

## Vitexin Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Acute Kidney Injury via Triggering AMPK/FOXO3a Signaling Pathway in Newborn Rats

Changlin WANG, Tianyu LI, Le ZHANG, Yuting ZHU, Kouzhu ZHU & Zhengyin LI \*

Department of Neonatology, Wuxi Children's Hospital,  
Wuxi City, Jiangsu Province, 214000, China

**SUMMARY.** The purpose was to investigate the effect and the mechanism of vitexin on lipopolysaccharide (LPS)-induced acute kidney injury (AKI). Newborn rats were randomly divided into 6 groups (n = 6: control, LPS, vitexin (2, 5, and 10 mg/kg) and A-769662 (10 mg/kg). AKI rats were intraperitoneally injected with 4 mg/kg LPS. Vitexin (2, 5, and 10 mg/kg) was administrated in LPS-treated rats. A-769662 (10 mg/kg) and dorsomorphin (Dop, 0.2 mg/kg) were used to investigate the mechanism of vitexin on LPS-induced AKI. Histological changes in kidney tissues, serum creatinine and blood urea nitrogen (BUN) were assessed after 24 h LPS challenge. Western blotting analysis was performed to detect levels of kidney injury molecule-1 (KIM-1), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) and phospho-AMPK (p-AMPK). Forkhead box O3a (FOXO3a) level in cytoplasm and nucleus were measured. After stimulation with LPS for 24 h, levels of serum creatinine, BUN, KIM-1 and NGAL were significantly increased. Vacuoles, dilation and degeneration were observed in kidney tissues. Decreased p-AMPK to AMPK ratio, and higher protein level of FOXO3a in cytoplasm, as well as downregulated FOXO3a level were observed in nucleus after LPS stimulation. Vitexin significantly decreased levels of serum creatinine and BUN, KIM-1 and NGAL. LPS-induced renal injuries in kidney tissues were remarkably alleviated by vitexin. In addition, vitexin (10 mg/kg) activated AMPK/FOXO3a signaling pathway through elevating p-AMPK to AMPK ratio and protein level of FOXO3a in nucleus, whereas downregulating FOXO3a level in cytoplasm. However, the benefit of vitexin was clearly prevented by Dop. Vitexin alleviated LPS-induced AKI through activating AMPK/FOXO3a pathway.

**RESUMEN.** El propósito fue investigar el efecto y el mecanismo de vitexina en la lesión renal aguda inducida por lipopolisacáridos (LPS) (AKI). Ratas recién nacidas se dividieron aleatoriamente en 6 grupos (n = 6: control, LPS, vitexina (2, 5 y 10 mg / kg) y A-769662 (10 mg/kg). Las ratas AKI se inyectaron intraperitonealmente con 4 mg/kg de LPS. Se administró vitexina (2, 5 y 10 mg/kg) en ratas tratadas con LPS. Se usaron A-769662 (10 mg / kg) y dorsomorfina (Dop, 0,2 mg/kg) para investigar el mecanismo de vitexina en LPS AKI inducida. Se evaluaron los cambios histológicos en los tejidos renales, la creatinina sérica y el nitrógeno ureico en sangre (BUN) después de 24 h de desafío con LPS. Se realizó un análisis de transferencia de Western para detectar los niveles de lesión renal molécula 1 (KIM-1), gelatinasa de neutrófilos lipocalina asociada (NGAL), proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK) y fosfo-AMPK (p-AMPK). Se midió el nivel de Forkhead box O3a (FOXO3a) en el citoplasma y el núcleo. Después de la estimulación con LPS durante 24 h, los niveles en suero de creatinina, BUN, KIM-1 y NGAL aumentaron significativamente. Se observaron vacuolas, dilatación y degeneración en los tejidos renales. Disminución de la relación p-AMPK a AMPK, y el nivel de proteína más alto de FOXO3a en el citoplasma, así como el nivel de FOXO3a regulado a la baja, se observaron en el núcleo después de la estimulación con LPS. Vitexina disminuyó significativamente los niveles de creatinina sérica y BUN, KIM-1 y NGAL. Las lesiones inducidas por LPS en tejidos renales fueron notablemente aliviadas por Vitexin. Además, vitexina (10 mg/kg) activó la vía de señalización AMPK/FOXO3a a través de elevar la relación p-AMPK a AMPK y el nivel de proteína de FOXO3a en el núcleo, mientras que disminuyó la regulación por del nivel de FOXO3a en el citoplasma. Sin embargo, el beneficio de Vitexin fue claramente prevenido por Dop. Vitexina alivió la LRA inducida por LPS a través de la activación de la vía AMPK/FOXO3a.

**KEY WORDS:** acute renal injury, adenosine monophosphate-activated protein kinase/forkhead box O3a signaling pathway, lipopolysaccharide, vitexin.

\* Author to whom correspondence should be addressed. Email: lizhengyinllzy@163.com