

基础医学

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000634

SIRT3在尿酸诱导的肾小球系膜细胞转分化中的表达变化及意义

祝艳林, 甘 华

(重庆医科大学附属第一医院肾脏内科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨沉默信息调节因子 3(silent information regulator 3, SIRT3)在高浓度尿酸引起的小鼠肾小球系膜细胞 53 (mesangial cells 53, MC53)转分化过程中的表达变化和意义。**方法:**将不同浓度的尿酸(0.05、0.10、0.30 mmol/L)与小鼠 MC53 共孵育 48 h 后,以 2',7'-二氯荧光素二乙酸酯为荧光探针,用荧光显微镜和流式细胞仪检测各组活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平,用 real-time PCR 和 Western blot 检测各组 SIRT3 以及转分化标志物 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、纤连蛋白(fibronectin, FN)mRNA 和蛋白的表达;通过 SIRT3 siRNA 的转染检测它对氧化应激及细胞转分化的影响。**结果:**与对照组相比,尿酸能诱导肾小球系膜细胞 ROS 水平呈浓度依赖性上调($F=98.018$, $P=0.000$), SIRT3mRNA 及蛋白表达量呈浓度依赖性下降(mRNA: $F=81.622$, $P=0.000$; 蛋白: $F=38.551$, $P=0.000$),其 α -SMA、TGF- β 1、FN mRNA 和蛋白的表达量均呈浓度依赖性上调(mRNA: $F=162.222$ 、 22.111 、 26.960 , $P=0.000$ 、 0.000 、 0.000 ; 蛋白: $F=31.431$ 、 39.381 、 44.642 , $P=0.000$ 、 0.000 、 0.000);转染 SIRT3 siRNA 之后再进行高尿酸孵育,ROS 水平及 α -SMA、TGF- β 1、FN 蛋白的表达与单独尿酸孵育组相比均明显上升(ROS: $F=24.883$, $P=0.001$; 蛋白: $F=8.741$ 、 78.778 、 45.403 , $P=0.017$ 、 0.000 、 0.000)。**结论:**高浓度尿酸能诱导 MC53 细胞转分化, SIRT3 可能与高浓度尿酸引起的细胞转分化有着密切关系。

【关键词】高尿酸;肾小球系膜细胞;沉默信息调节因子 3;活性氧;转分化

【中图分类号】R589.7

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-12-16

Changes and significance of SIRT3 expression in cellular transdifferentiation induced by uric acid

Zhu Yanlin, Gan Hua

(Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the role of the silent information regulator 3(SIRT3) in the transdifferentiation process of mouse's glomerular mesangial cells(MC53) caused by high levels of uric acid. **Methods:** The MC53 cells were cultured in media containing different concentrations of uric acid(0.05, 0.1, 0.3 mmol/L) for 48 h. The intracellular reactive oxygen species(ROS) level was determined with fluorescence microscope and flow cytometry. The mRNA and protein expression levels of SIRT3, α -smooth muscle actin (α -SMA), transforming growth factor- β 1(TGF- β 1), fibronectin(FN) were evaluated through real-time PCR and Western blot. The effect of SIRT3 on oxidative stress and cell transdifferentiation was assessed by transfection of siSIRT3 into MC53 cells. **Results:** UA increased ROS production in a concentration-dependent manner with a maximal stimulation at 0.3 mmol/L. UA stimulated the down regulation of SIRT3 and upregulation of the α -SMA, TGF- β 1 and FN mRNA and proteins in a concentration manner. The ROS level and the expression of α -SMA, TGF- β 1, FN proteins were elevated in cells transfected with siSIRT3 after incubation with uric acid. **Conclusion:** High concentration of uric acid can induce MC53 cells transdifferentiation, SIRT3 may play an important role in cell transdifferentiation.

【Key words】uric acid; mesangial cells; silent information regulator 3(SIRT3); reactive oxygen species; cell transdifferentiation

作者介绍:祝艳林, Email: 806624646@qq.com,

研究方向:尿酸性肾病的发病机制。

通信作者:甘 华, Email: ghzxcgkd@163.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150519.1754.003.html>

(2015-05-19)

慢性肾脏病(chronic kidney diseases,CKD)是严重危害全人类健康的常见病和多发病,而尿酸性肾病(uric acid nephropathy,UAN)是导致慢性肾脏病的主要原因之一^[1-2]。UAN 又称痛风性肾病,是由于尿酸生成过多或排泄减少致血中尿酸升高而引起的肾脏损害。近年来有研究显示在高尿酸刺激下,肾小球系膜细胞可表现为氧化应激、增殖、凋亡等,促进肾脏不同程度的病理生理改变^[3-5]。高尿酸血症不仅是痛风的重要生化机制,还是高血压、高血脂、动脉粥样硬化、肥胖、胰岛素抵抗和代谢综合征等的危险因素^[6-7]。研究 UAN 的发病环节和致病机理是预防和诊断治疗的基础。肾小球系膜细胞是肾脏主要的固有细胞之一,在多种类型的肾小球损伤中,肾小球系膜细胞会发生上皮细胞-间充质表型转化,最终会导致肾脏纤维化和硬化^[8]。沉默信息调节因子 3(silent information regulator 3,SIRT3)是一种 NAD⁺依赖的去乙酰化酶,具有去乙酰基酶活性,定位在 11 号染色体,基因长度为 21 kb,在肌肉、肝脏、心脏、肾脏和褐色脂肪等组织中高度表达。SIRT3 一个能调节代谢及氧化应激的线粒体 sirtuin,在细胞物质代谢、氧化应激、凋亡、衰老等方面发挥着重要作用^[9-13]。有研究证实,在肾小管上皮细胞中,血管紧张素 II 能够下调 SIRT3 mRNA 的表达^[14];在成纤维细胞中,高糖能下调 SIRT3 的表达^[15]。但是目前 SIRT3 与尿酸的联系及其在肾脏中的作用研究较少。本研究拟探讨尿酸是否能诱导小鼠肾小球系膜细胞发生表型转化,以及在转分化进程中 SIRT3 的表达变化,以期阐明 SIRT3 与细胞转分化之间的关系。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

MC53 细胞系购自湘雅医学院。低糖 DMEM 培养液(Hyclone 公司);胎牛血清(美国 Gibco 公司);尿酸购自 Sigma 公司;SIRT3 兔多克隆抗体(10099-1-AP)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)兔多克隆抗体(14395-1-AP)、纤连蛋白(fibronectin, FN)兔多克隆抗体(15613-1-AP)购自武汉三鹰公司;转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)兔单克隆抗体(BYK-0103R)购自上海博研公司;real-time PCR 试剂盒购自 Takara 公司;活性氧(reactive oxygen species, ROS)试剂盒购自北京碧云天公司;SIRT3 siRNA 和 siRNA-Mate 购自上海吉玛公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及转染 MC53 细胞用含 10%胎牛血清的低糖 DMEM 培养液,于 37℃,体积分数 5%CO₂ 的细胞培养箱

中培养,每 2~3 d 换液 1 次,细胞融合 80%~90%时用 0.25% Trypsin/0.02%EDTA 溶液消化传代。选择传代数低且状态好的细胞进行转染,提前 1 d 将细胞接种于 6 孔板,以转染时细胞汇合度在 30%~50%为宜。SIRT3 干扰序列:正 5'-CC-CAAUGUCACUCACUACUTT-3',反 5'-AGUAGUGAGUGA-CAUUGGGTT-3',转染按上海吉玛公司 siRNA-Mate 说明书进行。

1.2.2 实验分组 转染前将 MC53 细胞分为不同浓度尿酸组(0.05、0.10、0.30 mmol/L)与对照组(0 mmol/L 尿酸);转染后将 MC53 细胞分为 3 组:尿酸+转染 SIRT3 siRNA(UA+siSIRT3)组、单独尿酸(UA)组和尿酸+阴性对照(UA+NC)组。

1.2.3 流式细胞仪和荧光显微镜检测 ROS 的水平 按实验条件作用细胞后,用 PBS 清洗细胞,用特异性荧光探针 DCFH-DA(按照 1:1 000 用无血清培养液稀释)作为 ROS 捕获剂,与 MC53 孵育 30 min,用无血清的培养基清洗细胞 3 次,以清除未进入细胞内的探针,然后分别置于荧光显微镜下观察 ROS 水平,或收集细胞后,立即在流式细胞仪上检测 DCFH-DA 的平均荧光强度,DCFH-DA 的平均荧光强度反映 ROS 水平。实验共重复 3 次。

1.2.4 RNA 提取和 real-time PCR 检测 SIRT3、 α -SMA、TGF- β 1、FN mRNA 表达 MC53 细胞总 RNA 提取采用 TRIzol 法,经逆转录后得到 cDNA,采用 PCR 仪进行基因片段扩增,反应条件为 95℃ 10 min,95℃ 15 s,60℃ 1 min,共 40 次循环,反应结束后作熔解曲线。扩增曲线上设定循环基线和阈值,GAPDH 为内参,以目的基因 Ct 值减去内参 Ct 值为 Δ Ct,最终以 2^{- Δ Ct} 值计算各基因的相对表达量。实验共重复 3 次。引物序列详见表 1。

表 1 引物序列及 real-time PCR 反应条件

Tab.1 Primer and reaction condition of real-time PCR

基因	引物序列	产物长度
GAPDH	上游 GGTGAAGGTCGCTGTGAACG	233
	下游 CTCGCTCCTGGAAGATGGTG	
SIRT3	上游 TGCCCCGACTGCTCATCAA	114
	下游 GGTCCACCAGCCTTTCCACA	
α -SMA	上游 CTGAACCCTAAGGCCAACCG	146
	下游 CCATCTCCAGAGTCCAGCACAA	
TGF- β 1	上游 ATTCCTGCGGTTACCTTGG	110
	下游 TCCGTCTCCTTGCTTCAGC	
FN	上游 AGGTTCCGGAAGAGGTTGTGA	103
	下游 GCGTAATGGGAAACCGTGTA	

1.2.5 Western blot 检测 SIRT3、 α -SMA、TGF- β 1、FN 蛋白的表达 MC53 细胞按实验条件处理后,吸出细胞培养液,用 PBS 洗涤细胞 2 次,再加入细胞裂解液 RIPA 裂解细胞,提取细胞内总蛋白,用 BCA 法测定蛋白浓度,经电泳、电转、封闭后分别与 SIRT3、 α -SMA、TGF- β 1、FN 及 GAPDH(内参)的一抗和辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 二抗作用,最后采用化学发光法检测目的条带,用凝胶成像仪拍照并测定各显色条带的灰度值。以各组目标蛋白/GAPDH 灰度的比值为各蛋

白表达的相对含量。实验共重复 3 次。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行分析,数据均以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 尿酸对 ROS 产生水平的影响

将 0.05、0.10、0.30 mmol/L 的尿酸与 MC53 细胞共孵育 48 h 后(0 mmol/L 的尿酸作为对照组),用荧光显微镜和流式细胞仪检测各组 ROS 水平。结果显示,与对照组比较,尿酸能上调细胞内 ROS 水平,并呈浓度依赖性上升($F=98.018, P=0.000$),见图 1,表 2。

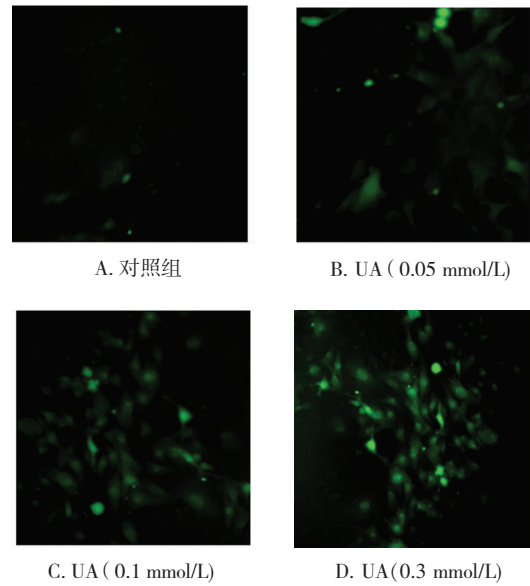


图 1 MC53 细胞 ROS 水平的荧光显微镜观察结果
Fig.1 ROS level was imaged by fluorescence microscopy

2.2 尿酸对 MC53 细胞 SIRT3 的表达及转分化的影响

将 0.05、0.10、0.30 mmol/L 的尿酸与 MC53 细胞共孵育 48 h 后(0 mmol/L 的尿酸作为对照组),用 real-time PCR 和 Western blot 检测 SIRT3、 α -SMA、TGF- β 1、FN mRNA 和蛋白

的表达。与对照组相比,尿酸能呈浓度依赖性下调细胞中 SIRT3 mRNA 和蛋白的表达(mRNA: $F=81.622, P=0.000$;蛋白: $F=38.551, P=0.000$);而其 α -SMA、TGF- β 1、FN mRNA 和蛋白的表达则呈浓度依赖性上升(mRNA: $F=162.222, 22.111, 26.960, P=0.000, 0.000, 0.000$;蛋白: $F=31.431, 39.381, 44.642, P=0.000, 0.000, 0.000$),见表 3,表 4,图 2。

表 2 MC53 细胞 ROS 水平流式分析结果 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 The ROS level was quantified using flow cytometry ($\bar{x} \pm s$)

组别(mmol/L)	ROS 水平
0.00	16.34 $\pm$ 2.90
0.05	29.41 $\pm$ 4.42 ^a
0.10	49.00 $\pm$ 3.25 ^{ab}
0.30	65.24 $\pm$ 4.26 ^{abc}
<i>F</i> 值	98.018
<i>P</i> 值	0.000

注:a, $P<0.05$ vs.对照组;b, $P<0.05$ vs. 0.05 mmol/L;c, $P<0.05$ vs. 0.1 mmol/L

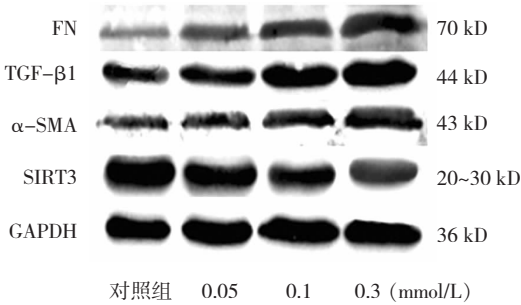


图 2 Western blot 检测尿酸对 SIRT3、 α -SMA、TGF- β 1、FN 蛋白表达的影响
Fig.2 Effect of uric acid on SIRT3, α -SMA, TGF- β 1, FN protein expression level

2.3 SIRT3 siRNA 对高尿酸培养的 MC53 细胞 SIRT3 表达的影响

将 SIRT3 siRNA 转染入 MC53 细胞,0.10 mmol/L 的尿酸与转染后的 MC53 细胞(UA+siSIRT3)共培养 48 h 后,real-time PCR 检测结果显示,与 UA 相比,SIRT3 表达下降,差异

表 3 尿酸对肾小球系膜细胞 SIRT3、 α -SMA、TGF- β 1、FN mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.3 Effect of uric acid on SIRT3, α -SMA, TGF- β 1, FN mRNA expression level ($\bar{x} \pm s$)

组别(mmol/L)	SIRT3	α -SMA	TGF- β 1	FN
0.00	1.04 $\pm$ 0.07	0.05 $\pm$ 0.05	0.28 $\pm$ 0.27	0.35 $\pm$ 0.10
0.05	0.89 $\pm$ 0.12 ^a	0.17 $\pm$ 0.07 ^a	0.39 $\pm$ 0.26 ^a	0.67 $\pm$ 0.10 ^a
0.10	0.32 $\pm$ 0.10 ^{ab}	0.52 $\pm$ 0.14 ^{ab}	1.04 $\pm$ 0.11 ^{ab}	0.99 $\pm$ 0.08 ^{ab}
0.30	0.07 $\pm$ 0.02 ^{abc}	1.13 $\pm$ 0.17 ^{abc}	1.64 $\pm$ 0.26 ^{abc}	1.20 $\pm$ 0.19 ^{abc}
<i>F</i> 值	81.622	162.222	22.111	26.960
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注:a, $P<0.05$ vs.对照组;b, $P<0.05$ vs.0.05 mmol/L;c, $P<0.05$ vs.0.1 mmol/L

表 4 尿酸对 SIRT3、 α -SMA、TGF- β 1、FN 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)Tab.4 Effect of uric acid on SIRT3, α -SMA, TGF- β 1, FN protein expression level ($\bar{x} \pm s$)

组别(mmol/L)	SIRT3	α -SMA	TGF- β 1	FN
0.00	1.04 $\pm$ 0.08	0.22 $\pm$ 0.10	0.55 $\pm$ 0.07	0.19 $\pm$ 0.03
0.05	0.88 $\pm$ 0.05 ^a	0.41 $\pm$ 0.12 ^a	0.70 $\pm$ 0.05 ^a	0.31 $\pm$ 0.03 ^a
0.10	0.74 $\pm$ 0.04 ^{ab}	0.54 $\pm$ 0.10 ^{ab}	0.95 $\pm$ 0.11 ^{ab}	0.44 $\pm$ 0.07 ^{ab}
0.30	0.61 $\pm$ 0.04 ^{abc}	0.93 $\pm$ 0.04 ^{abc}	1.17 $\pm$ 0.06 ^{abc}	0.62 $\pm$ 0.06 ^{abc}
<i>F</i> 值	38.551	31.431	39.381	44.642
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注: a, $P < 0.05$ vs. 对照组; b, $P < 0.05$ vs. 0.05 mmol/L; c, $P < 0.05$ vs. 0.1 mmol/L

有统计学意义, 而 UA 组与 UA+NC 组的差异无统计学意义 ($F=28.766, P=0.001$), SIRT3 基因沉默率达 78%。见表 5。

表 5 siSIRT3 对 SIRT3 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)Tab.5 Effect of siSIRT3 on SIRT3 mRNA expression level ($\bar{x} \pm s$)

组别	SIRT3
UA 组	0.49 $\pm$ 0.07
UA+NC 组	0.49 $\pm$ 0.10 ^b
UA+siSIRT3 组	0.12 $\pm$ 0.03 ^a
<i>F</i> 值	28.766
<i>P</i> 值	0.001

注: a, $P < 0.05$ vs. UA 和 UA+NC; b, $P > 0.05$ vs. UA

2.4 SIRT3 对 MC53 细胞 ROS 水平的影响

SIRT3 siRNA 转染组的细胞经 0.10 mol/L 的尿酸培养后, 用流式细胞术检测细胞 ROS 水平, 与单独尿酸组、尿酸+阴性对照组相比均明显升高, 差异有统计学意义, 而单独尿酸组与尿酸+阴性对照组之间差异无统计学意义 ($F=24.883, P=0.001$)。见表 6。

表 6 SIRT3 对细胞 ROS 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)Tab.6 Effect of SIRT3 on ROS level ($\bar{x} \pm s$)

组别	ROS 水平
UA 组	46.07 $\pm$ 4.97
UA+NC 组	45.69 $\pm$ 2.82 ^b
UA+siSIRT3 组	64.80 $\pm$ 3.25 ^a
<i>F</i> 值	24.833
<i>P</i> 值	0.001

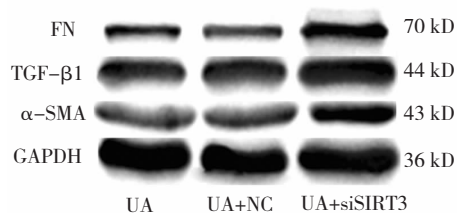
注: a, $P < 0.05$ vs. UA 和 UA+NC; b, $P > 0.05$ vs. UA

2.5 SIRT3 对 MC53 细胞转分化的影响

SIRT3 siRNA 转染组的细胞经 0.1mmol/L 的尿酸培养后, 用 Western blot 检测细胞 α -SMA、TGF- β 1、FN 蛋白表达, 与 UA 组、UA+NC 组相比, 各蛋白表达量均明显升高, 差异有统计学意义, 而 UA 组与 UA+NC 组之间差异无统计学意义 ($F=8.741, 78.778, 45.403, P=0.017, 0.000, 0.000$)。见表 7、图 3。

表 7 SIRT3 对 α -SMA、TGF- β 1、FN 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)Tab.7 Effect of SIRT3 on α -SMA, TGF- β 1, FN protein expression level ($\bar{x} \pm s$)

组别	α -SMA	TGF- β 1	FN
UA	0.42 $\pm$ 0.03	0.63 $\pm$ 0.03	0.37 $\pm$ 0.02
UA+NC	0.42 $\pm$ 0.05 ^b	0.66 $\pm$ 0.04 ^b	0.36 $\pm$ 0.04 ^b
UA+siSIRT3	0.55 $\pm$ 0.05 ^a	0.91 $\pm$ 0.02 ^a	0.61 $\pm$ 0.05 ^a
<i>F</i> 值	8.741	78.778	45.403
<i>P</i> 值	0.017	0.000	0.000

注: a, $P < 0.05$ vs. UA 和 UA+NC; b, $P > 0.05$ vs. UA图 3 SIRT3 对 α -SMA、TGF- β 1、FN 蛋白表达的影响Fig.3 Effect of SIRT3 on α -SMA, TGF- β 1, FN protein expression level

3 讨论

大量临床研究结果已经证实, 血尿酸水平与代谢综合征、糖尿病、原发性高血压、动脉粥样硬化、冠心病、CKD 等多种疾病的预后密切相关^[6-7]。随着研究的深入, 研究人员逐渐发现, 高尿酸导致的各种病理生理改变部分取决于其尿酸结晶沉积后导致的组织损伤^[16-18], 但尿酸本身导致的肾脏损伤可能起到更重要的作用。已有研究表明高浓度尿酸可诱导肾小球系膜细胞发生转分化^[9], 本文研究也证实尿酸浓度超过 0.05 mmol/L 后即可呈浓度依赖性诱导体外小鼠肾小球系膜细胞发生转分化。也有研究报道高尿酸血症患者往往会检测到氧化应激产物的增加、炎症因子的上调, 从而导致系膜细胞发

生炎症、细胞凋亡、纤维化及增殖^[19-20],这可能是尿酸加重慢性肾脏病发生发展的重要机制,因此虽然尿酸在一定浓度范围内具有抗氧化特性,但其促氧化特性是不容忽视的。本文研究也发现,不同浓度的尿酸刺激后,肾小球系膜细胞 ROS 产生呈剂量依赖性的增加,这可能是尿酸导致肾小球系膜细胞发生转分化的重要机制;同时尿酸也下调了 SIRT3 的表达。有研究报道,SIRT3 可通过多种途径减少 ROS 的蓄积,也参与了多种物质代谢、抗衰老及抗肿瘤^[9-13],可见 SIRT3 与 ROS 的清除间存在一定的关系,猜测 SIRT3 可能作为 ROS 的清除介导者,在转分化进程中发挥着重要作用,因此将 siSIRT3 转染入细胞内,进一步探讨 SIRT3 在尿酸诱导的细胞转分化进程中的作用。结果显示,在相同尿酸干预下,SIRT3RNA 干扰后细胞 ROS 明显上升,各转分化标志物的表达也上升,因此推测尿酸可通过下调 SIRT3 的表达使 ROS 的清除减少,加重氧化应激,从而加速了肾小球系膜细胞转分化进程。

本实验发现 MC53 细胞能耐受的尿酸孵育浓度为 300 $\mu\text{mol/L}$,因此本实验将其作为最高孵育浓度,而尿酸作用时间超过 48 h 以后细胞开始出现不同程度的死亡,因此选取 48 h 为尿酸干预时间。为了更好地探讨尿酸与肾小球系膜细胞转分化的关系,本实验检测了其剂量效益,结果发现尿酸浓度超过 0.05 mmol/L 后即可诱导体外小鼠肾小球系膜细胞发生表型改变。

本实验结果表明,SIRT3 在尿酸诱导的肾小球系膜细胞转分化过程中可能发挥着重要作用,但绝不是唯一的。此项研究没有探讨尿酸下调 SIRT3 的具体途径和 SIRT3 清除 ROS 的具体机制,单纯的细胞实验也不能准确表明尿酸浓度与人体同程度肾脏病理改变之间的关系,且干预时间过短,因此还需要建立慢性高尿酸血症动物模型进一步研究探讨。

参 考 文 献

[1] Miyaoka T, Mochizuki T, Takei T, et al. Serum uric acid levels and long-term outcomes in chronic kidney disease[J]. *Heart Vessels*, 2014, 29(4): 504-512.

[2] Wang Y, Bao X. Effects of uric acid on endothelial dysfunction in early chronic kidney disease and its mechanisms[J]. *Eur J Med Res*, 2013(18): 26.

[3] Zhuang Y, Feng Q, Ding G, et al. Activation of ERK1/2 by NADPH oxidase-originated reactive oxygen species mediates uric acid-induced

mesangial cell proliferation[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 307(4): F396-406.

[4] Convento MS, Pessoa E, Dalboni MA, et al. Pro-inflammatory and oxidative effects of noncrystalline uric acid in human mesangial cells: contribution to hyperuricemic glomerular damage[J]. *Urol Res*, 2011, 39(1): 21-27.

[5] Li S, Zhao F, Cheng S, et al. Uric acid-induced endoplasmic reticulum stress triggers phenotypic change in rat glomerular mesangial cells[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2013, 18(10): 682-689.

[6] Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2004, 1(1): 10.

[7] Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(3): F625-631.

[8] Johnson RJ, Floege J, Yoshimura A, et al. The activated mesangial cell: A glomerular 'myofibroblast' [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1992, 2(10 s): 190-197.

[9] Kong X, Wang R, Xue Y, et al. Sirtuin 3, a new target of PGC-1 α , plays an important role in the suppression of ROS and mitochondrial biogenesis[J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e117071.

[10] Bell EL, Emerling BM, Ricoult SJ, et al. Sirt3 suppresses hypoxia inducible factor 1 and tumor growth by inhibiting mitochondrial ROS production[J]. *Oncogene*, 2011, 30(26): 2986-2996.

[11] Hallows WC, Yu W, Smith BC, et al. Sirt3 promotes the urea cycle and fatty acid oxidation during dietary restriction[J]. *Mol Cell*, 2011, 41(2): 139-149.

[12] Giralto A, Villarroja F. SIRT3, a pivotal actor in mitochondrial functions: metabolism, cell death and aging[J]. *Biochem J*, 2012, 444(1): 1-10.

[13] Teodoro JS, Duarte FV, Gomes AP, et al. Berberine reverts hepatic mitochondrial dysfunction in high-fat fed rats: a possible role for Sirt3 activation[J]. *Mitochondrion*, 2013, 13(6): 637-646.

[14] Benigni A, Corna D, Zoja C, et al. Disruption of the Ang II type 1 receptor promote longevity in mice[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(3): 524-530.

[15] 张彬, 付博, 陈香美, 等. SIRT3 在高糖引起的细胞衰老过程中的表达变化及意义[J]. *解放军医学杂志*, 2011, 36(9): 897-900.

[16] Mount DB. The kidney in hyperuricemia and gout[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2013, 22(2): 216-223.

[17] Ea HK. Mechanisms of gout inflammation[J]. *Presse Med*, 2011, 40(9 Pt 1): 836-843.

[18] 李慧娟, 陈敢, 傅君舟, 等. 尿酸钠结晶影响肾小管上皮细胞的紧密连接[J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17(2): 286-290.

[19] Karbowska A, Boratynska M, Kuszal M, et al. Hyperuricemia is a mediator of endothelial dysfunction and inflammation in renal allograft recipients[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(8): 3052-3055.

[20] Dichtl W, Dulak J, Frick M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(1): 58-63.

(责任编辑: 冉明会)