卓越医见：激素作用和内分泌代谢疾病管理 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003980

甲状腺激素受体激动剂对大鼠慢性肾纤维化的作用研究

龙 倩，关海霞，余超伦
（南方医科大学附属广东省人民医院内分泌科，广州 510080）

【摘 要】**目的：**研究甲状腺激素受体β（thyroid hormone receptor-β，THR-β）激动剂对5/6肾切除大鼠模型慢性肾纤维化的作用。**方法：**将构建的5/6肾切除大鼠模型分为对照组与THR-β激动剂实验组，每组6只。对照组每日腹腔注射1 mL生理盐水；实验组每日腹腔注射含THR-β激动剂1 μg/（g·d）的溶剂1 mL，持续给药10周。**结果：**与对照组比较，THR-β激动剂组大鼠在5/6肾切除第2~6周血肌酐水平有改善（$P<0.05$），第10周时体质量增加（$P<0.05$），而血脂水平降低（甘油三酯$P<0.01$，低密度脂蛋白$P<0.001$），胆红素水平也下降（总胆红素与直接胆红素，均$P<0.05$）。2组大鼠肾脏组织的Masson染色与α-平滑肌肌动蛋白（alpha-smooth muscle actin，α-SMA）免疫组化染色结果显示，纤维化未见明显差异；THR-β激动剂组的增殖细胞核抗原（proliferating cell nuclear antigen，PCNA）免疫组化染色阳性细胞数增多，提示肾小管细胞增殖活跃。**结论：**THR-β激动剂未能明显改善5/6肾切除大鼠的慢性肾脏纤维化，但可能具有促进肾小管细胞增殖的作用。

【关键词】THR-β激动剂；5/6肾切除；慢性肾脏纤维化
【中图分类号】R589 【文献标志码】A

Effects of thyroid hormone receptor-β agonist on chronic renal fibrosis in 5/6 nephrectomized rats

Long Qian, Guan Haixia, Yu Chaolun
(*Department of Endocrinology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Southern Medical University*)

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the effect of thyroid hormone receptor-β (THR-β) agonist on chronic renal fibrosis in 5/6 nephrectomized rats. ***Methods***: A rat model of 5/6 nephrectomy was established, and the rats were divided into control group and THR-β agonist-treated experimental group, with 6 rats in each group. The rats in the control group were given intraperitoneal injection of 1 mL saline every day, while those in the experimental group were given intraperitoneal injection of 1 mL THR-β agonist every day 1 μg/(g·d); both groups were treated for 10 consecutive weeks. ***Results***: Compared with the control group, the experimental group had a significant improvement in serum creatinine at weeks 2-6 after 5/6 nephrectomy ($P<0.05$), as well as a significant increase in body weight ($P<0.05$) and significant reductions in blood lipids ($P<0.01$ for triglycerides and $P<0.001$ for low-density lipoprotein) and bilirubin ($P<0.05$ for both total bilirubin and direct bilirubin) at week 10. Masson staining of renal tissue and immunohistochemical staining for alpha-smooth muscle actin showed no significant difference in renal fibrosis between the two groups, while for the experimental group, immunohistochemical staining for proliferating cell nuclear antigen (PCNA) showed an increase in the number of PCNA-positive cells and active proliferation of renal tubular cells. ***Conclusion***: THR-β agonist cannot significantly improve chronic renal fibrosis in 5/6 nephrectomized rats, but it can promote the proliferation of renal tubular cells.

【**Key words**】thyroid hormone receptor-β agonist; 5/6 nephrectomy; chronic renal fibrosis

慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）已成为全球重要的公共卫生问题，每年导致约120万例死亡[1]。其中肾脏纤维化是CKD进展中的普遍病理生理过程和病理结局，其形态学特征主要包括肾小球硬化、肾小管萎缩、慢性炎症及细胞外基质过度沉积所致的纤维化[2]。当肾功能受损时，局部的成纤维细胞和周细胞等间质细胞被激活，通过分泌炎症介质并合成细胞外基质（extracellular matrix，ECM）从而促进损伤修复，当肾脏遭受持续和严重损伤时，ECM过度生成与沉积，形成瘢痕组织，导致

作者介绍：龙 倩，Email：qianl606@163.com，
研究方向：内分泌与代谢病。
通信作者：余超伦，Email：yuchaolun@gdph.org.cn。
基金项目：国家重点研发计划资助项目（编号：2024YFA1802700）。
青年科学基金资助项目（编号：82400511）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20251114.0954.004
2025-11-17

异常修复，最终进展为慢性肾脏纤维化与器官功能衰竭[3]。然而目前临床上缺乏治疗肾脏纤维化的有效药物，仍需继续探索新的靶点和药物阻断甚至逆转肾脏纤维化[4]。

甲状腺激素（thyroid hormone，TH）除了调节新陈代谢外，还参与细胞增殖和分化，在生长发育和维持内环境稳定等生理过程中起不可或缺的作用[5-7]。既往研究证实甲状腺激素受体β（thyroid hormone receptor-β，THR-β）激动剂可抑制肺和肝脏的纤维化进程，THR-β激动剂Sobetirome可作用于小鼠肺部的THR-β，激活THR-β-KLF2/CEBPA轴调节肺泡2型（alveolar type-2，AT2）的细胞周期，提供了一种促进肺再生和治疗肺纤维化的潜在治疗策略[8]，也有研究表明THR-β选择性激动剂可为非酒精性脂肪性肝炎（non-alcoholic fatty hepatitis，NASH）和肝纤维化患者提供新的治疗靶点[9]。在肾脏中，THR-β同样作为主要表达的甲状腺激素受体，但目前尚未有研究探索THR-β激动剂对肾脏纤维化的作用和治疗效果。5/6肾脏切除大鼠模型是最常用的CKD和慢性肾脏纤维化模型之一。5/6肾切除直接导致肾单位大量减少，残存肾小球高灌注、肾动脉高压，进而引起肾小动脉壁增厚，系膜细胞、基质增生，最终导致肾脏纤维化。因此，本研究拟使用5/6肾切除大鼠模型，探讨THR-β激动剂对慢性肾脏纤维化的作用，为肾脏纤维化的治疗提供新方法。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 12只SPF级雄性Sprague-Dawley（SD）大鼠，8~10周龄，体质量（200±20）g，由广东省医学实验动物中心提供。实验动物生产许可证号：SCXK（粤）2022-0002；实验动物使用许可证号：SYXK（粤）2022-0002。本研究方案经机构伦理委员会批准（审批号：KY-N-2022-050-03）。所有动物在标准SPF级环境下分笼饲养，自由摄食与饮水。

1.1.2 药物与试剂 THR-β激动剂ECC4984购自诚益生物。尿白蛋白测定试剂盒（货号E111-125）购自Bethyl公司；肌酐测定试剂盒（货号80350）购自Crystal Chem公司。尿素氮、尿酸、肝功能、血脂及电解质测定试剂盒均由武汉赛维尔生物科技有限公司提供。α-平滑肌肌动蛋白（alpha-smooth muscle actin，α-SMA）抗体（产品编号A2547）购自Sigma-Aldrich公司；增殖细胞核抗原（proliferating cell nuclear antigen，PCNA）抗体（产品编号13110）购自Cell Signaling Technology公司。Masson三色染色试剂盒、免疫组化试剂盒、4%多聚甲醛、牛血清白蛋白及苏木素染液由广东省人民医院实验室提供。

1.2 实验方法

1.2.1 慢性肾脏纤维化模型的建立 选用8~10周龄雄性SD大鼠，在正常条件下饲养，在25 ℃、40%湿度和每小时12次空气交换条件下，以12∶12 h的光暗周期饲养。适应性喂养1周后，将大鼠麻醉后俯卧位固定，局部剪毛、常规皮肤消毒，暴露背部左肾区，从距左脊肋骨1.5 cm行斜向外下方（肾区）切口，充分暴露左侧肾脏，剥离肾包膜，切除肾上下级及左肾外缘约2/3肾组织，用明胶海绵止血片刻。1周后以相同方式行二期手术，完整切除右肾。2次手术累计切除约5/6肾组织。术后待大鼠苏醒，单独饲养，每日观察其精神状态、活动情况、毛发状态、摄食量及生存情况。

1.2.2 分组给药及取材 将构建的5/6肾切除动物模型分为对照组6只（生理盐水腹腔注射，每日1 mL），实验组6只[THR-β激动剂1 μg/（g·d），腹腔注射，每日1 mL]，在术后第0、14、28、42、56、70天分别留取200 μL全血，离心分离血清；同时收集禁食8 h后的随机尿样本200 μL。术后第70天处死全部大鼠，留取1 mL全血，分离血清进行后续生化检测；取出剩余1/6肾脏标本并分为三等份，分别进行石蜡包埋、冰冻包埋与组织冻存，以便后续进行肾脏组织病理、免疫组织化学分析等相关实验使用。

1.3 标本收集及检测

1.3.1 血清检测 术后第0、14、28、42、56天，对2组大鼠进行眼眶采血，第70天对2组大鼠进行腹主动脉取血，离心获取血清，使用试剂盒检测血肌酐、血尿素氮、血尿酸、血脂、肝功能、电解质等指标。

1.3.2 尿液检测 禁食8 h后收集2组大鼠200 μL随机尿，使用试剂盒检测尿白蛋白、尿肌酐含量。

1.3.3 肾脏组织Masson染色 肾组织石蜡切片经脱蜡、水化处理：依次浸入二甲苯Ⅰ（20 min）、二甲苯Ⅱ（20 min）、无水乙醇Ⅰ（10 min）、无水乙醇Ⅱ（10 min）、95%乙醇（5 min）、90%乙醇（5 min）、80%乙醇（5 min）、70%乙醇（5 min），最后蒸馏水冲洗。随后进行染色：Weigert氏铁苏木素染色5 min，自来水冲洗，1%盐酸乙醇分化数秒，自来水冲洗，流水冲洗返蓝；丽春红酸性品红液染色5~10 min，蒸馏水快速漂洗；磷钼酸水溶液处理3~5 min；苯胺蓝液复染5 min，1%冰醋酸处理1 min。染色完成后，将切片依次经95%乙醇Ⅰ（5 min）、95%乙醇Ⅱ（5 min）、无水乙醇Ⅰ（5 min）、无水乙醇Ⅱ（5 min）、二甲苯Ⅰ（5 min）、二甲苯Ⅱ（5 min）脱水透明，取出后稍晾干，中性树胶封片。最后于显微镜下观察并采集图像进行分析。

1.3.4 肾脏组织中α-SMA、PCNA蛋白检测 将4 μm肾脏组织石蜡切片置于70 ℃烘箱中烘烤1 h，然后使用二甲苯Ⅰ和Ⅱ各浸泡10 min，接着使用梯度乙醇（100%、95%、80%、70%）各浸泡5 min，最后用PBS洗5 min，共2次。将切片置于枸橼酸钠缓冲液（pH=8.0），高压锅内煮沸，煮沸3 min后缓慢冷却，待玻片恢复到室温后使用3%过氧化氢溶液在室温下孵育10 min，PBS缓冲液洗涤5 min，重复3次。使用5%BSA室温封闭1 h。封闭后用PBS洗涤5 min，重复3次。将一抗滴加到组织上，4 ℃孵育过夜。孵育后用PBS洗涤5 min，重复3次。加入二抗，室温孵育1 h。然后用PBS洗涤

5 min，重复3次。使用DAB溶液进行显色反应，显微镜下观察5 min。显色后用苏木素复染，最后用中性树胶封固，晾干后观察。

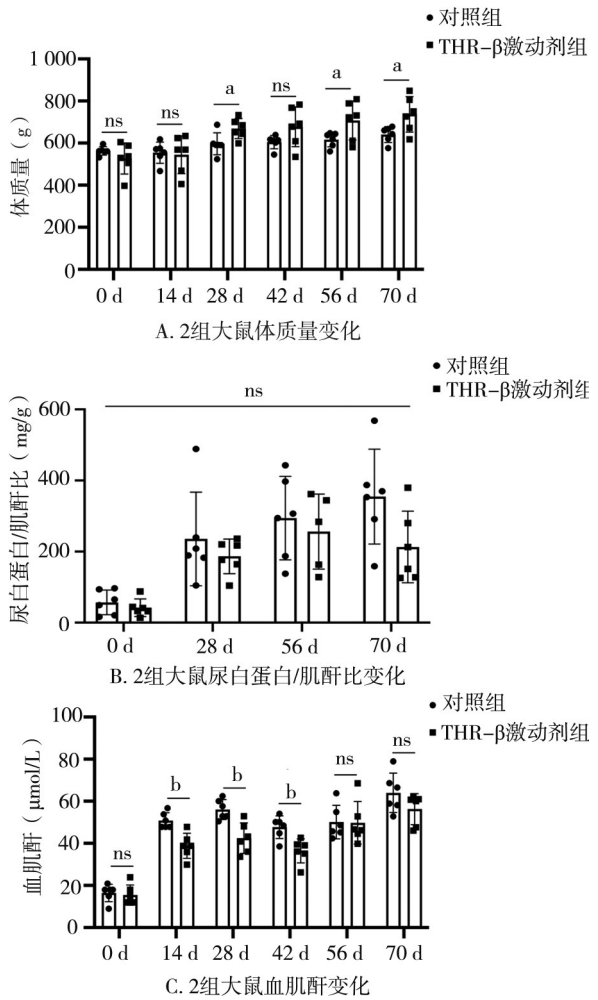
1.4　统计学方法

本研究的统计学分析采用SPSS 22.0软件完成。计量资料经Shapiro-Wilk检验证实符合正态分布后，以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示；组间比较采用独立样本t检验，检验水准α=0.05。

2　结　果

2.1　体质量、肾功能长期变化

本研究探讨THR-β激动剂对慢性肾纤维化的作用。与对照组比较，THR-β激动剂组大鼠在肾切除早中期，即第2周（t=4.140，P=0.002）、第4周（t=3.860，P=0.003）、第6周（t=3.522，P=0.003）血肌酐水平明显改善，第6周后差异无统计学意义；而体质量在第4周（t=2.490，P=0.032）、第8周（t=2.234，P=0.049）、第10周（t=2.541，P=0.029）明显上升；2组尿蛋白差异无统计学意义，见图1。

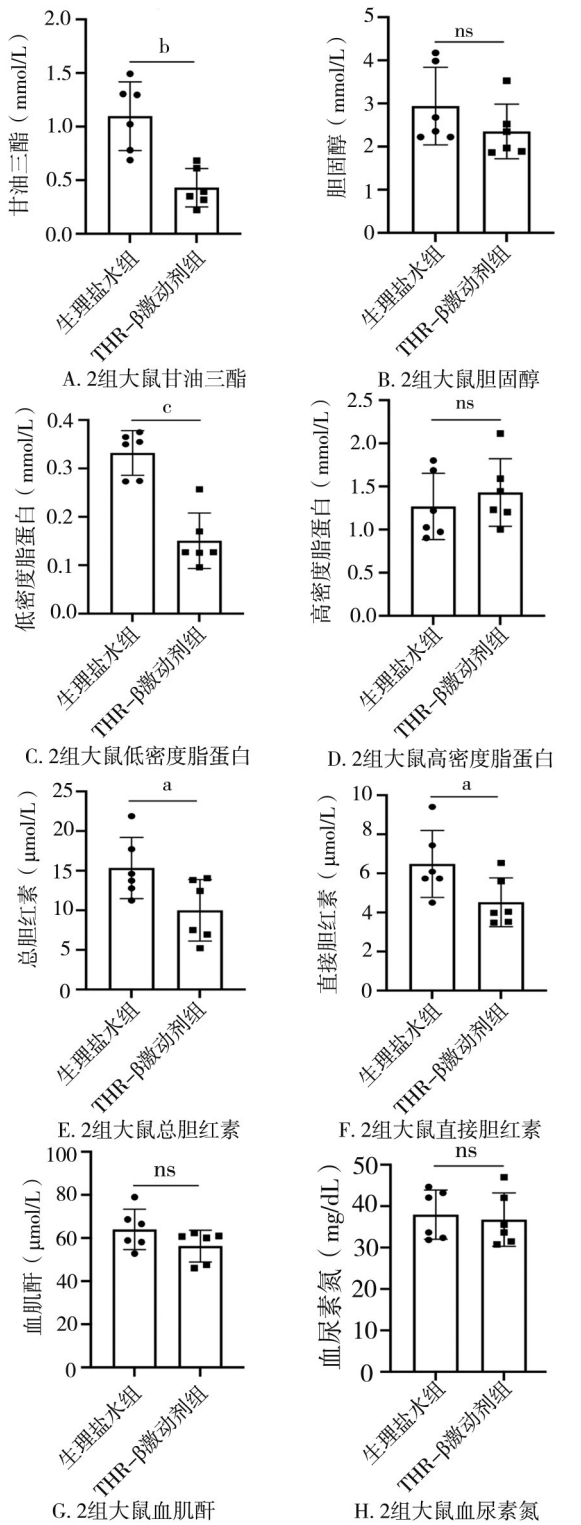


注：a，与对照组比较，P<0.05；b，与对照组比较，P<0.01；ns，P>0.05

图1　2组大鼠第0~10周体质量、尿白蛋白/肌酐比、血肌酐变化

2.2　血生化指标

5/6肾切除第10周时，THR-β激动剂组大鼠血脂显著改善，甘油三酯、低密度脂蛋白下降（t=4.452，P=0.001；t=6.046，P<0.001）；总胆红素、直接胆红素下降（t=2.385，P=0.038；t=2.264，P=0.047）；肾功能差异无统计学意义，见图2。

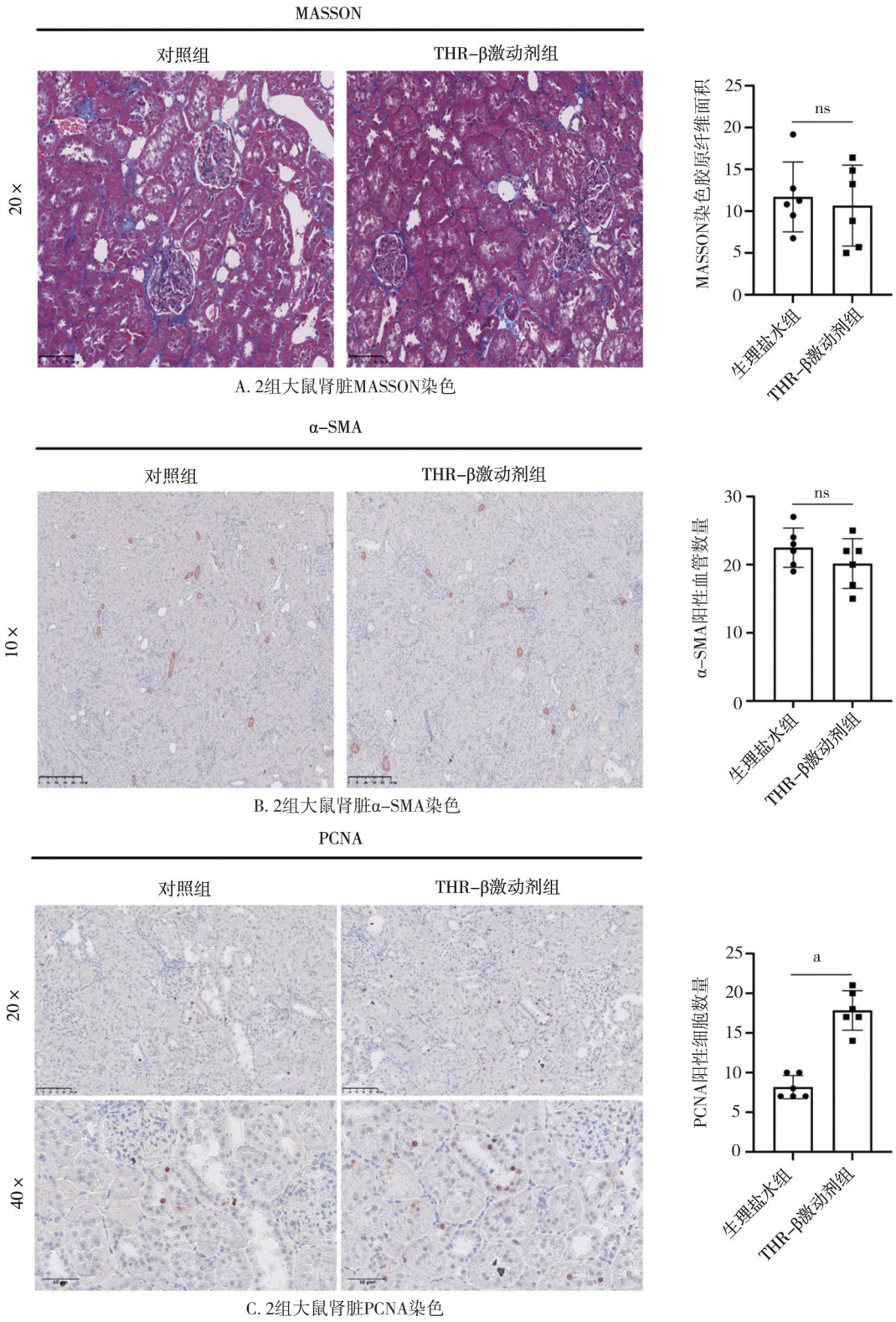


注：a，与对照组比较，P<0.05；b，与对照组比较，P<0.01；c，与对照组比较，P<0.001；ns，P>0.05

图2　2组大鼠第10周血生化指标

2.3 肾脏病理

2组大鼠肾脏组织第10周Masson病理染色，α-SMA免疫组化染色及其定量分析差异无统计学意义；但THR-β激动剂组大鼠肾脏PCNA染色阳性细胞数量明显增加（F=8.202，P<0.001），细胞增殖活跃，且主要集中在肾小管细胞，如图3。



A. 2组大鼠肾脏MASSON染色

B. 2组大鼠肾脏α-SMA染色

C. 2组大鼠肾脏PCNA染色

注：a，与对照组比较，P<0.001；ns，P>0.05

图3 2组大鼠第10周肾脏组织Masson、α-SMA、PCNA染色及其定量统计

3 讨 论

CKD是一种以肾脏损伤为表现的慢性进行性疾病，是指由各种原因导致肾脏的结构和功能发生变化。CKD通常被定义为肾功能下降，估算肾小球滤过率低于60 mL/(min·1.73 m^2)或肾脏损伤指标如白蛋白尿、血尿等试验检查异常，持续时间>3个月[10]。

肾脏纤维化是CKD进展为终末期肾病（end stage renal disease，ESRD）过程中的典型病理生理过程，也是ESRD的主要组织病理学表现[11]。轻度损伤时，ECM的适度增生可能有助于组织修复，并在后续修复过程中被吸收，然而当肾脏持续损伤时，会引起ECM的持续沉积并引起瘢痕增生，肾脏正常结构被破坏、血供减少，最终导致肾脏纤维化和肾衰竭[12-14]。已有研究表明自噬、转化生长因子-β信号通路、上皮间充质转化、氧化应激和免疫炎症等均可能参与了肾脏的纤维化[15-16]。但目前的治疗方法只能减轻或延缓肾脏纤维化的进展，缺少阻断甚至逆转肾脏纤维化的有效方法，因此本课题组仍需探索新的靶点或药物治疗肾脏纤维化，对于避免或延缓CKD进展为ESRD具有重要的临床意义。

甲状腺激素几乎影响所有器官的生长、代谢和生理功能[17]，通过激活核受体调节众多靶基因的表达[18-19]。既往在小鼠中的研究表明，THR-α是心脏的主要受体，激活后可对心血管功能进行调节[20]，而THR-β则是肝脏、肾脏等器官中的主要受体，被证实参与调节血脂、降低胆固醇[21]。THR-β在肝脏和肾脏组织均有大量表达，多项研究证实THR-β激动剂在MASH患者中具有良好的疗效[22-23]，对肝纤维化的治疗有重要临床价值，目前已作为肝脏纤维化治疗药物进入Ⅲ期临床研究[8-9]。肝脏和肾脏作为人体最大的代谢器官，两者存在许多相似的病理生理机制和诱因，因此，THR-β激动剂可能是一个治疗肾脏纤维化的潜在靶点[24]。目前针对肾脏纤维化尚无有效药物和治疗方法，THR-β激动剂能否治疗肾脏纤维化尚无研究，本研究以5/6肾切除大鼠为研究对象，探究THR-β激动剂对慢性肾纤维化的治疗效果。

本研究结果显示，THR-β激动剂组大鼠血脂明显改善，甘油三酯、低密度脂蛋白下降，与既往研究一致。THR-β激动剂GC-1可降低胆固醇喂养大鼠和食蟹猴的低密度脂蛋白胆固醇[25]；在饮食诱导的肥胖小鼠中，肝脏靶向THR-β激动剂MB07811降低了血清和肝脏甘油三酯，且对体质量无影响[26]；肝脏靶向THR-β激动剂Resmetirom（MGL-3196）治疗对NASH肝纤维化小鼠体质量无影响，但明显降低了肝脏重量、肝脂肪变性、肝纤维化程度、血浆谷丙转氨酶活性、肝脏和血浆胆固醇及血糖[27]。除已明确降低血脂和抑制肝脏纤维化的治疗作用外，本研究发现THR-β激动剂组大鼠总胆红素、直接胆红素相比对照组均有下降，也显示出THR-β激动剂可能通过肝胆代谢途径对肝脏的潜在保护作用，有待临床长期随访和后续研究进一步证实。

在肾脏中，本研究显示2组大鼠在第10周血肌酐、血尿素氮水平及Masson病理染色、α-SMA免疫组化染色所示肾脏纤维化指标均未见明显差异。有研究显示甲状腺素（triiodothyronine，T3）通过激活PI3K信号通路减少db/db小鼠的蛋白尿、肾脏胶原沉积和系膜细胞外基质沉积[28]，相反也有研究证实注射了T3的大鼠出现肾脏皮质缺氧，并且出现了显著的蛋白尿和肾间质纤维化[29]，目前对T3在不同肾脏疾病中的效果尚无定论，THR-β激动剂在肾脏纤维化中的作用也缺乏有效证据。进一步对2组大鼠肾脏进行PCNA免疫组化染色，结果显示THR-β激动剂组大鼠肾脏PCNA染色阳性细胞数量明显增加，与对照组相比存在明显差异，且主要集中于肾脏小管细胞。既往研究证实CKD患者肾小管上皮细胞HIF信号通路被激活后可结合THR-β启动子从而调控细胞周期[30]，同时本研究显示THR-β激动剂组大鼠在肾脏纤维化早期出现血肌酐水平改善，由于早期肾脏纤维化多发生于肾小管及肾间质区域，说明在肾脏纤维化进程中，THR-β激动剂可能作用于肾小管细胞。基于既往对THR-β激动剂的研究均集中于治疗肝脏纤维化及开发以肝脏为靶点的药物，在将来研究中可尝试开发特异性针对肾脏THR-β受体或肾小管细胞THR-β受体的靶向药物。

本研究也存在一定局限性。首先，本研究使用的5/6肾切除大鼠为慢性肾脏纤维化模型，第10周时肾小管、肾间质已进入纤维化晚期不可逆阶段，丧失绝大部分再生修复及增殖能力，THR-β激动剂对早、中期肾脏纤维化和急性肾小管坏死的治疗效果有待进一步研究。因此，使用AKI、UUO等肾脏早期纤维化模型[31]，探究THR-β激动剂对早期肾脏纤维化是否具有更好的治疗效果，可能是未来研究方向。其次，本研究仅使用单一剂量1 μg/(g·d) THR-β激动剂与单一时间点（第10周）5/6肾切除大鼠模型，研究前期结果发现THR-β激动剂组大鼠

在肾切除第2~6周出现血肌酐水平改善，如使用观察时间更短的动物模型或增加THR-β激动剂剂量进行治疗，探究THR-β激动剂是否能作为治疗肾脏纤维化的特异性靶点，也是值得探索的问题。

综上所述，本研究显示THR-β激动剂对5/6肾切除大鼠的慢性肾脏纤维化无明显改善，但促进了肾小管细胞的增殖，THR-β激动剂是否能作为治疗肾脏纤维化的特异性药物有待进一步研究证实。

参 考 文 献

[1] Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2020, 395(10225): 709-733.

[2] Yuan Q, Tang B, Zhang C. Signaling pathways of chronic kidney diseases, implications for therapeutics[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 182.

[3] Falke LL, Gholizadeh S, Goldschmeding R, et al. Diverse origins of the myofibroblast: implications for kidney fibrosis[J]. Nat Rev Nephrol, 2015, 11(4): 233-244.

[4] Huang RS, Fu P, Ma L. Kidney fibrosis: from mechanisms to therapeutic medicines[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8: 129.

[5] Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, et al. Hypothyroidism[J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8: 30.

[6] Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation[J]. J Endocrinol, 2014, 221(3): 87-103.

[7] Pascual A, Aranda A. Thyroid hormone receptors, cell growth and differentiation[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(7): 3908-3916.

[8] Pan X, Wang L, Yang JT, et al. TRβ activation confers AT2-to-AT1 cell differentiation and anti-fibrosis during lung repair *via* KLF2 and CEBPA[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 8672.

[9] Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis[J]. N Engl J Med, 2024, 390(6): 497-509.

[10] Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic kidney disease [J]. Lancet, 2017, 389(10075): 1238-1252.

[11] Liang S, Wu YS, Li DY, et al. Autophagy and renal fibrosis[J]. Aging Dis, 2022, 13(3): 712.

[12] Risdon RA, Sloper JC, De Wardener HE. Relationship between renal function and histological changes found in renal-biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis[J]. Lancet, 1968, 2(7564): 363-366.

[13] Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage[J]. Am J Kidney Dis, 1992, 20(1): 1-17.

[14] Katz A, Caramori MLA, Sisson-Ross S, et al. An increase in the cell component of the cortical interstitium antedates interstitial fibrosis in type 1 diabetic patients[J]. Kidney Int, 2002, 61(6): 2058-2066.

[15] Tang CY, Livingston MJ, Liu ZW, et al. Autophagy in kidney homeostasis and disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16(9): 489-508.

[16] Li L, Fu HY, Liu YH. The fibrogenic niche in kidney fibrosis: components and mechanisms[J]. Nat Rev Nephrol, 2022, 18(9): 545-557.

[17] Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action[J]. Physiol Rev, 2001, 81(3): 1097-1142.

[18] Sap J, Muñoz A, Damm K, et al. The c-erb-a protein is a high-affinity receptor for thyroid hormone[J]. Nature, 1986, 324(6098): 635-640.

[19] Weinberger C, Thompson CC, Ong ES, et al. The c-erb-a gene encodes a thyroid hormone receptor[J]. Nature, 1986, 324(6098): 641-646.

[20] Forrest D, Hanebuth E, Smeyne RJ, et al. Recessive resistance to thyroid hormone in mice lacking thyroid hormone receptor beta: evidence for tissue-specific modulation of receptor function[J]. EMBO J, 1996, 15(12): 3006-3015.

[21] Wikström L, Johansson C, Saltó C, et al. Abnormal heart rate and body temperature in mice lacking thyroid hormone receptor alpha 1[J]. EMBO J, 1998, 17(2): 455-461.

[22] Sookoian S, Pirola CJ. Resmetirom for treatment of MASH[J]. Cell, 2024, 187(12): 2897-2897.

[23] Ratziu V, Scanlan TS, Bruinstroop E. Thyroid hormone receptor-β analogues for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH)[J]. J Hepatol, 2025, 82(2): 375-387.

[24] Copur S, Yavuz F, Kanbay M. Thyroid hormone Beta receptor agonists for treatment of kidney disease: A promising agent?[J]. Eur J Clin Invest, 2023, 53(5): e13939.

[25] Grover GJ, Egan DM, Sleph PG, et al. Effects of the thyroid hormone receptor agonist GC-1 on metabolic rate and cholesterol in rats and Primates: selective actions relative to 3, 5, 3′-triiodo-L-thyronine [J]. Endocrinology, 2004, 145(4): 1656-1661.

[26] Erion MD, Cable EE, Ito BR, et al. Targeting thyroid hormone receptor-beta agonists to the liver reduces cholesterol and triglycerides and improves the therapeutic index[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(39): 15490-15495.

[27] Kannt A, Wohlfart P, Madsen AN, et al. Activation of thyroid hormone receptor-β improved disease activity and metabolism independent of body weight in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(12): 2412-2423.

[28] Lin Y, Sun ZJ. Thyroid hormone ameliorates diabetic nephropathy in a mouse model of type Ⅱ diabetes[J]. J Endocrinol, 2011, 209(2): 185-191.

[29] Sivertsson E, Friederich-Persson M, Persson P, et al. Thyroid hormone increases oxygen metabolism causing intrarenal tissue hypoxia; a pathway to kidney disease[J]. PLoS One, 2022, 17(3): e0264524.

[30] Hanai S, Uchimura K, Takahashi K, et al. Hypoxia-induced thyroid hormone receptor expression regulates cell-cycle progression in renal tubule epithelial cells[J]. Endocr J, 2021, 68(11): 1309-1320.

[31] Maremonti F, Meyer C, Linkermann A. Mechanisms and models of kidney tubular necrosis and nephron loss[J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(3): 472-486.

（收稿：2025-08-14；修回：2025-10-29；录用：2025-11-03）

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：

龙 倩，关海霞，余超伦. 甲状腺激素受体激动剂对大鼠慢性肾纤维化的作用研究[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(12)：1620-1625.