

基础研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.12.006

肝 X 受体激动剂 T0901317 对缺氧复氧损伤人脐静脉内皮细胞的保护及机制研究

周 敏, 李法琦

(重庆医科大学附属第一医院老年病科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨肝 X 受体激动剂 T0901317 激活肝 X 受体对人脐静脉内皮细胞(Human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)缺氧复氧(Anoxia/reoxygenation, A/R)损伤的影响及其可能机制。方法:传代培养 HUVECs, 建立 A/R 模型, 实验分为 6 组:正常对照组, 单纯缺氧(Anoxia, AN)组, 缺氧复氧(A/R)组, A/R+入不同浓度(0.1、1、10 $\mu\text{mol/L}$)肝 X 受体激动剂 T0901317 干预组(A/R+T 0.1 组、A/R+T 1 组+A/R+T 10 组)。流式细胞术检测各组细胞凋亡率;RT-PCR 方法检测各组细胞间黏附分子-1 (Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)mRNA 表达;凝胶电泳迁移率分析法检测各组核转录因子- κB (Nuclear factor- κB , NF- κB)的活性。结果:与正常对照组比较, 单纯缺氧组、缺氧复氧组的细胞凋亡率升高, ICAM-1、IL-6 mRNA 的表达增高, NF- κB 活性增强($P<0.05$)。与 A/R 组比较, A/R+T 0.1, A/R+T 1 组显著抑制 A/R 损伤引起的细胞凋亡, 减少炎症因子 ICAM-1、IL-6 mRNA 的表达, 并明显抑制 A/R 损伤造成的 NF- κB 活化($P<0.05$)。与 A/R+T 0.1 组比较, A/R+T 1 组细胞凋亡率, ICAM-1、IL-6 的表达及 NF- κB 活性均降低($P<0.05$)。结论:适当剂量(0.1、1 $\mu\text{mol/L}$)T0901317 可激活 HUVECs 肝 X 受体, 对 A/R 引起的 HUVECs 损伤起保护作用, 其机制可能与抑制 NF- κB 转录活性从而下调 NF- κB 通路下游炎症因子如 ICAM-1、IL-6 的表达有关。

【关键词】肝 X 受体;缺氧复氧损伤;人脐静脉内皮细胞;核转录因子- κB **【中国图书分类法分类号】**R318.11**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-05-03

Effects and mechanisms of LXRs agonist T0901317 on human umbilical vein endothelial cells injury induced by anoxia/reoxygenation

ZHOU Min, LI Faqi

(Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the effects and mechanisms of liver X receptors (LXRs) agonist T0901317 on human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) injury induced by anoxia/reoxygenation (A/R). **Methods:** HUVECs were cultivated and divided into 6 groups randomly: normal control group, anoxia (AN) group, A/R group, A/R groups with different concentrations of T0901317 (0.1, 1, 10 $\mu\text{mol/L}$; A/R+T 0.1 group, A/R+T 1 group, A/R+T10 group). The apoptosis rate of HUVECs was detected by flow cytometry. The

作者介绍:周 敏(1984-),女,硕士,

研究方向:老年医学心血管方向。

通信作者:李法琦,男,教授,Email:faqili_2006@yahoo.com.cn。

[14] 李玉林.病理学[M].第6版.北京:人民卫生出版社,2004:24.

Li Y L.Pathology[M].6th ed.Beijing:People's Medical Publishing House, 2004:24.

[15] 蔡 黔.线粒体在细胞凋亡中的作用研究进展[J].西北国防医学杂志,2002,23(5):367-369.

Cai Q.Research progress on the function of mitochondria in cell apoptosis[J].Medical Journal of National Defending Forces in Northwest China, 2002,23(5):367-369.

[16] Volbracht C,Leist M,Kolb S A.Apoptosis in caspase-inhibited neurons[J].Mol Med,2001,7(1):36-48.

[17] Knoblach S M,Nikolaeva M,Hung X.Multiple caspases are activated after traumatic brain injury:evidence for involvement in function-

al outcome.[J].J Neurotrauma,2002,19(10):1155-1170.

[18] 张文华,周 璐,徐淑军,等.Caspase-3 激活和细胞色素 C 释放在脑缺血再灌注损伤中的作用[J].山东大学学报(医学版),2007,45(12):1193-1194.

Zhang W H,Zhou L,Xu S J,et al.Effects of caspase-3 activation and cytochrome C release in cerebral ischemia reperfusion injury[J].Journal of Shandong University (Health Sciences),2007,45(12):1193-1194.

[19] 冯 妍.胎膜早破与细胞凋亡的相关性研究[D].呼和浩特:内蒙古医学院,2007.

Feng Y.Correlative study on premature rupture of fetal membranes and apoptosis[D].Hohhot:Inner Mongolia Medical College,2007.

(责任编辑:唐秋姗)

gene expressions of intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) and interleukin-6(IL-6) were assessed by RT-PCR. The activity of nuclear factor- κ B(NF- κ B) was detected by EMSA. **Results:** Compared with those in normal control group, apoptosis rates of HUVECs were increased significantly, gene expressions of inflammatory factors ICAM-1 and IL-6 were increased, activity of NF- κ B was increased significantly in AN group and A/R group ($P<0.05$). Compared with those in A/R group, cells apoptosis rates were decreased in A/R+T 0.1 group and A/R+T 1 group ($P<0.05$), gene expressions of ICAM-1 and IL-6 were inhibited in A/R+T 0.1 group and A/R+T 1 group ($P<0.05$), moreover, activity of NF- κ B was decreased significantly in A/R+T 0.1 group and A/R+T 1 group ($P<0.05$). Compared with those in A/R+T 0.1 group, cells apoptosis rates, gene expressions of ICAM-1 and IL-6 and activity of NF- κ B were reduced significantly in A/R+T 1 group ($P<0.05$). **Conclusions:** Proper dose of T0901317 (0.1, 1 μ mol/L) can activate LXRs and protect HUVECs from A/R injury. The mechanisms of T0901317 may associate with the inhibition of NF- κ B activation and downregulation of ICAM-1 and IL-6 gene expression.

【Key words】liver X receptor; anoxia/reoxygenation; human umbilical vein endothelial cells; nuclear factor- κ B

心肌缺血再灌注损伤(Myocardial ischemia/reperfusion injury, MIRI)是指缺血期处于可逆损伤的心肌细胞,经恢复血液供应后产生的新损伤,发生机制与氧自由基、钙超载、中性粒细胞激活、能量代谢障碍、血管内皮细胞功能障碍、心肌细胞凋亡等有关。其中,血管内皮细胞的大量凋亡及过度炎症反应是 MIRI 损伤的重要原因,也是目前研究的热点之一。肝 X 受体(Liver X receptors, LXRs)包括 LXR α 和 LXR β (亦分别称为 NR1H3 和 NR1H2),属于核受体超家族, LXRs 的两个成员 LXR α 和 LXR β 有很大的序列同源性^[1],目前大都将两者作为一个整体进行研究。 LXRs 是细胞内胆固醇和血脂代谢的敏感器,参与调节机体多种生理活动,包括增强机体的胆固醇逆向转运、降低炎症反应和调节糖代谢等^[2],因此, LXRs 有望作为治疗心脑血管疾病、代谢性疾病和炎症疾病的药物靶点。目前以 LXRs 为靶点保护缺血再灌注损伤(Ischemia reperfusion injury, IRI)的研究较少,有研究发现,激活脑和肠内的 LXRs 可以减轻炎症反应从而达到保护脑和肠的 IRI^[3~5]。有证据表明 LXRs 可能参与抑制核转录因子- κ B(Nuclear factor kappa B, NF- κ B)途径, LXRs 在脑缺血的神经保护机制可能与阻断 NF- κ B 的激活及其此后的环氧合酶(Cyclooxygenase 2, COX2)抑制有关^[3],人工合成激动剂 T0901317 激活 LXR α 可改善啮齿动物模型出血后复苏的肺部炎症反应,其炎症反应的减轻与休克早期抑制 NF- κ B 的活化同步^[6]。结合目前所发现的 LXRs 在 IRI 的保护性作用,推测 LXRs 对 MIRI 同样有保护作用,其机制可能与 LXRs 抑制 NF- κ B 的表达与活性以及其导致的下游炎症因子释放有关。本研究通过培养人脐静脉血管内皮细胞(Human umbilical vein endothelial cells, HUVECs),

建立缺氧复氧(Anoxia/reoxygenation, A/R)模型模拟在体 IRI,研究激活 LXRs 对 MIRI 的保护作用及其可能机制,为 MIRI 的治疗寻找新的思路。

1 材料和方法

1.1 材料

HUVECs 由重庆医科大学附属第一医院神经病学实验室保存;RPMI1640 细胞培养基购自美国 Hyclone 公司;胰蛋白酶、无糖 DMEM 培养基、DMSO 购自美国 Gibco 公司;无支原体优等胎牛血清购自杭州四季青生物材料工程研究所;三气培养箱(Forma3131)购自美国 Thermo 公司;T0901317 购自 Gayman 公司;Trizol 试剂、逆转录试剂盒、PCR 扩增试剂盒购自大连宝生物公司;凝胶电泳迁移率分析(Electrophoretic mobility shift assay, EMSA)试剂盒购自 PIERCE 公司;NF- κ B P65 生物素标记探针序列购自碧云天生物。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与实验分组 HUVECs 用含 10%胎牛血清的 RPMI 1640 培养基在 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂、100%湿度的孵箱中常规培养。将培养的 HUVECs 分为 6 组:正常对照组、单纯缺氧(Anoxia, AN)组、缺氧复氧(A/R)组、A/R+肝 X 受体激动剂 T0901317 0.1 μ mol/L 干预组(A/R+T 0.1)、A/R+肝 X 受体激动剂 T0901317 1 μ mol/L 干预组(A/R+T 1)、A/R+肝 X 受体激动剂 T0901317 10 μ mol/L 干预组(A/R+T 10)。T0901317 溶于 DMSO 中,在缺氧 2 h 后换入复氧液时加入,再复氧 1 h。

1.2.2 A/R 模型的制作 将生长至稳定状态的 HUVECs 用 PBS 冲洗 3 遍,换用无血清无糖 DMEM 培养基作为缺氧液,放入三气培养箱,设定温度 37 $^{\circ}$ C, CO₂ 浓度 5%, O₂ 浓度 1%。缺氧 2 h 后取出培养瓶,弃缺氧液,换入含 10%胎牛血清的 RPMI 1640 培养基作为复氧液,放入 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 常规培养箱中复氧 1 h。

1.2.3 流式细胞技术检测细胞凋亡率 收集处理后的各组细胞,将细胞悬浮于 500 ml 的 Binding Buffer 中,加入 FITC 标记的 Annexin-V (20 μ g/ml) 5 μ l, PI 染液 (50 μ g/ml) 10 μ l, 轻

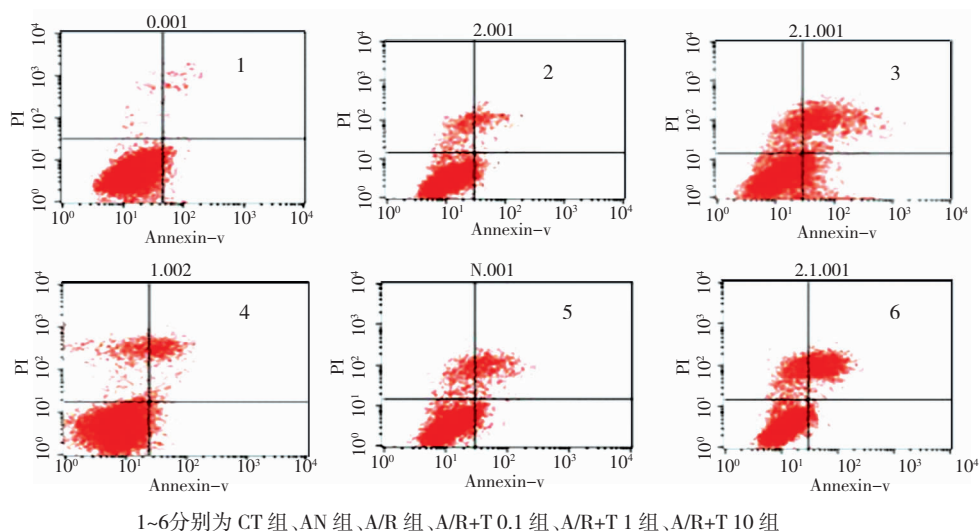


图 1 流式细胞技术检测 HUVECs 凋亡

Fig.1 Apoptosis rate of HUVECs detected by flow cytometry

轻震荡混匀;室温下避光孵育 10 min 在 1 h 内,进行流式细胞仪检测。

1.2.4 RT-PCR 方法检测细胞间黏附分子-1 (Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) mRNA 表达 检测各组细胞中 ICAM-1、IL-6 的 mRNA 水平。Trizol 总 RNA 抽提试剂盒提取各组细胞总 RNA,测 A260/A280 在 1.8~2.0 之间,取 1 μ g 总 RNA 逆转录为 cDNA。引物序列为:ICAM-1 上游 5'-GCAGACAGTGACCATCTAC-AGC-3',下游 5'-GCCATCCTTTAGACACTTGAGC-3',退火温度 59 $^{\circ}$ C,扩增产物长度 400 bp;IL-6 上游 5'-AGAAGCTCTATCTCCAG-3' CCCCT,下游 5'-TCTTTGGAAGTTCA-GGTTGTT-3',退火温度 58 $^{\circ}$ C,扩增产物长度 315 bp;GAPDH 上游 5'-AGGTCGGAGTCAACGGATTG-3',下游 5'-GTGA-TGGCATGGACTGTGGT-3',退火温度 59 $^{\circ}$ C,扩增产物长度 532 bp。逆转录(RT)条件为 37 $^{\circ}$ C 反应 15 min,85 $^{\circ}$ C 反应 5 s。PCR 反应条件为 94 $^{\circ}$ C 预变性 3 min,94 $^{\circ}$ C 变性 30 s,退火温度退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s,扩增 30 个循环,最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min。PCR 扩增产物取 3 μ l,2%琼脂糖凝胶电泳。

1.2.5 EMSA 检测 NF- κ B 活性 收集处理后的各组 HUVECs,按照细胞核蛋白抽提试剂盒提取细胞核蛋白,采用 Bradford 法测蛋白质浓度。NF- κ B P65 生物素标记探针序列为:5'-AGTTGAGGGGACTTTCCAGGC-3',5'-GCCTGGG-AAAGTCCCCTCAACT-3'。按照 EMSA 试剂盒说明,生物素标记探针,配制 6% 非变性聚丙烯酰胺凝胶,进行蛋白与探针反应,上样 10 μ l,100 V 电泳至溴酚蓝于 2/3 处,经电转移,交联,封闭,抗体反应,洗脱等步骤,最后在发光检测信号。采用 Gel Pro 4.0 软件分析 NF- κ B 条带的 IOD 参考数值

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 进行统计学处理,数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 流式细胞技术检测 HUVECs 凋亡

与 CT 组比较,其余各组细胞凋亡率增加,A/R 组较 AN 组凋亡率增加,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。A/R+T 0.1 组、A/R+T 1 组凋亡率较 A/R 组降低 ($P < 0.05$),A/R+T 10 组与 A/R 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。其中,A/R+T 1 组与 AN 组比较凋亡率无差异 ($P > 0.05$),且 A/R+T 1 组凋亡率较 A/R+T 0.1 组降低 ($P < 0.05$),说明 A/R+T 1 组对 A/R 损伤后的细胞的保护最佳(图 1、表 1)。

表 1 流式细胞技术检测 HUVECs 凋亡率及 HUVECs 缺氧、复氧、激动剂干预后 NF- κ B 活性 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab.1 Apoptosis rate of HUVECs detected by flow cytometry
Activity of NF- κ B in HUVECs detected by EMSA ($\bar{x} \pm s, n=3$)

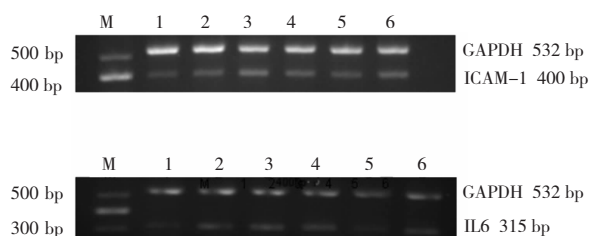
分组	凋亡率 (%)	NF- κ B
正常对照组	2.54 $\pm$ 0.71 ^{bc}	118.23 $\pm$ 3.09 ^{bc}
AN 组	5.90 $\pm$ 0.83 ^{abc}	253.11 $\pm$ 35.54 ^{abc}
A/R 组	17.99 $\pm$ 2.22 ^{ac}	521.48 $\pm$ 7.36 ^{ac}
A/R+T 0.1 组	10.46 $\pm$ 2.75 ^{ab}	456.43 $\pm$ 12.51 ^{ab}
A/R+T 1 组	6.64 $\pm$ 0.63 ^{abcd}	319.69 $\pm$ 4.04 ^{abc}
A/R+T 10 组	16.34 $\pm$ 2.53 ^{ac}	512.59 $\pm$ 11.03 ^{ac}

注:a,与正常对照组比, $P < 0.05$;b,与 A/R 组比, $P < 0.05$;c,与 A/R+T 0.1 组比, $P < 0.05$;d,与 AN 组比, $P > 0.05$

2.2 RT-PCR 方法检测 ICAM-1、IL-6 mRNA 表达

将目的基因条带 ICAM-1、IL-6 mRNA 和内参 GAPDH 的平均吸光度值作半定量分析。与正常对照组比较,缺氧、A/R 均诱导 ICAM-1、IL-6 mRNA 转录水平表达增高,A/R

组较 AN 组进一步诱导 ICAM-1、IL-6 mRNA 的表达 ($P < 0.05$)。A/R+T 0.1 组、A/R+T 1 组 ICAM-1、IL-6 mRNA 的表达较 A/R 组降低 ($P < 0.05$), 而 A/R+T 10 组 ICAM-1、IL-6 mRNA 的表达与 A/R 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。A/R+T 0.1 组与 A/R+T 10 组 ICAM-1、IL-6 mRNA 的表达的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。A/R+T 1 组 ICAM-1、IL-6 mRNA 的表达较 A/R+T 0.1 组降低 ($P < 0.05$), 说明 A/R+T1 组对 A/R 损伤细胞的保护作用最佳 (图 2、图 3)。



M 为 DNA Marker DL1000, 1~6 泳道为正常对照组、AN 组、A/R 组、A/R+T 0.1 组、A/R+T 1 组、A/R+T 10 组

图 2 ICAM-1、IL-6 的 mRNA 电泳图

Fig.2 Electrophoretogram of ICAM-1 and IL-6 mRNA

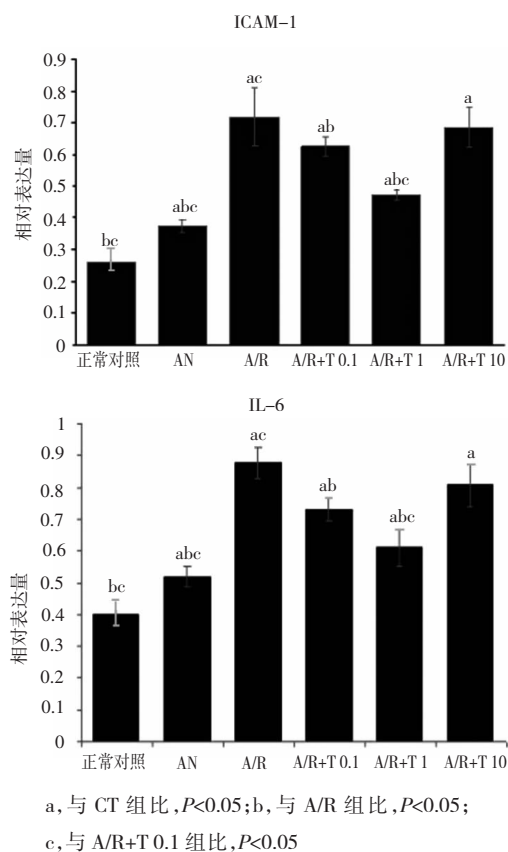


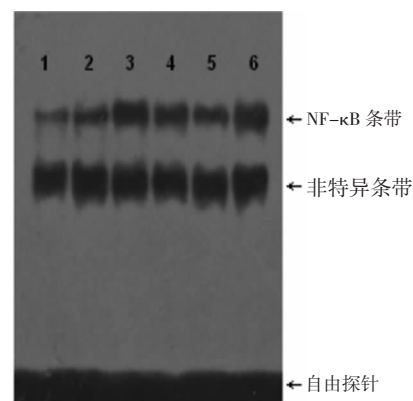
图 3 ICAM-1、IL-6 的 mRNA 相对表达量

Fig.3 Relative expression of ICAM-1 and IL-6 mRNA

2.3 EMSA 检测 NF- κ B 活性

采用 Gel Pro 4.0 软件分析 (NF- κ B 条带) IOD 参考数值。与正常对照组比较, AN 组、A/R 组 NF- κ B 的活性增加, A/R

组 NF- κ B 活性较 AN 组增高 ($P < 0.05$), 说明缺氧、A/R 进一步诱导 NF- κ B 的活性表达。与 A/R 组比较, A/R+T 0.1 组、A/R+T 1 组 NF- κ B 的活性被抑制 ($P < 0.05$), 而 A/R+T 10 组与 A/R 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), NF- κ B 活性抑制不明显。A/R+T 1 组 NF- κ B 的活性较 A/R+T 0.1 组降低 ($P < 0.05$), 说明 A/R+T 1 组对 A/R 损伤后的 NF- κ B 活性抑制最明显 (图 4、表 1)。



1~6 分别为正常对照组、AN 组、A/R 组、A/R+T 0.1 组、A/R+T 1 组、A/R+T 10 组

图 4 EMSA 检测 NF- κ B 活性

Fig.4 Activity of NF- κ B detected by EMSA

3 讨论

MIRI 可导致炎症反应加速细胞凋亡进程^[7], 进而可以进一步损伤梗死部位周围的活性组织, 而血管内皮细胞的大量凋亡和炎症反应则伴随着 MIRI 的整个病理生理过程。因此, 保护再灌注损伤中的血管内皮细胞是治疗 MIRI 的一个重要方向。

NF- κ B 是一种重要的核转录因子, 广泛存在于多种细胞中, 参与免疫、炎症、细胞增殖、细胞凋亡等多种途径的转录调控^[8]。在 MIRI 中, NF- κ B 扮演了重要的角色, 转录产生的细胞因子和黏附分子如肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、ICAM-1、单核细胞趋化因子-1、选择素等, 可直接或间接通过活性氧而导致心肌和血管内皮细胞的损伤^[9,10]。

LXRs 的主要作用是调节胆固醇在细胞内的动态平衡以及脂肪酸代谢, 随着人们对 LXRs 的重视和逐步研究, 发现其在炎症调控中也具有重要作用。不少证据表明, 激活 LXRs 能抑制细菌、脂多糖、TNF- α 和白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 刺

激所产生的炎症因子,这些炎症因子包括诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和 COX2、IL-6 和 IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白-1(Monocyte chemoattractant protein-1)、MCP-3 和人基质金属蛋白酶-9,这与 LXR α 抑制 NF- κ B 的表达有关^[11]。

T0901317 是 LXR α 的高亲和力非甾体类人工合成配体,可同时激活 LXR α 和 LXR β ,T0901317 在半数有效浓度(E50)约 20~100 nmol/L 时即可导致 LXR α 的活化^[12]。本研究通过培养 HUVECs,通过对糖氧及血清的剥夺模拟在体的缺血,再复氧复糖复血清模拟血液的再复流,成功建立缺血再灌注模型,使用 T0901317 对其进行观察。结果显示,适当剂量的 T0901317(0.1、1 μ mol/L)对 IRI 后的 HUVECs 有保护作用,明显抑制再灌注损伤后 HUVECs 凋亡,降低核转录因子 NF- κ B 的转录活性,同时抑制 NF- κ B 转录途径下游炎症因子 ICAM-1、IL-6 的表达,从而起到保护血管内皮损伤的作用。尤其当加入 T0901317 剂量为 1 μ mol/L 时,其对 A/R 损伤 HUVECs 的保护作用更为明显,明显降低细胞凋亡率,抑制 NF- κ B 的转录活性,减少 ICAM-1、IL-6 的表达,这说明可能存在一定的浓度剂量关系。值得注意的是,当加入 T0901317 的剂量为 10 μ mol/L 时,并没有起到对 HUVECs 的保护作用,不能够减轻 A/R 导致的 HUVECs 凋亡以及 NF- κ B 及其下游因子 ICAM-1、IL-6 的表达增高,这可能与前面的研究工作中所发现的高浓度人工合成激动剂可能诱导内皮细胞炎症指标的表达有关^[13]。

通过目前的研究,观察到适当剂量的 T0901317 激活 LXR α ,可抑制 HUVECs A/R 损伤中 NF- κ B 活化从而减少其下游炎症因子如 ICAM-1、IL-6 的释放,降低 HUVECs A/R 损伤凋亡率,从而保护 IRI 中的内皮细胞。这与 Cheng、Crisafulli、Solan 等^[3,4,6]研究发现 LXR α 在动物内脏的 IRI 中可能参与抑制 NF- κ B 途径的结果一致。拟进行下一步动物实验,建立在体的心肌缺血再灌注模型,进一步验证假设,以期治疗 MIRI 寻找新的方向。

参 考 文 献

- [1] Zelcer N, Tontonoz P. Liver X receptors as integrators of metabolic and inflammatory signaling[J]. *Clin Invest*, 2006, 116(3): 607-614.
- [2] Zhao C, Dahlman-Wright K. Liver X receptor in cholesterol metabolism[J]. *J Endocrinol*, 2010, 204(3): 233-240.
- [3] Cheng O, Ostrowski R P, Liu W, et al. Activation of liver X receptor reduces global ischemic brain injury by reduction of nuclear factor- κ B[J]. *Neuroscience*, 2010, 166(4): 1101-1109.
- [4] Crisafulli C, Di Paola R, Mazzon E, et al. Liver X receptor agonist treatment reduced splanchnic ischemia and reperfusion injury[J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 87(2): 309-321.
- [5] Zhao X, Strong R, Zhang J, et al. Neuronal PPAR γ deficiency increases susceptibility to brain damage after cerebral ischemia[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(19): 6186-6195.
- [6] Solan P D, Piraino G, Hake P W, et al. Liver X receptor α activation with the synthetic ligand T0901317 reduces lung injury and inflammation after hemorrhage and resuscitation via inhibition of the nuclear factor- κ B pathway[J]. *Shock*, 2011, 35(4): 367-374.
- [7] Gottlieb R A. Cell death pathways in acute ischemia/reperfusion injury[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2011, 16(3-4): 233-238.
- [8] Hayden M S, Ghosh S. NF- κ B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(3): 203-234.
- [9] Zhang H M, Tang D L, Tong L, et al. Gualou xiebai banxia decoction inhibits NF- κ B-dependent inflammation in myocardial ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *J Tradit Chin Med*, 2011, 31(4): 338-343.
- [10] Fan H, Sun B, Gu Q, et al. Oxygen radicals trigger activation of NF- κ B and AP-1 and upregulation of ICAM-1 in reperfused canine heart[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 282(5): 1778-1786.
- [11] Wang D, Liu M, Wang Y, et al. Synthetic LXR agonist T0901317 attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(12): 2098-2103.
- [12] Schultz J R, Tu H, Luk A, et al. Role of LXR α in control of lipogenesis[J]. *Genes Dev*, 2000, 14(22): 2831-2838.
- [13] Morello F, Saglio E, Noghero A, et al. LXR-activating oxysterols induce the expression of inflammatory markers in endothelial cells through LXR-independent mechanisms[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 207(1): 38-44.

(责任编辑:唐秋姗)