induced diabetic mice and the regulation of liver, pancreas and skeletal muscle dysfunction [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 259: 112926.
- [30] Wang G, Yao S, Cheng L, *et al.* Antioxidant and anticancer effect of the volatile oil from various habitats of *Selaginella doederleinii* Hieron [J]. *Technol Health Care*, 2015, 23(Suppl 1): S21-S27.
- [31] Fernandes J, de Amorim G C, Da V T, *et al.* Allantoin reduces cell death induced by cisplatin: Possible implications for tumor lysis syndrome management [J]. *J Biol Inorg Chem*, 2019, 24(4): 547-562.
- [32] Florentino I F, Silva D, Galdino P M, *et al.* Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Memora nodosa* and allantoin in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 186: 298-304.
- [33] Lee M Y, Lee N H, Jung D, *et al.* Protective effects of allantoin against ovalbumin (OVA)-induced lung inflammation in a murine model of asthma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(4): 474-480.
- [34] Da S D, Martins J, de Oliveira D R, *et al.* Effect of allantoin on experimentally induced gastric ulcers: Pathways of gastroprotection [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 821: 68-78.
- [35] Eslami-Farsani M, Moslehi A, Hatami-Shahmir A. Allantoin improves histopathological evaluations in a rat model of gastritis [J]. *Physiol Int*, 2018, 105(4): 325-334.
- [36] 黄燕华. 含复方尿囊素四联疗法对感染 HP 慢性胃炎患者的效果研究 [J]. 国际感染病学: 电子版, 2019, 8(3): 101-102.
- [37] Ahn Y J, Park S J, Woo H, *et al.* Effects of allantoin on cognitive function and hippocampal neurogenesis [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 64: 210-216.
- [38] Tzeng C Y, Lee W S, Liu K F, *et al.* Allantoin ameliorates amyloid β -peptide-induced memory impairment by regulating the PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113389.
- [39] Mota B C, Ashburner N, Abelleira-Hervas L, *et al.* I₂-imidazoline ligand CR4056 improves memory, increases ApoE expression and reduces BBB leakage in 5xFAD mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7320.
- [40] Mirzaei N, Mota B C, Birch A M, *et al.* Imidazoline ligand BU224 reverses cognitive deficits, reduces microgliosis and enhances synaptic connectivity in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(3): 654-671.
- [41] Komeili M T, Moslehi A, Golchoob M, *et al.* Allantoin improves methionine-choline deficient diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in mice through involvement in endoplasmic reticulum stress and hepatocytes apoptosis-related genes expressions [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2019, 22(7): 736-744.
- [42] Araújo L U, Grabe-Guimarães A, Mosqueira V C, *et al.* Profile of wound healing process induced by allantoin [J]. *Acta Cir Bras*, 2010, 25(5): 460-466.
- [43] Bousquet P, Hudson A, García-Sevilla J A, *et al.* Imidazoline receptor system: The past, the present, and the future [J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(1): 50-79.

[责任编辑 解学星]