

# 从 SIRT1 探讨白藜芦醇抑制肾小球足细胞表型改变的作用机制

杨汝春 时延朋 朱晓玲 张华琴 李卫冬 汤绚丽

**摘要** 目的 探讨 SIRT1 在白藜芦醇抑制肾小球足细胞表型改变中的作用,研究白藜芦醇维持足细胞表型的重要机制。方法 体外分化条件下培养小鼠足细胞 10 天,用 TGF- $\beta_1$  诱导作为研究模型,分别用白藜芦醇、SIRT1720 和 EX527 以及白藜芦醇与 EX527 联合干预等。采用 RT-PCR 和 Western blot 法等检测足细胞  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle-actin,  $\alpha$ -SMA)、snail 等分子基因表达;NEPH1、结蛋白 Desmin 和  $\alpha$ -SMA 等分子蛋白表达。结果 TGF- $\beta_1$  诱导的足细胞  $\alpha$ -SMA、snail 基因表达较正常组增高,白藜芦醇、SIRT1720 干预组则较模型组降低。模型组 NEPH1 蛋白表达较正常组显著降低,而 Desmin 和  $\alpha$ -SMA 蛋白表达水平则显著增高。白藜芦醇组 NEPH1 蛋白表达较模型组显著上调,Desmin 和  $\alpha$ -SMA 表达显著降低,白藜芦醇与 EX527 同时干预或 EX527 单独干预,对足细胞表型分子表达则未表现出显著干预作用。结论 激活 SIRT1 是白藜芦醇显著抑制 TGF- $\beta_1$  诱导的足细胞表型异常的重要机制。

**关键词** 足细胞 转分化 白藜芦醇 转化生长因子

中图分类号 R4 文献标识码 A DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.05.028

**To Investigate the Mechanism of Resveratrol Suppressing Phenotype Change of Glomerular Podocytes by SIRT1.** Yang Ruchun, Shi Yanpeng, Zhu Xiaoling, et al. Laboratory of Nephropathy, Hangzhou Chinese Traditional Medicine Hospital, Zhejiang 310007, China

**Abstract Objective** To investigate the role of SIRT1 (silent mating type information regulation 2 homolog 1) in the inhibition of podocyte transdifferentiation by resveratrol, and explore the mechanism of resveratrol to maintain podocyte phenotype. **Methods** Immortalized mouse podocytes were cultured under differentiating conditions for 10d *in vitro*. The podocytes incubated with TGF- $\beta_1$  were served as research model, and they were treated with resveratrol or SIRT1720 or EX527 or resveratrol combined with EX527, respectively. The genetic expressions of  $\alpha$ -SMA and snail were verified by RT-PCR. The protein levels of NEPH1,  $\alpha$ -SMA and Desmin were determined by western-blotting. **Results** Compared with normal group, the genetic expression of  $\alpha$ -SMA and snail in the podocytes induced with TGF- $\beta_1$  (model group) increased. While the resveratrol and SIRT1720 intervention group was lower than that of the model group. The protein expression of NEPH1 decreased significantly in model group compared with normal group, however, the expression of  $\alpha$ -SMA and Desmin increased obviously. Besides, the expression of NEPH1 protein in Resveratrol group was significantly higher than that of the model group, while the expression of  $\alpha$ -SMA and Desmin decreased significantly. In co-ordinated intervention of resveratrol and EX527 group and EX527 group, the expression of podocyte phenotype molecules including NEPH1,  $\alpha$ -SMA and Desmin all showed no significant difference with model group. **Conclusion** Activating SIRT1 is an important mechanism of resveratrol to significantly inhibit transdifferentiation of podocytes induced by TGF- $\beta_1$ .

**Key words** Podocyte; Transdifferentiation; Resveratrol; TGF- $\beta_1$

肾小球足细胞(podocyte)损伤是决定蛋白尿发生的关键因素<sup>[1,2]</sup>。足细胞发生上皮细-间充质转

分化,可导致细胞表型去分化,从而失去复杂的足细胞形态学结构和高度特异性功能,最终损害了肾小球滤过屏障的完整性而引发蛋白尿<sup>[3,4]</sup>。抑制足细胞转分化,维持足细胞正常表型对于阻断肾病进展异常关键。白藜芦醇(resveratrol, RSV)是一种含有芪类结构的天然多酚化合物,在葡萄籽中含量最为丰富<sup>[5,6]</sup>。白藜芦醇具有显著降低蛋白尿和肾保护的功能<sup>[7,8]</sup>;笔者前期研究显示,白藜芦醇可抑制 TGF- $\beta_1$  诱导肾小球足细胞表型转化,对足细胞

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LY15H050006);浙江省医药卫生科研项目(2015KY13322);杭州市重点专科专项科技项目(20160533B62)

作者单位:310007 杭州市中医院肾内科(杨汝春、朱晓玲、张华琴、李卫冬、汤绚丽);310007 杭州,浙江中医药大学生命科学院(时延朋)

通讯作者:杨汝春,电子信箱:yangruchunhz@163.com

具有保护作用<sup>[9]</sup>。本研究将在体外观察 SIRT1 激活或抑制状态下 TGF- $\beta$ 1 诱导足细胞转分化中的作用,阐明白藜芦醇在其保护足细胞表型中的作用机制。

### 材料与方 法

1. 主要试剂: RPMI1640 (GIBCO), 胎牛血清 (GIBCO), Recombinant Murine interferon- $\gamma$  (美国 Peprotech Inc, 315-05), Recombinant Human TGF- $\beta$ 1 (美国 Peprotech Inc, 100-21), SRT1720 (Selleck, 016025), EX527 (Sigma, SML1091), 兔抗 NEPH1 (Santa Cruz, Sc-33136), 兔抗  $\alpha$ -SMA (EPIC MICS, YH090708D), 兔抗 Desmin (ABGENT, BP14284b), 鼠抗 GAPDH (达文生物, DW880543), IR Dye 800CW Goat Anti-Rabbit (C60107-06); IR Dye 680LT Goat Anti-mouse (C51007-05)。

2. 细胞培养及分化: 永生化温度敏感小鼠足细胞株由 Mundel 教授惠赠。将复苏的细胞用含有  $\gamma$ -干扰素 ( $\gamma$ -IFN) 100U/ml 和 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培养基培养, 置 33 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中孵育, 让细胞增殖传代。诱导分化时, 将培养液换成不含  $\gamma$ -IFN 的培养基培养, 并转移至 37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 2 周。

3. 白藜芦醇和 SRT1720 对足细胞表型分子基因表达的影响: (1) 细胞分组及干预方法: 将分化成熟的足细胞分为正常组、模型组、白藜芦醇组和 SRT1720 组, 细胞干预前换含 2% 胎牛血清的 RPMI1640 培养液, 正常组细胞常规培养, 干预组分别加入白藜芦醇至 5 $\mu$ mol/L 或 SRT1720 至 2 $\mu$ mol/L, 30min 后, 模型组与干预组均加入 TGF- $\beta$ 1 至 5ng/ml, 继续培养 24h, 提取细胞总 RNA, -80 $^{\circ}$ C 保存。(2) RT-PCR 检测 snail、 $\alpha$ -SMA、 $\alpha$ -actinin4 基因表达: Trizol 法提取细胞总 RNA。取所提取的约 2 $\mu$ g 总 RNA 反转录成 cDNA, 并进行聚合酶链扩增反应 (RT-PCR),  $\beta$ -actin 作为内参照。扩增产物经 1.7% 琼脂糖凝胶电泳后, 用 Bio Rad quantity one 凝胶成像系统和分析软件对条带进行成像和半定量分析, 以  $\beta$ -actin 作为内参照。 $\alpha$ -SMA 上游引物序列为 5'-CTGAAGAGCATCCGACAC-3', 下游引物序列 5'-GACTCCATCCCAATGAAAG-3', PCR 扩增片段 520bp; Snail 上游引物序列为 5'-AGCCCAACTAT-AGCGAGCTG-3', 下游引物序列为 5'-CCAG-GAGAGAGTCCCAGATG-3', PCR 扩增片段 150bp;  $\alpha$ -actinin4 上游引物序列为 5'-ACTACCACG-

CAGCGAACC-3', 下游引物序列为 5'-TCCCCT-GAAATGACCTCC-3', PCR 扩增片段 277bp;  $\beta$ -actin 上游引物序列为 5'-CAGCTGAGAGGGAAATCGTG-3', 下游引物序列为 5'-CGTTGCCAATAGTGATGACC-3', PCR 扩增片段 150bp。

4. EX527 对白藜芦醇干预足细胞  $\alpha$ -SMA、NEPH1 等分子蛋白表达的影响: (1) 实验分组及干预: 实验分为正常组、模型组和白藜芦醇干预组、白藜芦醇与 EX527 联合干预组以及 EX527 干预组, 干预组分别加入白藜芦醇至 5 $\mu$ mol/L 或 EX527 至 10 $\mu$ mol/L, 以及白藜芦醇和 EX527, 30min 后, 模型组与干预组中均加入 TGF- $\beta$ 1 至 5ng/ml, 继续培养 72h, 正常组常规培养。(2) Western blot 法检测 NEPH1、 $\alpha$ -SMA 和 Desmin 蛋白表达: 收集处理好的足细胞用预冷的 PBS 洗细胞两次, 用刮刀将细胞刮下, 加入 RIPA 裂解液 (50mmol/L Tris-HCl (pH 值 7.4), 150mmol/L NaCl, 1% NP-40, 0.1% SDS, pepstatin, leupeptin, aprotinin 和 PMSF), 震荡并冰中孵育, 4 $^{\circ}$ C 10000g 离心 10min, 取上清, 用 BCA 蛋白质分析试剂盒检测蛋白浓度。采用 Western blot 法检测上述指标蛋白表达水平。在聚丙烯酰胺 (SDS-PAGE) 凝胶上电泳分离蛋白, 转移至 PVDF 膜, 5% 脱脂奶粉封闭 1h, 加入一抗, 4 $^{\circ}$ C 过夜, 去一抗, PBST 缓冲液洗 3 次, 每次 10min, 再加入 Odyssey 红外荧光标记二抗, 室温避光孵育 1.5h, Odyssey CLX 近红外双色荧光成像系统扫描成像, 并对条带进行半定量分析, 目标蛋白质相对含量分别用其与 GAPDH 特异性条带的积分吸光度之比值表示。

5. 统计学方法: 采用 SPSS 13.0 统计学软件对数据进行统计分析处理, 计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 方差齐者, 多组间采用 one-way ANOVA, 组间两两比较用 LSD 法; 如方差不齐, 采用 Tamhane's T<sub>2</sub>, 以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

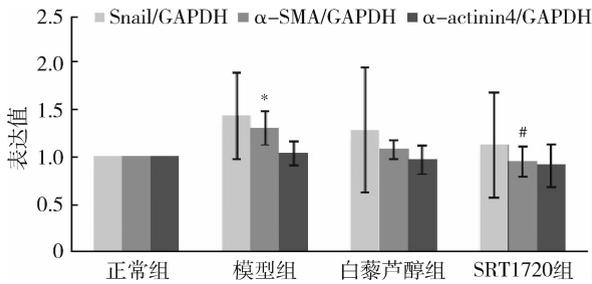
### 结 果

1. 白藜芦醇和 SIRT1 活化剂 SRT1720 对足细胞基因分子表达的影响: TGF- $\beta$ 1 刺激的模型组足细胞 snail 和  $\alpha$ -SMA 基因表达均较正常组足细胞明显增高, 模型组  $\alpha$ -SMA 基因表达与正常组比较差异有统计学意义, 白藜芦醇组和 SRT1720 组 Snail、 $\alpha$ -SMA 基因表达均较模型组明显降低, SRT1720 组  $\alpha$ -SMA 基因表达与模型组比较差异有统计学意义; 正常组、模型组以及干预组  $\alpha$ -actinin4 基因表达比较差异无统计学意义 (表 1, 图 1、图 2)。

**表 1 白藜芦醇和 SIRT1 活化剂 SRT1720 对足细胞基因分子表达的影响**

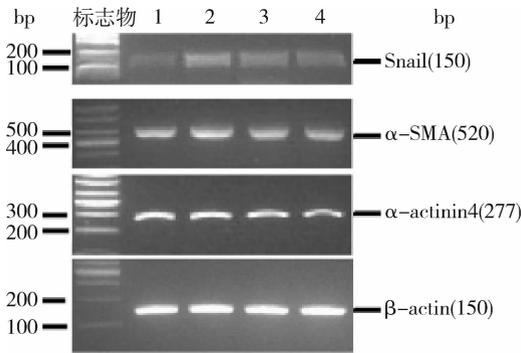
组别	n	Snail/ GAPDH	α-SMA/ GAPDH	α-actinin4/ GAPDH
正常组	3	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
模型组	3	1.44 ± 0.46	1.31 ± 0.18 <sup>*</sup>	1.04 ± 0.13
白藜芦醇组	3	1.29 ± 0.66	1.08 ± 0.10	0.97 ± 0.15
SRT1720 组	3	1.13 ± 0.56	0.95 ± 0.16 <sup>#</sup>	0.91 ± 0.23
F		0.46	4.21	0.41
P		>0.05	<0.05	>0.05

与正常组比较, \* P < 0.05; 与模型组比较, # P < 0.05



**图 1 RT-PCR 检测不同组别足细胞基因表达柱状图 (n = 3)**

与正常组比较, \* P < 0.05; 与模型组比较, # P < 0.05



**图 2 RT-PCR 检测足细胞 Snail、α-SMA 和 α-actinin4 分子基因表达**

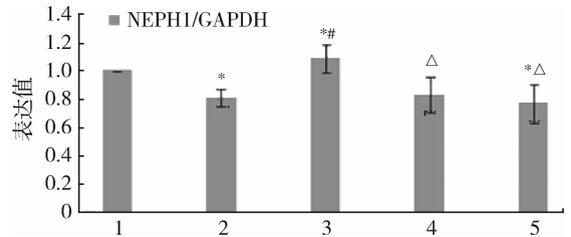
1. 正常组; 2. TGF-β1 组; 3. 白藜芦醇组; 4. SRT1720 组

2. 白藜芦醇以及 EX527 对足细胞 NEPH1 蛋白表达的影响: Western blot 法检测结果显示, TGF-β1 诱导的模型组细胞 NEPH1 表达明显低于正常组, 白藜芦醇干预组 NEPH1 表达较模型组显著增高, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。SIRT1 活性抑制剂 EX527 与白藜芦醇同时干预则足细胞 NEPH1 表达较白藜芦醇组显著降低, EX527 组 NEPH1 表达亦较白藜芦醇组显著降低, 差异有统计学意义 (表 2, 图 3、图 4)。

**表 2 各实验组足细胞 NEPH1 的蛋白表达 (n = 3)**

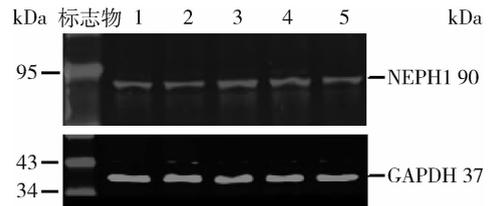
组别	n	NEPH1/GAPDH
正常组	3	1.00 ± 0.00
模型组	3	0.81 ± 0.06 <sup>*</sup>
白藜芦醇组	3	1.09 ± 0.10 <sup>#</sup>
白藜芦醇 + EXP527 组	3	0.87 ± 0.13 <sup>Δ</sup>
EXP527 组	3	0.77 ± 0.14 <sup>*Δ</sup>

与正常组比较, \* P < 0.05; 与模型组比较, # P < 0.05; 与白藜芦醇组比较, Δ P < 0.05



**图 3 Western blot 法检测足细胞 Neph1 蛋白分子表达**

1. 正常组; 2. TGF-β1 组; 3. 白藜芦醇组; 4. 白藜芦醇 + EX527 组; 5. EX527 组; 与正常组比较, \* P < 0.05; 与模型组比较, # P < 0.05; 与白藜芦醇组比较, Δ P < 0.05



**图 4 Western blot 法检测足细胞分子蛋白表达**

1. 正常组; 2. TGF-β1 组; 3. 白藜芦醇组; 4. 白藜芦醇 + EX527 组; 5. EX527 组

3. 白藜芦醇以及 EX527 对足细胞 α-SMA 和 Desmin 蛋白表达的影响: TGF-β1 诱导的模型组 Desmin 蛋白表达丰度较正常组显著增高; 白藜芦醇组则较模型组显著降低; EX527 与白藜芦醇同时干预后 Desmin 蛋白表达又较白藜芦醇单独干预组显著增高; EX527 干预亦较白藜芦醇组显著增高, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。模型组 α-SMA 蛋白表达显著高于正常组, 白藜芦醇组 α-SMA 蛋白表达则较模型组显著降低, 差异均有统计学意义 (P < 0.05)。EX527 与白藜芦醇同干预组和 EX527 组 α-SMA 蛋白表达丰度则较白藜芦醇组显著增高 (表 3, 图 5、图 6)。

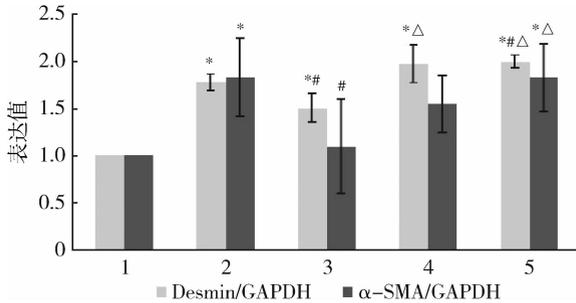
**讨 论**

足细胞具有特殊的形态和结构, 伸出许多足突, 足突互相连接形成裂孔隔膜<sup>[10]</sup>。近年来研究证实,

**表 3 白藜芦醇对 TGF-β1 诱导的足细胞 Desmin 和 α-SMA 的影响**

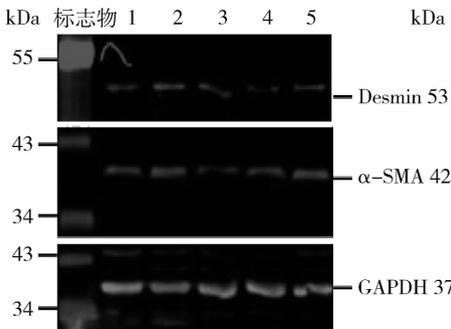
组别	n	Desmin/GAPDH	α-SMA/GAPDH
正常组	3	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
模型组	3	1.78 ± 0.09*	1.83 ± 0.41*
白藜芦醇组	3	1.51 ± 0.15*#	1.10 ± 0.50#
白藜芦醇 + EX527 组	3	1.98 ± 0.20* <sup>Δ</sup>	1.55 ± 0.30
EX527 组	3	2.00 ± 0.07* <sup>Δ</sup>	1.83 ± 0.36* <sup>Δ</sup>

与正常组比较, \*P < 0.05; 与模型组比较, #P < 0.05; 与白藜芦醇组比较, <sup>Δ</sup>P < 0.05



**图 5 Western blot 法检测足细胞 Desmin 和 α-SMA 蛋白分子表达**

1. 正常组; 2. TGF-β1 组; 3. 白藜芦醇组; 4. 白藜芦醇 + EX527 组; 5. EX527 组。与正常组比较, \*P < 0.05; 与模型组比较, #P < 0.05; 与白藜芦醇组比较, <sup>Δ</sup>P < 0.05



**图 6 Western blot 法检测足细胞分子蛋白表达**  
1. 正常组; 2. TGF-β1 组; 3. 白藜芦醇组; 4. 白藜芦醇 + EX527 组; 5. EX527 组

足细胞在某些刺激物如转化生长因子 β1 (transforming growth factor, TGF-β1) 或高糖环境作用下, 足细胞可发生上皮细胞向间充质细胞转分化 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT), 导致足细胞成熟上皮细胞表型标志物 Nephron、NEPH1 等表达降低, 而间充质细胞表型标志物 Snail、结蛋白 (desmin)、成纤维细胞特殊蛋白 1 (FSP-1)、平滑肌肌动蛋白 (α-SMA) 等表达上调, 从而失去复杂的细胞形态及结构, 导致足细胞功能紊乱和肾小球滤过屏障完整性损伤,

最终损害了肾小球滤过功能, 使蛋白滤过增加<sup>[11-13]</sup>。

笔者前期研究发现, 白藜芦醇可显著抑制 TGF-β1 诱导的小鼠足细胞 EMT<sup>[9]</sup>。TGF-β1/Smad3 是 TGF-β 诱导 EMT 发生的主要信号途径, TGF-β1 对大多数 EMT 靶基因的调节主要是经由 Smad3 来完成的<sup>[9,14,15]</sup>。最新研究显示, SIRT1 可去除 Smad3 (Lys-378) 乙酰基修饰, 降低 Smad3 的转录活性<sup>[16]</sup>。白藜芦醇是 SIRT1 的特异性激活剂, SIRT1 属于 Sir2 相关酶类 (sirtuins) 家族, 具有去乙酰化活性<sup>[17]</sup>。

本项研究表明, 白藜芦醇和 SIRT1720 均可抑制 TGF-β1 诱导的足细胞 Snail 和 α-SMA 的基因表达上调。Snail 在上皮-间质转化进程中起着重要作用, 是 EMT 的重要促进因子; α-SMA 是上皮-间质转分化的重要标志。SIRT1720 是可以活化 SIRT1 的强激动剂, 作用强于白藜芦醇。研究提示, SIRT1 的激活可拮抗 TGF-β1 对足细胞表型转分化的诱导作用。EX527 是 SIRT1 的特异性抑制剂, EX527 与白藜芦醇共同作用于 TGF-β1 诱导的小鼠足细胞, 可消除白藜芦醇对 TGF-β1 降低足细胞裂孔隔膜分子 NEPH1 表达丰度的干预作用, 白藜芦醇抑制 Desmin 和 α-SMA 表达的作用也由于与 EXP527 共同作用而显著减弱。NEPH1 是足细胞成熟上皮细胞表型的标志物之一, 与 nephrin、podocin 等分子共同构成裂孔隔膜, 并在结构和功能上存在着密切联系<sup>[18,19]</sup>。研究表明, EXP527 可抵消白藜芦醇维持足细胞成熟表型的干预作用, 提示白藜芦醇对足细胞表型的保护, 其重要机制是通过激活细胞中 SIRT1 起作用的。

综上所述, 白藜芦醇是一种植物抗毒素, 具有天然、多功能、无毒不良反应等特点。近年来研究显示, 白藜芦醇具有降低蛋白尿、改善肾脏结构和功能的作用。笔者前期研究探讨了白藜芦醇对足细胞上皮-间质转分化的抑制作用可能是其降低蛋白尿的重要机制。而本研究则解释了, 白藜芦醇抑制足细胞上皮-间质转分化的作用机制, 作为 SIRT1 的特异性激活剂, 激活足细胞 SIRT1 是其抑制 TGF-β1 诱导足细胞表型转化的重要机制。

**参考文献**

- Raij L, Tian R, Wong JS, et al. Podocyte injury: the role of proteinuria, urinary plasminogen, and oxidative stress[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2016, 311(6): F1308
- Tagawa A, Yasuda M, Kume S, et al. Impaired podocyte autophagy exacerbates proteinuria in diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 2016, 65(3): 755-767

(下转第 125 页)

6 Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ticagrelor in volunteers with severe renal impairment [J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(9): 1388 - 1398

7 赵敏捷, 周玉杰, 梁静, 等. 替格瑞洛联合阿司匹林用于经皮冠状动脉介入术后长期抗血小板治疗的安全性观察 [J]. *心脑血管病杂志*, 2016, 4: 260 - 265

8 Scirica BM, Cannon CP, Emanuelsson H, *et al.* The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial; results of the continuous electrocardiographic assessment substudy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(19): 1908 - 1916

9 Wenger NK. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the management of patients with unstable angina/non - ST - elevation myocardial infarction; highlights for the clinician [J]. *Clin Cardiol*, 2012, 35(1): 3 - 8

10 Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, *et al.* Clopidogrel for coronary stenting [J]. *Circulation*, 2003, 107(23): 2908 - 2913

11 王春光, 赵小祺, 要彤, 等. 围术期心律失常的原因与机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(2): 538 - 540

12 Mendolicchio GL. Clopidogrel resistance: case report [J]. *Reactions*,

2016, 1585: 80 - 23

13 James S, Budaj A, Aylward P, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function [J]. *Circulation*, 2010, 122(11): 1056 - 1067

14 Papageorgiou N, Providência R, Srinivasan N, *et al.* Adenosine - guided pulmonary vein isolation versus conventional pulmonary vein isolation in patients undergoing atrial fibrillation ablation: An updated meta - analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227: 151 - 160

15 Alsharif KF, Thomas MR, Judge HM, *et al.* Ticagrelor potentiates adenosine - induced stimulation of neutrophil chemotaxis and phagocytosis [J]. *Vasc Pharmacol*, 2015, 71: 201 - 207

16 夏经钢, 曲杨, 胡少东, 等. 替格瑞洛对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者行急诊介入治疗的中期随访 [J]. *北京大学学报: 医学版*, 2015, 47(3): 494 - 498

17 James S, Åkerblom A, Cannon CP, *et al.* Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y12 receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial [J]. *Am Heart J*, 2009, 157(4): 599 - 605  
(收稿日期: 2017 - 09 - 01)  
(修回日期: 2017 - 09 - 13)

(上接第 116 页)

3 Yingjian L, Young Sun K, Chunsun D, *et al.* Epithelial - to - mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria [J]. *Am J Pathol*, 2008, 172: 299 - 308

4 Ying Q, Wu G. Molecular mechanisms involved in podocyte EMT and concomitant diabetic kidney diseases: an update [J]. *Renal Fail*, 2017, 39(1): 474 - 5

5 李明红. 白藜芦醇对低氧内皮细胞的保护作用及机制研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2016

6 Kuršvietienė L, Stanevicienė I, Mongirdienė A, *et al.* Multiplicity of effects and health benefits of resveratrol [J]. *Medicina*, 2016, 52(3): 148 - 155

7 张志全, 高辉, 刘莹男, 等. 白藜芦醇对糖尿病肾病大鼠氧化应激反应的影响研究 [J]. *黑龙江医药科学*, 2015, 38(1): 88 - 90

8 梁瑾. 白藜芦醇对肾脏纤维化的保护作用及相关机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2015

9 杨汝春, 朱晓玲, 张华琴, 等. 白藜芦醇对 TGF -  $\beta$ 1 诱导的肾小球足细胞转分化抑制作用研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(12): 1677 - 1682

10 Grahammer F. New structural insights into podocyte biology [J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 369(1): 1 - 6

11 Lin X, Zhen X, Huang H, *et al.* Role of MiR - 155 signal pathway in regulating podocyte injury induced by TGF -  $\beta$ 1 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(4): 1469 - 1480

12 叶迅, 侯鹏超, 朱伶俐, 等. 雷公藤内酯醇干预高糖诱导足细胞转分化作用机制的研究 [J]. *浙江医学*, 2015, 37(17): 1428 - 1431

13 杨莉莉, 刘章锁. GSK - 3 $\beta$  在高糖环境下足细胞转分化效应中的作用 [J]. *重庆医学*, 2015, 44(12): 1609 - 1612

14 赵敬, 王颖超, 赵宗江, 等. 糖肾平通过 TGF -  $\beta$ 1 - Smad2/3 - ILK 信号通路干预高糖 + LPS 诱导足细胞上皮间质转分化的分子机制研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2014, 5: 392 - 396

15 Mahmood MQ, Reid D, Ward C, *et al.* Transforming growth factor (TGF)  $\beta$ 1 and Smad signalling pathways: a likely key to EMT - associated COPD pathogenesis [J]. *Respirology*, 2017, 22(1): 133

16 Huang XZ, Wen D, Zhang M, *et al.* Sirt1 activation ameliorates renal fibrosis by inhibiting the TGF -  $\beta$ /Smad3 pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2014, 115(5): 996

17 曹端方. 白藜芦醇促进 SIRT1 去乙酰化酶活性的结构生物学研究 [D]. 中国科学院大学, 2015

18 Barletta GM, Kovari IA, Verma RK, *et al.* Nephrin and Neph1 co - localize at the podocyte foot process intercellular junction and form cis hetero - oligomers [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(21): 19266

19 Sellin L, Huber TB, Gerke P, *et al.* NEPH1 defines a novel family of podocin interacting proteins [J]. *FASEB J*, 2003, 17(1): 115  
(收稿日期: 2017 - 08 - 24)  
(修回日期: 2017 - 09 - 19)