DOI:10.16016/j.1000-5404.201907232

T0901317 激活肝 X 受体 α 改善 db/db 小鼠肾损伤

吴 松,杜亚琴,张 萍,汪 伟,陈莎莎,李贵森,王 莉,丁涵露 610072 成都,电子科技大学医学院,四川省人民医院肾内科

[摘要] **目的** 观察肝 X 受体(liver X receptor,LXR)激动剂 T0901317、血栓调节蛋白(thrombomodulin,TM)干扰 RNA 重组腺病毒 Ad-TMshRNA 对 db/db 糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)小鼠肾损伤的影响。**方法** 12 周龄雄性 db/db 小鼠 36 只,应用随机数字表法进行分组,分为 DN 生理盐水组、Ad-ctrl+DN 组、Ad-TM shRNA+DN 组、T0901317+DN 组、Ad-TMshRNA+T0901317+DN 组和 Ad-ctrl+T090131+DN 组,每组 6 只小鼠。2.5×10^9 pfu Ad-TMshRNA 和 Ad-ctrl 分别通过尾静脉注射到对应组小鼠,1 周后 T0901317 按 0.5 mg/(kg·d)灌胃对应组小鼠且连续给药 7 d。4 周后,采用 Western blot 检测小鼠肾组织 LXRα、LXRβ、VCAM-1 和 ICAM-1 表达;检测血肌酐水平,同周龄雄性野生 C57BL/6 小鼠给予生理盐水胃饲作为正常对照组。**结果** DN 组、Ad-ctrl+DN 组较野生小鼠,其肾组织 LXRα 表达下降($P<0.05$),与 DN、Ad-ctrl+DN 组和 Ad-TMshRNA+DN 组比较,T0901317+DN 组、Ad-TMshRNA+T0901317+DN 组、Ad-ctrl+T0901317+DN 组小鼠肾组织 LXRα 表达增加($P<0.05$)。DN 各组小鼠 LXRβ 表达较野生鼠下降,T0901317 对 DN 各组小鼠肾组织 LXRβ 表达无显著影响。DN 组、Ad-ctrl+DN 组较野生小鼠,血肌酐、肾组织 VCAM-1 和 ICAM-1 表达升高、肾组织病理损伤加重($P<0.05$),与 DN 对照组比较,Ad-TMshRNA 沉默组小鼠肾组织损伤加重、肾组织 VCAM-1 和 ICAM-1 表达增加($P<0.05$),而 T0901317+DN 和 Ad-ctrl+T0901317+DN 组小鼠肾损伤减轻、VCAM-1 和 ICAM-1 表达减少($P<0.05$)。**结论** T0901317 可能通过激活 LXRα 减少 VCAM-1 和 ICAM-1 表达从而改善 db/db 小鼠肾损伤。

[关键词] db/db 小鼠;肝 X 受体;血栓调节蛋白;糖尿病肾病
[中图法分类号] R692.9; R966; R977.6 [文献标志码] A

T0901317 improves renal injury in db/db mice by activating liver X receptor α

WU Song, DU Yaqin, ZHANG Ping, WANG Wei, CHEN Shasha, LI Guisen, WANG Li, DING Hanlu
Department of Nephrology, Sichuan Provincial People's Hospital, Medical School of University of Electronic Science and Technology, Chengdu, Sichuan Province, 610072, China

[**Abstract**] **Objective** To determine the effects of liver X receptor (LXR) agonist T0901317 and thrombomodulin (TM) interfering RNA recombinant adenovirus Ad-TM shRNA on renal injury of db/db mice with diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total of 36 male db/db mice (12 weeks old) were randomly assigned into 6 groups ($n=6$), DN group, Ad-ctrl+DN group, Ad-TMshRNA+DN group, T0901317+DN group, Ad-TMshRNA+T0901317+DN group and Ad-ctrl+T0901317+DN group. PBS, 2.5×10^9 pfu Ad-TM shRNA and Ad-ctrl were injected into mice through tail vein to corresponding mice, while 0.5 mg/(kg·d) T0901317 was intragastrically administered to the corresponding mice for 7 consecutive days. After treatment for 4 weeks, the kidney tissues were collected for detecting the expression of LXRα, LXRβ, VCAM-1 and ICAM-1 by Western blotting. The serum creatinine level was also detected in all the mice. Male wild-type C57BL/6 mice at the same age served as normal control. **Results** The expression of LXRα in kidney tissue was significantly lower in the DN group and Ad-ctrl+DN group than the wild-type mice ($P<0.05$), but was obviously higher in the T0901317+DN group, the Ad-TMshRNA+T0901317+DN group and the Ad-ctrl+T0901317+DN group than the DN group, Ad-ctrl+DN group and the Ad-TM shRNA+DN group ($P<0.05$).

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81170680);四川省科技厅应用基础项目(2018JY0332)
[通信作者] 丁涵露,E-mail:dhanlu@163.com

The expression of LXRβ in DN mice was notably lower than that in the wild-type mice ($P<0.05$). T0901317 had no significant effect on the LXRβ expression in renal tissue of DN mice. The DN control group and Ad-ctrl+DN group had significantly higher serum level of creatinine and renal expression of VCAM-1 and ICAM-1, and aggravated renal pathological damages when compared with the wild-type mice ($P<0.05$). When compared with the DN group, Ad-TMshRNA silenced mice groups had severer renal damages and elevated expression of VCAM-1 and ICAM-1 ($P<0.05$), while the renal damages were alleviated and the expression of VCAM-1 and ICAM-1 were decreased in the T0901317+DN group and the Ad-ctrl+T0901317+DN group ($P<0.05$). **Conclusion** T0901317 improves renal injury in db/db mice by activating LXRα to reduce the expression of VCAM-1 and ICAM-1.

[**Key words**] db/db mice; liver X receptor; thrombomodulin; diabetic nephropathy

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81170680) and the Application Fundamental Project of Science and Technology Department of Sichuan Province (2018JY0332). Corresponding author: DING Hanlu, E-mail: dhanlu@163.com

细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1,ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)等炎症介质导致的炎症反应在糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)发病过程中起到重要作用[1-3]。血栓调节蛋白(thrombomodulin,TM)是一种跨膜糖蛋白,主要存在于血管内皮细胞表面,TM 具有抗炎作用[4],DN 患者外周血可溶性 TM 表达下降并与肾损伤相关[5-6],提示上调 TM 表达有助于改善 DN 病变。维生素 D 受体等具有上调 TM 表达并下调炎症反应的作用[7],其虽可下调炎症反应,但并不能延缓 DN 进展[7]。肝 X 受体(liver X receptor, LXR)表现为典型的核受体结构,包括 LXRα 和 LXRβ, T0901317 是其人工合成的配体[8-9]。我们前期细胞实验结果显示:T0901317 激活的 LXRα 通过抑制 NF-κB 活性而提高 TM 表达,并抑制高糖条件下肾小球内皮细胞炎症介质的分泌[10];进一步针对 db/db 小鼠的 Western blot 实验结果显示:T0901317 上调 DN 小鼠肾组织 TM 蛋白表达。本研究拟明确 T0901317 是否通过活化 LXRα 而减轻 db/db 小鼠肾损伤。以期为临床 DN 的发病机制和治疗提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物和主要试剂材料

8 周龄雄性 db/db 小鼠购于南京君科生物有限责任公司,与 8 周龄雄性 C57BL/6 小鼠均饲养于四川省人民医院实验动物中心(SPF 级),于 20~24 ℃、12 h 光暗周期并且自由进食。兔抗小鼠 VCAM-1 单克隆抗体(货号:sc-8304)、兔抗小鼠 ICAM-1 单克隆抗体(货号:sc-8439)、羊抗小鼠 LXRα 多克隆抗体(货号:sc-1202)和大鼠抗小鼠 LXRβ 单克隆抗体(货号:sc-133221)均购于美国 Santa Cruz Biotechnology 公司,T0901317 购于美国 Sigma 公司,重组腺病毒 Ad-TM-shRNA 和重组腺病毒空载体 Ad-ctrlshRNA(简称 Ad-ctrl)由成都帝肯科技有限公司合成并验证。

1.2 实验动物分组

12 周龄雄性 db/db 小鼠 36 只,应用随机数字表法进行完全随机化的分组,分为 6 组:生理盐水组(DN)、Ad-ctrl+DN 组、Ad-TMshRNA+DN 组、T0901317+DN 组、Ad-TMshRNA+T0901317+DN 组和 Ad-ctrl+T0901317+DN 组。根据前期实验,本研究选择出现了显著 DN 特征的 12 周龄雄性 db/db 鼠为实验对象,Ad-TM shRNA 选择可明显降低肾组织 TM 表达的剂量为 2.5×10^9 pfu,T0901317 选择可显著提高肾组织 TM 表达的剂量为 0.5 mg/(kg·d)。2.5×10^9 pfu Ad-TM-shRNA 和 Ad-ctrl 分别通过尾静脉注射到对应组的小鼠体内,1 周后 T0901317 按剂量 0.5 mg/(kg·d)灌胃对应组的小鼠且连续给药 7 d,末次给药后 4 周以安乐死处死小鼠后收集肾组织样本,同周龄雄性野生 C57BL/6 小鼠给予生理盐水胃饲做正常对照组(Ctrl)。

1.3 Western blot 检测肾组织 LXRα、LXRβ、VCAM-1 和 ICAM-1 表达

提取各分组小鼠肾组织总蛋白,检测总蛋白浓度后,取 50 μg 蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳后,将凝胶中蛋白质转移至聚偏二氟乙烯膜上。将标记好的膜转入牛奶中,封闭 1 h,分别滴加一抗(LXRα 抗体 1∶1 000、LXRβ 抗体 1∶1 000、VCAM-1 抗体 1∶1 000、ICAM-1 抗体 1∶1 500、GAPDH 抗体 1∶10 000),4 ℃摇床孵育过夜后将膜放到各个对应的二抗(用 TBST 按 1∶1 000 比例)孵育 1 h。在膜上均匀滴加曝光液并显色曝光。Western blot 条带采用 Image J 图像分析软件分析光密度,以目的条带和 GAPDH 条带积分光密度值的比值代表目的蛋白的相对表达量,每个实验组重复 3 次。

1.4 肾小球病理损害程度的判定

石蜡切片行 HE、PAS 等常规染色,PAS 染色切片在

200倍视野下进行分析,每张切片选择10个正切的肾小球,计算系膜区扩张指数(以系膜区/毛细血管襻面积比表示),取平均值作为每个标本的系膜区扩张指数[11]。

1.5　肾小管间质病理损害程度的判定

根据肾小管扩张程度、肾小管萎缩程度、肾小管上皮细胞空泡变性程度、间质纤维化程度及肾间质炎症细胞浸润程度的无、轻、中、重分别计0、1、2、3分,每例样本观察10个视野,结果以每例样本的相加总和平均值表示[12]。

1.6　血肌酐检测

将收集的血标本送至四川省人民医院检验科行血肌酐检测。

1.7　统计学分析

采用SPSS 11.0统计软件。计量资料数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,正态计量资料采用单因素方差分析或 t 检验。检验水准:$\alpha=0.05$。

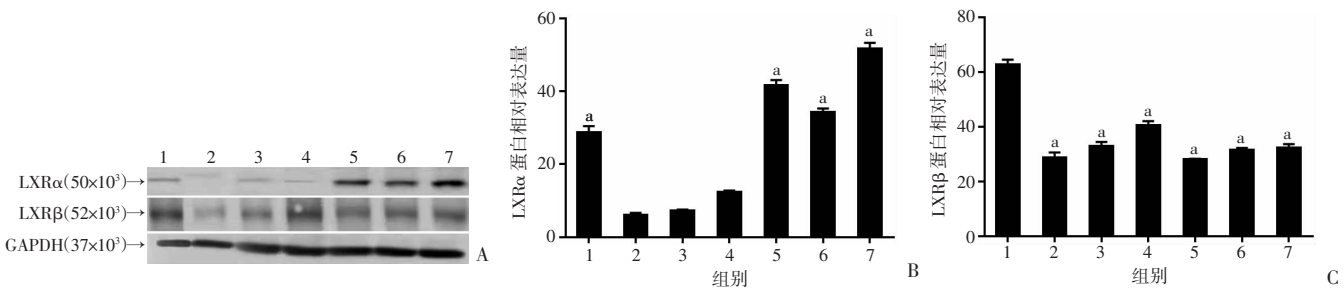
2　结果

2.1　T0901317对DN小鼠肾组织LXRα和LXRβ表达的影响

Western blot检测和光密度分析结果显示:DN组、Ad-ctrl+DN组和Ad-TMshRNA+DN组较野生小鼠(ctrl)组,肾组织LXRα表达下降($P<0.05$),与DN、Ad-ctrl+DN、Ad-TMshRNA+DN组比较,T0901317+DN组、Ad-TMshRNA+T0901317+DN组、Ad-ctrl+T0901317+DN组小鼠肾组织LXRα表达增加($P<0.05$,图1A、B)。DN小鼠各分组LXRβ表达较野生鼠下降($P<0.05$),T0901317对DN小鼠肾脏组织LXRβ表达无显著影响($P>0.05$,图1A、C)。

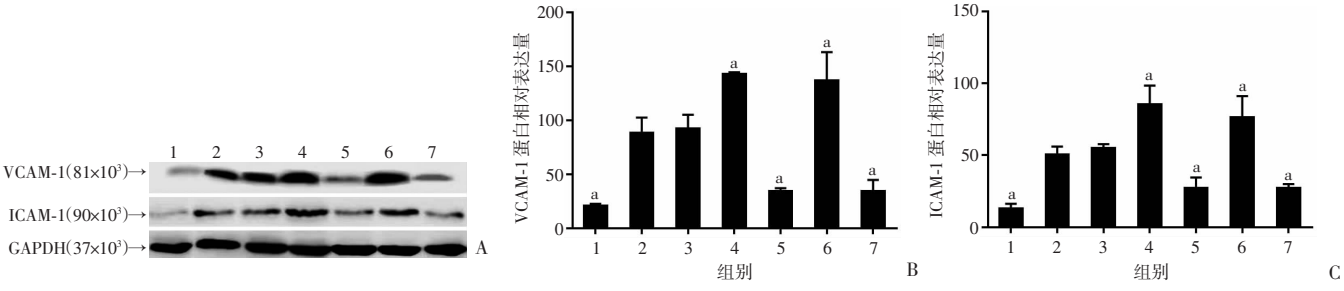
2.2　T0901317对DN小鼠肾组织VCAM-1和ICAM-1表达的影响

Western blot检测和光密度分析结果显示:与野生小鼠(ctrl)组比较,DN组、Ad-ctrl+DN组肾组织VCAM-1和ICAM-1表达均增加($P<0.05$),与DN组和Ad-ctrl+DN组比较,Ad-TMshRNA+DN和Ad-TMshRNA+T0901317+DN组小鼠肾组织VCAM-1、ICAM-1表达均增加($P<0.05$),而T0901317+DN组、Ad-ctrl+T0901317+DN组的小鼠肾组织VCAM-1和ICAM-1表达减少($P<0.05$),Ad-TMshRNA+DN组相比于Ad-TMshRNA+T0901317+DN组,VCAM-1和ICAM-1表达量无差异($P>0.05$,图2)。



1:Ctrl组;2:DN组;3:Ad-ctrl+DN组;4:Ad-TMshRNA+DN组;5:T0901317+DN组;6:Ad-TMshRNA+T0901317+DN组;7:Ad-ctrl+T0901317+DN组;A:Western blot检测LXRα和LXRβ表达;B:LXRα蛋白相对表达量($n=6$)　a:$P<0.05$,与DN组、Ad-TMshRNA+DN组和Ad-ctrl组比较;C:LXRβ蛋白相对表达量($n=6$)　a:$P<0.05$,与Ctrl组比较

图1　Western blot检测LXR激动剂T0901317对DN小鼠肾组织LXRα、LXRβ表达的影响

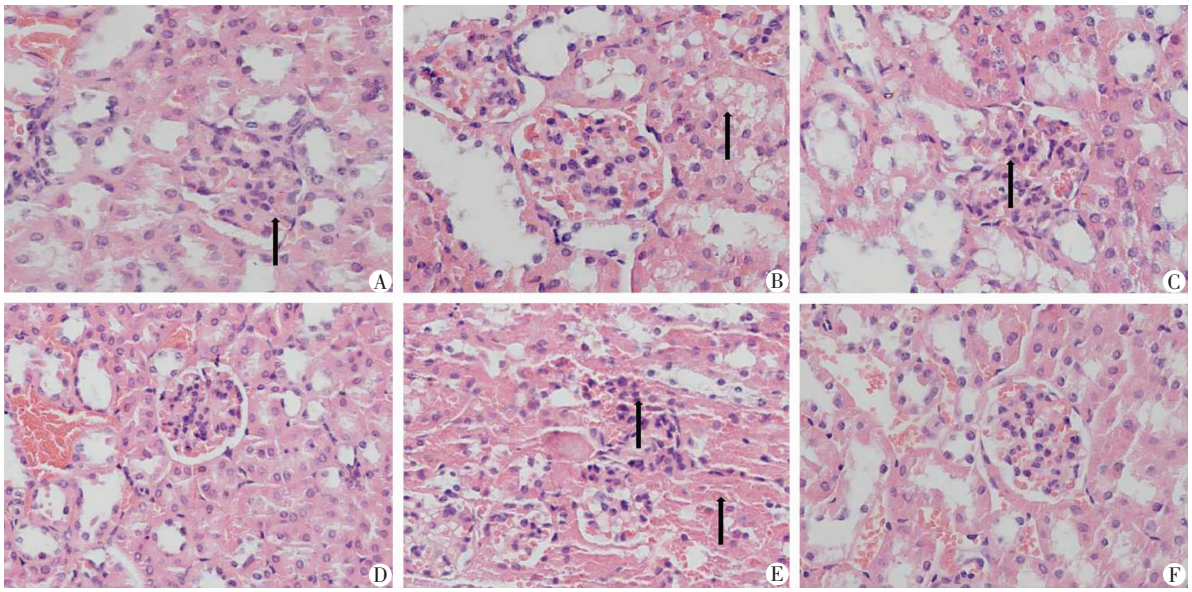


1:Ctrl组;2:DN组;3:Ad-ctrl+DN组;4:Ad-TMshRNA+DN组;5:T0901317+DN组;6:Ad-TMshRNA+T0901317+DN组;7:Ad-ctrl+T0901317+DN组;A:Western blot检测VCAM-1和ICAM-1表达;B:VCAM-1蛋白相对表达量($n=6$)　a:$P<0.05$,与DN组和Ad-ctrl组比较;C:ICAM-1蛋白相对表达量($n=6$)　a:$P<0.05$,与DN组和Ad-ctrl组比较

图2　Western blot检测LXR激动剂减少DN小鼠肾组织VCAM-1和ICAM-1表达

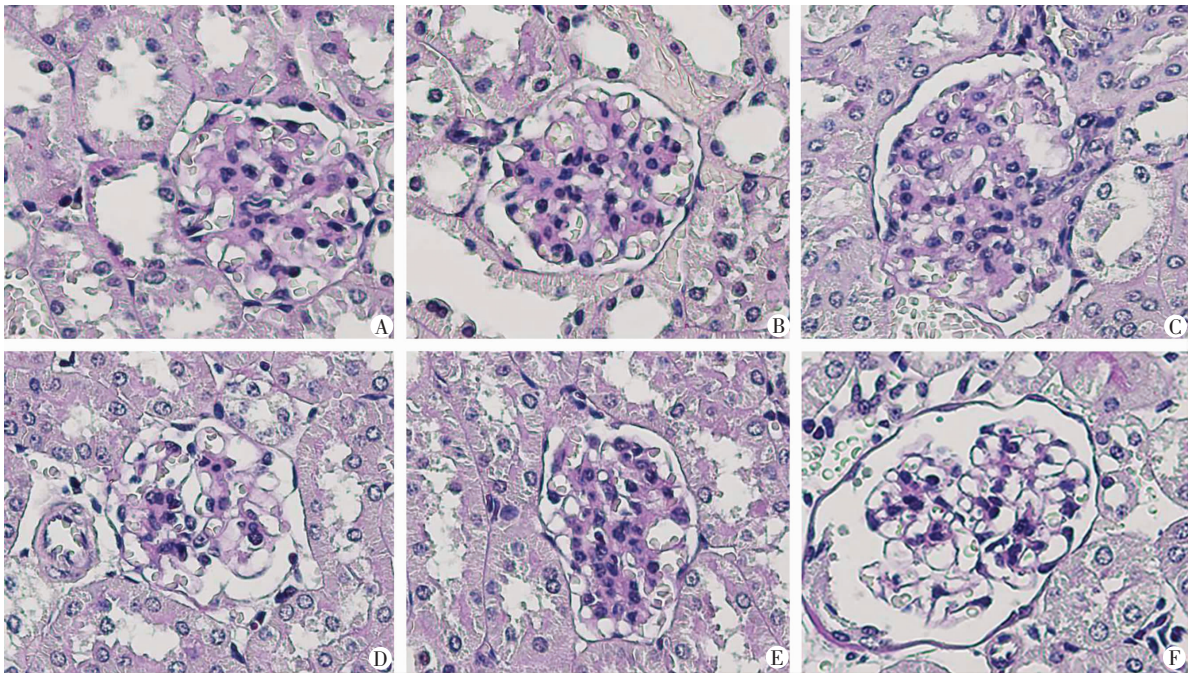
2.3 T0901317 对 DN 小鼠肾组织损伤的影响

与野生小鼠(ctrl)组比较,DN 组小鼠出现肾小球细胞外基质增多、系膜细胞增生、肾小管损伤(图 3)和系膜区扩张(图 4),血肌酐上升(表 1),Ad-TMshRNA 沉默后 DN 小鼠肾小球体积增大、系膜细胞增生明显、肾小管间质炎细胞浸润、间质纤维化增加(图 3)、系膜区进一步扩张(图 4),血肌酐上升明显(表 1),与 DN 组和 Ad-ctrl+DN 组比较,Ad-TMshRNA+DN 组和 Ad-TMshRNA+T0901317+DN 组小鼠肾小球系膜扩张指数和肾小管间质病变积分增加($P<0.05$),而 T0901317+DN 组、Ad-ctrl+T0901317+DN 组小鼠肾组织病理损伤程度减轻,血肌酐下降($P<0.05$,表 1)。



A:DN 组;B:Ad-ctrl+DN 组;C:Ad-TMshRNA+DN 组;D:T0901317+DN 组;E:Ad-TMshRNA+T0901317+DN 组;F:Ad-ctrl+T0901317+DN 组

图 3 LXR 激动剂 T0901317 改善 DN 小鼠肾组织损伤 (HE ×400)



A:DN 组;B:Ad-ctrl+DN 组;C:Ad-TMshRNA+DN 组;D:T0901317+DN 组;E:Ad-TMshRNA+T0901317+DN 组;F:Ad-ctrl+T0901317+DN 组

图 4 LXR 激动剂 T0901317 改善 DN 小鼠肾组织损伤 (PAS ×400)

表 1 LXR 激动剂 T0901317 改善 DN 小鼠肾组织损伤和血肌酐($n=6$,$\bar{x}\pm s$)

组别	系膜扩张指数	肾小管间质病变积分	血肌酐 /μmol·L^{-1}
Ctrl 组	7.7±1.74^{ab}	2.30±0.17^{ab}	26.32±2.41^{ab}
DN 组	12.3±2.52	7.1±1.63	45.41±2.89
Ad-ctrl+DN 组	11.8±2.33	6.7±1.37	43.53±2.74
Ad-TMshRNA+DN 组	21.5±3.65^{abc}	15.7±3.43^{abc}	64.74±3.57^{abc}
T0901317+DN 组	9.57±2.17^{ab}	4.1±0.98^{ab}	27.38±2.50^{ab}
Ad-TMshRNA+T0901317+DN 组	18.6±3.19^{ab}	13.9±3.12^{ab}	61.86±3.27^{ab}
Ad-ctrl+T0901317+DN 组	10.4±2.69^{ab}	5.0±0.84^{ab}	29.67±2.74^{ab}

a:$P<0.05$,与 DN 组比较;b:$P<0.05$,与 Ad-ctrl+DN 组比较;c:$P>0.05$,与 Ad-TMshRNA+T0901317+DN 组比较

3 讨论

本研究预实验结果显示:与选取的正常野生型 C57BL/6 小鼠比较,12 周龄 db/db 小鼠尿微量白蛋白明显升高,且出现肾细胞外基质增多、系膜细胞增生和肾小管损伤等典型的肾损害病理改变,故选择 12 周龄的 db/db 小鼠为实验对象,探讨 T0901317 是否通过活化 LXR、减少 VCAM-1 和 ICAM-1 表达而改善 db/db 小鼠肾损伤。以期为 DN 的发病机制和治疗提供实验依据。

炎症在 DN 发病过程中起到重要作用[1]。目前认为内源性抗炎机制包括抗炎类细胞因子、抗炎类花生酸和抗氧化剂等,此外,细胞因子抑制剂和细胞周期蛋白激酶抑制剂等也参与了炎症损伤的保护过程,而目前基于上述内源性抗炎机制的治疗并不能有效抑制 DN 的炎症反应和病变进展。因此,需要新的治疗策略解决上述问题。具有抗炎作用的 LXR 家族包括 LXRα 和 LXRβ,LXRα 多表达于肾脏、肝脏、巨噬细胞、脂肪,而 LXRβ 则广泛表达于机体各组织[8-9]。LXR 结合于相应 DNA 顺式作用元件,即与 RXRα(视黄醇 X 受体 α)形成异源二聚体,而 LXR 激动剂 T0901317 可使 LXR/RXRα 异源二聚体空间结构改变,并使其与共抑制因子脱离,募集辅助激活因子,再通过与相应靶基因启动子上的 LXR 反应元件结合,激活 LXR 靶基因 ABCA1 的转录及其下游信号通路[13],在动脉粥样硬化斑块形成、炎症、控制胆固醇流出、磷脂代谢等方面发挥作用[14]。本研究通过 Western blot 检测结果证实,DN 组、Ad-ctrl+DN 组和 Ad-TMshRNA+DN 组相比于野生小鼠组,肾组织 LXRα 和 LXRβ 表达下降,T0901317 干预后,DN 小鼠肾组织 LXRα 表达增加,Ad-TM shRNA 沉默 TM 后,LXRα 表达较 DN 对照组无明显变化,说明 TM 对 LXRα 表达无影响。DN 小鼠各分组 LXRβ 表达较野生鼠下降,T0901317 对 DN 小鼠肾脏组织 LXRβ 表达无显著影响,提示在本实验中,T0901317 主要上调 DN 小鼠肾组织 LXRα 表达。

正常生理状态下,TM 主要分布于血管内皮细胞表面,当内皮细胞受损伤,TM 胞外段从内皮细胞脱落而释放入血[4],DN 鼠肾小球内皮细胞 TM 表达下降并与肾损伤相关[15],临床发现 DN 患者血管内皮细胞 TM 表达下降,尿白蛋白水平升高,说明上调内皮细胞 TM 表达,有助于减轻血管内皮细胞损害和肾损害,文献[16-17]报道人可溶性 TM 可改善抗肾小球基底膜抗体肾炎大鼠炎症反应和小鼠缺血再灌注肾损伤,证实 TM 具有肾保护作用。我们前期 Western blot 检测结果显示:相比于野生小鼠,DN 小鼠肾组织 TM 表达下降,T0901317 促进 DN 小鼠肾组织 TM 表达,沉默 TM 后再给予 T0901317,TM 表达无增加,说明 T0901317 通过激活 LXR 而增加 DN 小鼠肾组织 TM 表达。

本研究进一步观察 T0901317 激活 LXRα 对 DN 小鼠肾脏炎症反应和肾病理损伤的影响,结果显示:DN 小鼠相比于野生鼠,肾组织 VCAM-1 和 ICAM-1 表达均增加,肾小球系膜扩张指数和肾小管-间质病变加重,血肌酐上升,沉默 TM 后,DN 小鼠肾组织 VCAM-1 和 ICAM-1 表达增加、肾组织病理损伤加重,血肌酐进一步升高,而 T0901317 干预后,DN 小鼠肾组织 VCAM-1 和 ICAM-1 表达减少、肾损伤减轻,血肌酐下降,Ad-TMshRNA + DN 组相比于 Ad-TMshRNA + T0901317+DN 组,VCAM-1 和 ICAM-1 表达量差异均无统计学意义,提示 T0901317 激活 LXRα 可减轻肾脏炎症反应、病理损伤和血肌酐,但沉默 TM 后再给予 T0901317 激动,肾脏炎症反应、病理损伤和血肌酐无减轻,结合我们已有的实验结果,提示 T0901317 通过活化 LXRα 上调 TM 表达而减少 VCAM-1 和 ICAM-1 表达并改善 db/db 小鼠肾损伤,该结果与我们前期发现活化的 LXRα 通过上调 TM 表达而抑制高糖下肾小球内皮细胞炎症反应的作用相一致[10]。

综上,本研究发现 LXR 激动剂 T0901317 通过活化 LXRα 抑制肾组织 ICAM-1 和 VCAM-1 表达并改善 db/db 小鼠肾损伤,为通过活化 LXRα 减轻 DN 小鼠肾损伤提供了实验依据,进一步需在 LXRα 基因敲入或 LXRα 基因敲除鼠中明确 LXRα 调节炎症反应的具体机制。

参考文献:

[1] KARIMI Z, KAHE F, JAMIL A, *et al*. Intercellular adhesion molecule-1 in diabetic patients with and without microalbuminuria[J]. Diabetes Metab Syndr, 2018, 12(3): 365-368. DOI:10.1016/j.dsx.2017.12.028.

[2] HELLEMONS M E, KERSCHBAUM J, BAKKER S J, *et al*. Validity of biomarkers predicting onset or progression of nephropathy in patients with Type 2 diabetes: a systematic review[J]. Diabet Med, 2012, 29(5): 567-577. DOI:10.1111/j.1464-5491.2011.03437.x.

[3] NAVARRO-GONZÁLEZ J F, MORA-FERNÁNDEZ C, MUROS DE FUENTES M, *et al*. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2011, 7(6): 327-340. DOI:10.1038/nrneph.2011.51.

[4] DROŻDŻ D, ŁATKA M, DROŻDŻ T, *et al*. Thrombomodulin as a new marker of endothelial dysfunction in chronic kidney disease in children[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 1619293. DOI:10.1155/2018/1619293.

[5] MATSUMOTO K, YANO Y, GABAZZA E C, *et al*. Inverse correlation between activated protein C generation and carotid atherosclerosis in Type 2 diabetic patients[J]. Diabet Med, 2007, 24(12): 1322-1328. DOI:10.1111/j.1464-5491.2007.02289.x.

[6] LI F L, YANG N S, ZHANG L L, *et al*. Increased expression of Toll-like receptor 2 in rat diabetic nephropathy[J]. Am J Nephrol, 2010, 32(2): 179-186. DOI:10.1159/000317023.

[7] PALOMER X, GONZÁLEZ-CLEMENTE J M, BLANCO-VACA F, *et al*. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Obes Metab, 2008, 10(3): 185-197. DOI:10.1111/j.1463-1326.2007.00710.x.

[8] HIEN H T M, HA N C, THOM L T, *et al*. Squalene promotes cholesterol homeostasis in macrophage and hepatocyte cells via activation of liver X receptor (LXR) α and B[J]. Biotechnol Lett, 2017, 39(8): 1101-1107. DOI:10.1007/s10529-017-2345-y.

[9] FESSLER M B. The challenges and promise of targeting the liver X receptors for treatment of inflammatory disease[J]. Pharmacol Ther, 2018, 181: 1-12. DOI:10.1016/j.pharmthera.2017.07.010.

[10] DING H L, LI Y, FENG Y L, *et al*. LXR agonist T0901317 upregulates thrombomodulin expression in glomerular endothelial cells by inhibition of nuclear factor-κB[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(6): 4888-4896. DOI:10.3892/mmr.2016.5138.

[11] SHANKLAND S J, SCHOLEY J W, LY H, *et al*. Expression of transforming growth factor-beta 1 during diabetic renal hypertrophy[J]. Kidney Int, 1994, 46(2): 430-442. DOI:10.1038/ki.1994.291.

[12] AUSTIN H A 3rd, MUENZ L R, JOYCE K M, *et al*. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome[J]. Kidney Int, 1984, 25(4): 689-695. DOI:10.1038/ki.1984.75.

[13] YANG C C, ZHOU C J, LI J, *et al*. Quantitative proteomic study of the plasma reveals acute phase response and LXR/RXR and FXR/RXR activation in the chronic unpredictable mild stress mouse model of depression[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1): 93-102. DOI:10.3892/mmr.2017.7855.

[14] ENDO-UMEDA K, NAKASHIMA H, UMEDA N, *et al*. Dysregulation of kupffer cells/macrophages and natural killer T cells in steatohepatitis in LXRα knockout male mice[J]. Endocrinology, 2018, 159(3): 1419-1432. DOI:10.1210/en.2017-03141.

[15] ISERMANN B, VINNIKOV I A, MADHUSUDHAN T, *et al*. Activated protein C protects against diabetic nephropathy by inhibiting endothelial and podocyte apoptosis[J]. Nat Med, 2007, 13(11): 1349-1358. DOI:10.1038/nm1667.

[16] TACHIBANA S, IYODA M, MATSUMOTO K, *et al*. Recombinant human soluble thrombomodulin attenuates antiglomerular basement membrane glomerulonephritis in Wistar-Kyoto rats through anti-inflammatory effects[J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(5): 774-782. DOI:10.1093/ndt/gfy201.

[17] OZAKI T, ANAS C, MARUYAMA S, *et al*. Intrarenal administration of recombinant human soluble thrombomodulin ameliorates ischaemic acute renal failure[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(1): 110-119. DOI:10.1093/ndt/gfm563.

(收稿:2019-07-29;修回:2019-09-21)

(编辑 吴培红)