

• 论 著 •

高尿酸通过下调 UCP2 表达水平引起线粒体损伤的研究*

赵建越, 孙 宇, 顾李霖, 王会中[△]

中国人民解放军第三〇五医院检验科, 北京 100017

摘 要:目的 在细胞水平探究高尿酸对线粒体解偶联蛋白 2(UCP2)表达水平的影响,以探索高尿酸对 HL7702 细胞线粒体损伤作用的可能机制。**方法** 通过实时荧光定量聚合酶链式反应(Q-PCR)和 Western blot 法分析 3 个不同浓度尿酸(400、800、1 200 $\mu\text{mol/L}$)对线粒体 UCP2 表达的影响,免疫荧光、荧光探针法等技术分析 UCP2 相关的线粒体损伤指标活性氧(ROS)、线粒体膜电位、三磷酸腺苷(ATP)合成的变化情况。**结果** 与对照组相比,随着尿酸浓度的升高,3 个浓度组(400、800、1 200 $\mu\text{mol/L}$)的线粒体 UCP2 mRNA 转录水平分别为对照组的 46.30%、16.40%和 5.00%($P<0.01$),随着尿酸浓度的升高,线粒体 UCP2 蛋白表达也逐渐减少。ROS 生成量随着尿酸浓度的升高呈现明显增加的趋势,3 个浓度组(400、800、1 200 $\mu\text{mol/L}$)的 ROS 荧光强度分别为对照组的 133、184 和 253 倍($P<0.01$),线粒体膜电位和 ATP 合成率与对照组比较则呈现明显降低趋势,3 个浓度组(400、800、1 200 $\mu\text{mol/L}$)线粒体膜电位分别为对照组的 14.53%、8.30%和 4.70%($P<0.01$),ATP 合成率为对照组的 83.45%、69.92%和 55.64%($P<0.01$)。**结论** 随着尿酸浓度的增加,高尿酸对线粒体 UCP2 的 mRNA 和蛋白表达存在着抑制作用,并造成线粒体损伤。

关键词:高尿酸; 线粒体解偶联蛋白 2; 活性氧; 线粒体膜电位; 三磷酸腺苷合成

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.02.017 中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2023)02-0217-06 文献标志码:A

Study on mitochondrial damage induced by hyperuric acid through down regulation of UCP2 expression level*

ZHAO Jianyue, SUN Yu, GU Lilin, WANG Huizhong[△]

Department of Laboratory Medicine, the 305 Hospital of PLA, Beijing 100017, China

Abstract: Objective To explore the effect of high uric acid on the expression of mitochondrial uncoupling protein 2 (UCP2) at the cellular level, so as to explore the possible mechanism of high uric acid on cell damage. **Methods** Three different concentrations of uric acid (400, 800, 1 200 $\mu\text{mol/L}$) were added to the cultured cells, and the expression of UCP2 in mitochondria was analyzed by Q-PCR and Western blot, and the changes of UCP2 related mitochondrial damage indexes reactive oxygen species (ROS), mitochondrial membrane potential and adenosine triphosphate (ATP) synthesis were analyzed by immunofluorescence, fluorescence probe and other related techniques. **Results** Compared with the control group, with the increase of uric acid concentration, the transcriptional levels of mitochondrial UCP2 mRNA in the three concentration groups (400, 800, 1 200 $\mu\text{mol/L}$) was 46.30%, 16.40% and 5.00% of the control group, respectively ($P<0.01$). With the increase of uric acid concentration, the expression of UCP2 protein in mitochondria decreased gradually. ROS production increased significantly with the increase of uric acid concentration, and The fluorescence intensity of ROS in the three concentration groups (400, 800, 1 200 $\mu\text{mol/L}$) was 133times, 184times and 253times of the control group, respectively ($P<0.01$). Compared with the control group, the mitochondrial membrane potential and ATP synthesis rate showed a significant downward trend, the mitochondrial membrane potential in the three concentration groups (400, 800, 1 200 $\mu\text{mol/L}$) was 14.53%, 8.30% and 4.70% of the control group, respectively ($P<0.01$), and the ATP synthesis rate was 83.45%, 69.92% and 55.64% of the control group respectively ($P<0.01$). **Conclusion** With the increase of uric acid concentration, high uric acid inhibited the mRNA and protein expression of mitochondrial UCP2, and caused mitochondrial damage.

* 基金项目:中国人民解放军第三〇五医院青年学者项目(17YQ09)。

作者简介:赵建越,男,主管技师,主要从事临床免疫学和分子生物学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: wanghuizhong305@163.com。

Key words:high uric acid; mitochondrial uncoupling protein 2; reactive oxygen species; mitochondrial membrane potential ; adenosine triphosphate synthesis

高尿酸血症是临床上一种常见的疾病,高尿酸一旦形成晶体并沉积就会诱发局部炎症反应和组织破坏,即形成痛风。高尿酸血症的形成原因比较复杂,且患病率呈逐年增加并出现年轻化的趋势^[1-2]。目前有研究表明,高尿酸血症和痛风是慢性肾病、高血压、心脑血管疾病及糖尿病等疾病的独立危险因素,是引起死亡的独立预测因子^[3-4],因此高尿酸血症逐渐引起相关学科的高度重视。尿酸是一种关键性的促炎因子,随着尿酸浓度的增高其能够抑制细胞增殖、衰老甚至凋亡,尿酸还能够对线粒体 DNA 和三磷酸腺苷(ATP)合成造成影响^[5-7]。线粒体是细胞中的重要细胞器之一,是细胞内最重要的生物能量转化装置,在线粒体内依靠电子传递和质子漏来控制 ATP 的产生。线粒体解偶联蛋白 2(UCP2)作为解偶联蛋白家族中重要成员是线粒体内重要的跨膜蛋白,且与质子调控高度关联,是线粒体内电化学梯度的重要调节蛋白,研究表明 UCP2 能调节线粒体损伤指标活性氧(ROS)的生成,调控 ATP 的合成和线粒体膜电位差等来调节机体的氧化应激能力^[8-9]。尿酸特别是高尿酸作为一种促氧剂能够对细胞以及线粒体造成损伤^[10],但目前高尿酸对线粒体 UCP2 及其相关指标的影响研究较少,尿酸对线粒体损伤的生理功能还尚未清晰,尿酸对线粒体内环境以及线粒体内能量转化等的影响问题还尚待解决,因此还有许多基础工作要做。本文则在细胞水平上分析了高尿酸对细胞线粒体损伤,分析了 UCP2 表达水平变化及尿酸对 UCP2 相关指标 ROS、线粒体膜电位、ATP 合成的影响,初步探讨高尿酸对细胞线粒体损伤的可能机制,为深入研究尿酸对线粒体损伤原理提供相关支持,并通过这些分析为高尿酸血症的临床控制和治疗提供可能的作用靶点。

1 材料与方法

1.1 材料 实验采用 HL7702 细胞,为健康者肝源细胞,购自上海富衡生物有限公司。

1.2 仪器与试剂 噻唑蓝(MTT)、尿酸试剂由 sigma 公司生产并根据使用说明书进行所需浓度配制;细胞培养基 RPMI1640 由 HyClone (SH30809.01)公司生产;胎牛血清由美国 GIBCO(10270-106)公司生产;总 RNA 提取试剂盒购自上海羽朵生物科技有限公司(00266);所需引物由上海捷瑞生物工程有限公司合成;FastKing cDNA 第一链合成试剂盒从天根生化科技(北京)有限公司购买(KR118-02);Real-time PCR 试剂盒从北京全式金生物有限公司购买

(AQ131-01);Western blot 蛋白裂解液从上海碧云天生物技术有限公司购买(P0013);UCP2 一抗从 Proteintech Group 公司购买(11081-1-AP);GAPDH 一抗(BM1623)、二抗(辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG(H+L)(A0208),辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠 IgG(H+L)(A0216))从上海碧云天生物技术有限公司购买;线粒体膜电位检测试剂盒(JC-1)从索莱宝科技有限公司购买(中国,M8650);ROS 检测荧光探针-DHE(二氢乙锭)从江苏凯基生物技术有限公司购买(KGAF019);ATP 水平检测试剂盒从北京索莱宝科技有限公司购买(BC0305),所有试剂均在有效期内。ABI7500 实时荧光定量 PCR(Q-PCR)仪(ThermoFisher,美国);酶标仪(Thermo,型号:MULTISKAN FC,美国);生物荧光倒置显微镜(OLYMPUS (IX71),德国);所有仪器均经过校准。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养 HL7702 细胞用含 10% 胎牛血清、100 U/mL 青霉素、100 U/mL 链霉素的 RPMI 1640 培养基培养,在恒温培养箱中以 5% CO₂、37 ℃ 以及饱和湿度条件下松盖培养,每 1~2 d 换液 1 次,当细胞长至铺满 80% 培养瓶时再消化传代。

1.3.2 MTT 实验筛选尿酸作用时间 实验分为 3 组,分别培养 24、48、72 h,每组依据参考文献加入终浓度分别为 400、800、1 200 μmol/L 的尿酸作用细胞,对照组加等量的生理盐水,对不同时间分组细胞加入 100 μL 10% MTT 反应液,酶标仪测定在 595 nm 处的吸光度,分析细胞活性确定培养时间。

1.3.3 Q-PCR 法比较 UCP2 的 mRNA 表达水平 采用 TRIZOL 法提取细胞总 RNA,用 FastKing cDNA 第一链合成试剂盒,反转录为 cDNA,采用 20 μL Q-PCR 反应体系[引物各 0.4 μL,2×supermix(预混液)10 μL,PASSIVE DYE(参比染料) 0.4 μL,模板 2 μL,水 6.8 μL],以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作为内参,比较 HL7702 细胞 UCP2 的 mRNA 表达差异,引物见表 1。内参及 UCP2 引物大小均为 20 bp。

表 1 UCP2 和内参 GAPDH 的引物序列(5'-3')

引物	序列
hGAPDH-F	GCC TTC CGT GTC CCC ACT GC
hGAPDH-R	GGC TGG TGG TCC AGG GGT CT
hUCP2-F	TGC TGA GCT GGT GAC CTA TG
hUCP2-R	CCA GGG CAG AGT TCA TGT AT

注:hGAPDH-F 为内参正向引物;hGAPDH-R 为内参反向引物;hUCP2-F 为 UCP2 正向引物;hUCP2-R 为 UCP2 反向引物。

1.3.4 Western blot 检测 HL7702 细胞 UCP2 水平 离心收集细胞,每份样品加 150 μ L 裂解液,于冰上裂解 45 min,并轻摇细胞促进细胞充分裂解,4 $^{\circ}$ C 下以 12 000 r/min 离心 15 min,并测定蛋白质浓度。分别取 100 μ g 不同尿酸浓度处理的细胞总蛋白,用 SDS-PAGE 电泳分离,然后转至聚偏二氟乙烯膜(PVDF)膜上,于 5%脱脂奶粉的封闭液(TBST)封闭 2 h,再用 UCP2 和 GAPDH 一抗 4 $^{\circ}$ C 过夜,洗去多余一抗,二抗 37 $^{\circ}$ C 2 h,洗去多余二抗,电化学发光(ECL)法显色分析结果。

1.3.5 免疫荧光法检测 ROS 生成 以二甲基亚砜(DMSO)溶解 DHE 为 5 mmol/L 的溶液,去除细胞培养液,每孔加入 1 mL 稀释好的 DHE,37 $^{\circ}$ C 细胞培养箱内孵育 20~30 min,用无血清细胞培养液洗涤细胞 3 次,以充分去除未进入细胞内的 DHE,孵育结束后,用新鲜培养液清洗细胞,荧光显微镜进行荧光拍照,通过荧光强度对 ROS 生成量进行评估。

1.3.6 JC-1 荧光探针法检测线粒体膜电位 按要求配置好染色工作液,细胞中加入 1 mL JC-1 染色工作液,充分混匀,细胞培养箱中 37 $^{\circ}$ C 孵育 20 min,孵育结束后,吸除上清,用 JC-1 染色缓冲液(1 $\times$)洗涤 2 次,加入 2 mL 细胞培养液,荧光显微镜下观察。

1.3.7 ATP 水平检测 按试剂盒要求进行 ATP 的提取,酶标仪在波长为 340 nm 测定吸光度,根据试剂盒参考共识进行 ATP 水平的数据测算。

1.4 统计学处理 应用 SPSS20.0 软件进行统计学处理,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以百分率表示,多组比较采用方差分析,组内比较采用 Scheffe 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MTT 法筛选尿酸作用细胞时间 从图 1 可见细胞培养 72 h 后不同浓度尿酸的 MTT 吸光度值比较,差异有统计学意义($P<0.05$),因此选取 72 h 作为后续实验时间。

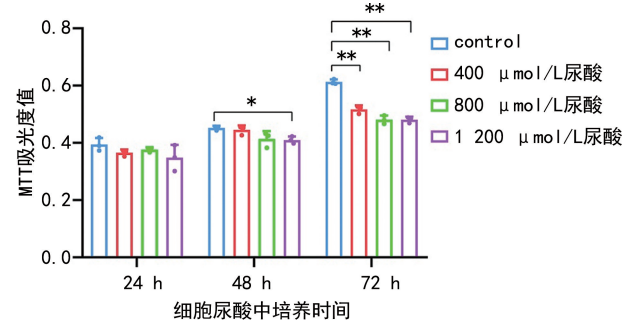
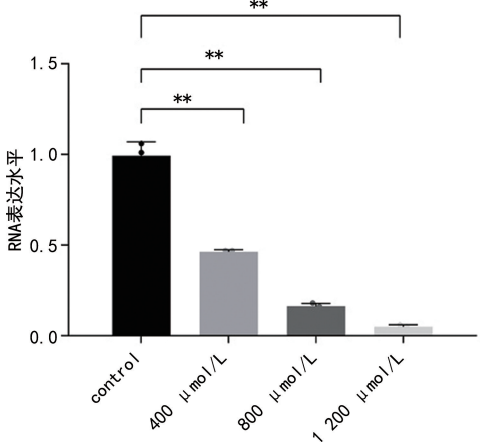


图 1 MTT 实验筛选结果图

2.2 细胞 UCP2 的 mRNA 转录水平以及 UCP2 蛋

白表达水平数据分析 不同浓度尿酸处理后 UCP2 mRNA 转录表达水平差异有统计学意义(图 2),3 个浓度组(400、800、1 200 μ mol/L)细胞的 UCP2mRNA 转录水平与对照组相比均呈现出明显下降趋势,分别占对照组的 46.30%、16.40% 和 5.00%。同时,UCP2 蛋白表达分析发现(图 3),UCP2 的蛋白表达与对照组相比均呈现出明显下降趋势,且随着尿酸浓度的增加呈逐渐递减趋势。



注: ** 表示 $P<0.01$ 。

图 2 不同浓度尿酸处理的细胞培养 72 h 后,线粒体 UCP2 的 mRNA 转录水平

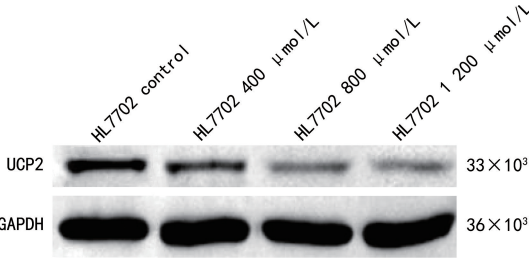
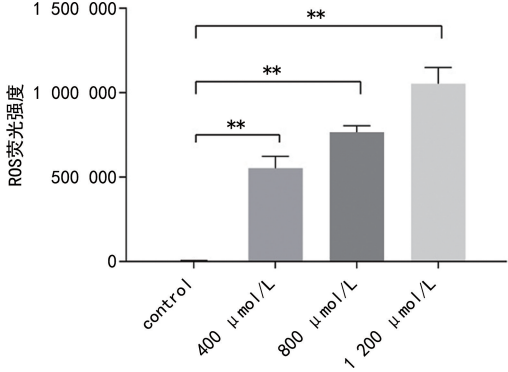


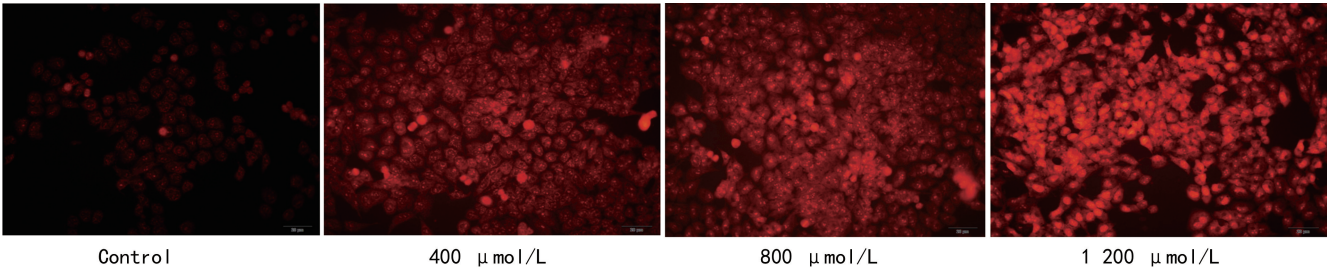
图 3 不同浓度尿酸处理的细胞培养 72 h 后,线粒体 UCP2 的蛋白表达结果

2.3 细胞线粒体 ROS 生成量的分析 与对照组相比,3 个浓度组(400、800、1 200 μ mol/L)的 ROS 荧光强度分别为对照组的 133 倍、184 倍和 253 倍(图 4、图 5),细胞线粒体中 ROS 的生成量呈逐渐升高状态。



注: 荧光越强说明 ROS 生成量越大, ** 表示 $P<0.01$ 。

图 4 不同浓度尿酸处理的细胞培养 72 h 后,细胞 ROS 荧光强度量化分析图

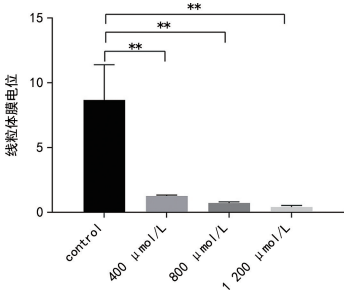


注:随着尿酸浓度增加荧光强度越强,ROS生成量越多。

图 5 不同浓度尿酸处理的细胞培养 72 h 后,细胞 ROS 荧光显示图

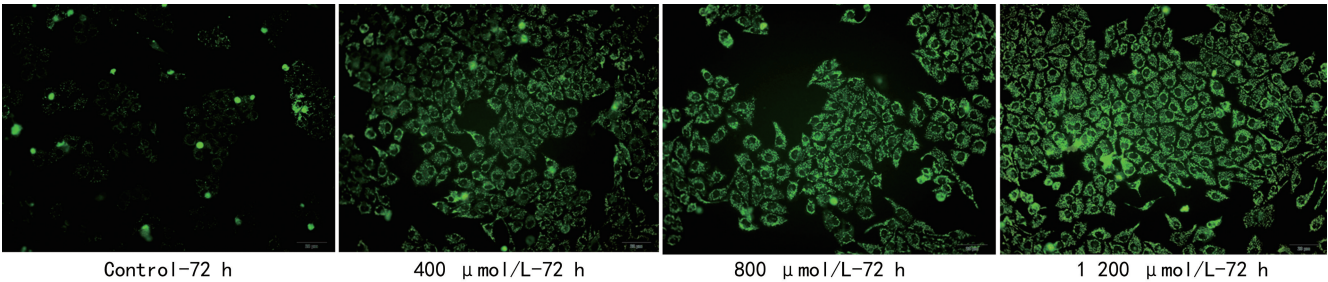
2.4 细胞线粒体膜电位的变化分析 与对照组相比,3 个浓度组(400、800、1 200 $\mu\text{mol/L}$)线粒体膜电位分别为对照组的 14.53%、8.30%和 4.70% (图 6、图 7),细胞线粒体中线粒体膜电位呈逐渐降低趋势,说明高尿酸对线粒体 UCP2 抑制作用会造成线粒体膜电位的降低,即降低线粒体基质与内膜间的电位差。

2.5 ATP 水平检测分析 与对照组相比,3 个浓度组(400、800、1 200 $\mu\text{mol/L}$)ATP 合成率为对照组的 83.45%、69.92%和 55.64%,随着尿酸的浓度增加而 ATP 水平逐渐减少。见图 8。



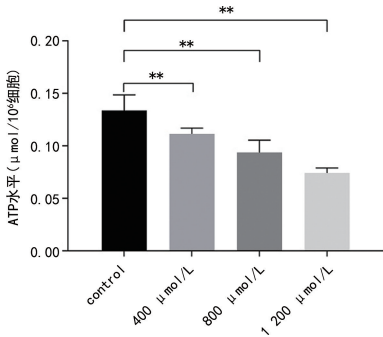
注: * 表示 $P<0.01$ 。

图 6 不同浓度尿酸处理的细胞培养 72 h 后,尿酸对细胞线粒体膜电位的影响变化图



注:随着尿酸浓度增加绿色荧光强度越强,线粒体膜电位越低。

图 7 不同浓度尿酸处理的细胞培养 72 h 后,细胞绿色荧光示意图



注: * 表示 $P<0.01$ 。

图 8 不同浓度尿酸处理的细胞培养 72 h 后,ATP 水平变化图

3 讨 论

近年来高尿酸血症发病率逐年升高,尿酸的高低与否已经成为备受重视的一项指标,而随着尿酸浓度的逐渐升高细胞内特别是线粒体内则发生着氧化应

激和慢性炎症等一系列的反应^[6]。氧化应激是细胞氧化系统和抗氧化系统之间的不平衡,是氧化自由基和 ROS 过度产生的结果^[10-11]。而高尿酸作为一种促氧化剂在多个细胞和动物模型中被证实能够引起局部炎症和氧化应激,能够造成 ROS 的增加并抑制细胞增殖和影响细胞形态甚至是促进细胞走向凋亡^[10,12]。线粒体内膜蛋白 UCP2 是 UCP 家族中的重要一员,它与电子传递中的质子泄露相关联,能够通过调控质子泄露来影响细胞氧化应激反应,并影响电子传递链的过程中的 ROS 的生成、线粒体膜电位的变化和 ATP 的合成^[8,13-14]。而在目前的研究中发现,UCP2 蛋白表达水平与多种疾病相关如肥胖、糖尿病、心脏疾病和高血压等,并在这些疾病中起到调节氧化应激压力的作用^[15-18]。有研究发现 UCP2 能够降低 ROS 的产生起到保护细胞的作用^[11,17-18],如一些关于慢性高糖的相关研究中就证实 UCP2 是能够降低

ROS 的产生,这可能是由于葡萄糖为细胞所必需的营养物质,葡萄糖会促进细胞增殖从而导致 UCP2 过表达。但这些研究都是以糖类和脂类代谢为基础进行研究,并未将尿酸作为一个独立因素进行研究。特别是在近年来高尿酸血症越来越年轻化的趋势下,将尿酸特别是高尿酸作为一个影响身体健康的指标来研究具有一定的指导意义,因此研究尿酸对体内细胞的损伤机制将成为一个重要课题。

线粒体 UCP2 是细胞内与能量代谢相关的重要蛋白,是控制线粒体膜间隙与基质之间电势的关键性蛋白,因此研究尿酸对 UCP2 的影响将关系着整个细胞的能量代谢和生命活动。本研究发现经过不同浓度尿酸处理 72 h 后,细胞中线粒体 UCP2 蛋白表达呈明显降低趋势;线粒体 UCP2 的 mRNA 转录水平分别为对照组的 46.30%、16.40%和 5.00%,这说明尿酸浓度越高对线粒体 UCP2 的表达抑制越强。而且本研究发现经过不同浓度尿酸处理 72 h 后线粒体膜电位分别为对照组的 14.53%、8.30%和 4.70%;ATP 合成率分别为对照组的 83.45%、69.92%和 55.64%。由于线粒体 UCP2 表达减少则会造成线粒体膜间隙与基质之间质子梯度变小,结果会降低线粒体内膜内外的电势,而膜电位的降低则会造成 ATP 合成的减少,而且从结果中不难发现尿酸浓度越高则对线粒体 UCP2 的影响就越大,对线粒体 UCP2 影响越大则线粒体膜电位和 ATP 合成率就越低,可见尿酸的浓度与线粒体 UCP2 表达、膜电位和 ATP 合成呈负相关,且上述结果说明尿酸特别是浓度越高的尿酸对线粒体 UCP2 的影响越大,对线粒体的损伤就越大。在另一项线粒体 UCP2 的相关评估指标 ROS 中,则是随着尿酸浓度增加,3 个浓度尿酸处理细胞的 ROS 荧光强度分别为对照组的 133、184 和 253 倍,呈逐渐升高的趋势,这说明随着尿酸浓度的逐渐升高,尿酸抑制了 UCP2 的生成进而导致细胞产生大量的 ROS,而不是起到促进 UCP2 过表达降低 ROS 的作用,这与高糖高脂等可能促进 UCP2 过表达而降低 ROS 的研究产生了不一致的结果,而且随着尿酸浓度的升高 ROS 生成就越多,对线粒体损伤性就越大,这说明高尿酸对细胞的损伤可能是一种不可逆性的损伤。从上面的实验结果以及结合其他研究成果,可以得到以下结论:高尿酸对线粒体 UCP2 的表达可能存在着抑制作用,高尿酸对细胞的损伤作用可能的机制之一就是高尿酸对线粒体 UCP2 的损伤,进而造成膜电位的降低、ATP 合成的减少以及 ROS 的大量产生并最终引起线粒体和细胞的损伤。如果能够切断或者减少高尿酸对 UCP2 的表达抑制就可能会对高尿酸血症的治

疗起到更好的协同作用。但本实验主要是在细胞水平上进行初步的分析,还缺少动物实验方面的数据来支持,在下一步的实验中将更加细致的分析高尿酸在动物体内对线粒体 UCP2 的影响,分析高尿酸对线粒体以及线粒体内微生态的损伤机制。

综上所述,本文着重研究了尿酸在不同浓度情况下对线粒体 UCP2 蛋白表达的影响,初步阐述了高尿酸对线粒体 UCP2 相关联的 ROS 的生成、线粒体膜电位的变化和 ATP 的合成在不同浓度下的影响程度,初步验证了高尿酸对细胞损伤的可能的机制之一即对细胞线粒体 UCP2 蛋白表达的抑制作用,并为进一步研究高尿酸对细胞中线粒体损伤机制提供了理论支持。本研究还发现随着尿酸浓度的增高,尿酸对细胞的危害就越大,这就提示人体内也可能存在着类似情况,而且长时间的高尿酸不被重视后还可能和高血压、高血糖、高血脂、心肌炎、动脉粥样硬化等相关疾病相互作用。因此,高尿酸必须要引起重视,特别是一些年轻患者,早发现、早控制、早治疗是应对高尿酸的最正确的选择。

参考文献

- [1] 李长贵. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1): 1-13.
- [2] XIA Y, WU Q, WANG H, et al. Global regional and national burden of gout, 1990-2017: a systematic analysis of the Global burden of Disease study [J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(7): 1529-1538.
- [3] SU H Y, YANG C, LIANG D, et al. Research advances in the mechanisms of hyperuricemia-induced renal injury [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 5817348.
- [4] BORGHİ C, AGABITI-ROSEI E, JOHNSON R J, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease[J]. Eur J Intern Med, 2020, 80: 1-11.
- [5] YANG Y, ZHOU Y, CHENG S, et al. Effect of uric acid on mitochondrial function and oxidative stress in hepatocytes[J]. Genet Mol Res, 2016, 15(2): 15028644
- [6] ZHANG H L, MA Y T, CAO R, et al. Soluble uric acid induces myocardial damage through activating the NLRP3 inflammasome[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(15): 8849-8861.
- [7] LIN K M, LU C L, HUNG K C, et al. The paradoxical role of uric acid in osteoporosis[J]. Nutrients, 2019, 11(9): 2111.
- [8] SUSKI J, LEBIEDZINSKA M, BONORA M, et al. Relation between mitochondrial membrane potential and ROS formation[J]. Methods Mol Biol, 2018, 1782: 357-381.
- [9] ZHAO R Z, JIANG S, ZHANG L, et al. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling [J]. Int J Mol Med, 2019, 44(1): 3-15. (下转第 226 页)

- 代检验医学杂志, 2019, 34(2): 64-67.
- [6] 徐晶, 白净, 邢玉洁, 等. 左西孟旦联合曲美他嗪对心衰介入治疗后患者血清 galectin-3 和 syndecan-4 表达水平及心功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(24): 4747-4750.
- [7] 边圆, 王甲莉, 程凯, 等. 2016 年欧洲心脏病学会急性心力衰竭指南解读[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(7): 849-853.
- [8] LLÀCER P, GALLARDO M N, PALAU P, et al. Comparison between CA125 and NT-proBNP for evaluating congestion in acute heart failure[J]. Med Clin (Barc), 2020, 156(12): 589-594.
- [9] 侯维娜. 心力衰竭患者血清 Syndecan-4 水平与超声心动图相关性分析[J]. 健康前沿, 2019, 28(4): 27.
- [10] 李平真, 李九英, 刘丹华. 血清 NT-proBNP、H-FABP、cTnI 水平变化与心力衰竭患儿 NYHA 分级的关联性及其临床意义[J]. 宁夏医学杂志, 2021, 43(6): 570-572.
- [11] BERGE K, LYNGBAKKEN M N, MYHRE P L, et al. High-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in acute heart failure: Data from the ACE 2 study[J]. Clin Biochem, 2020, 88(5): 30-36.
- [12] 苗莉, 刘琰. 血浆 Gal-3、NT-proBNP 水平变化与冠心病合并心力衰竭 NYHA 分级的相关性[J]. 中国卫生工程学, 2019, 18(5): 746-748.
- [13] 翁菲菲, 冯文化, 郭青榜, 等. 老年慢性心力衰竭患者血清新型炎症因子水平与心室重构的关系[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(3): 294-298.
- [14] GONZALO N M, RAFAEL D, ENRIQUE S, et al. CA125 but not NT-proBNP predicts the presence of a congestive intrarenal venous flow in patients with acute heart failure[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2021, 10(5): 475-483.
- [15] 张风华, 赵小林, 冯嵩, 等. 慢性心力衰竭儿童血清 PTX-3、syndecan-4 水平变化及意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(5): 513-518.
- [16] 王丽丽, 张院, 余伦伦. 不同左心室射血分数心力衰竭患者 NT-proBNP 水平和 5 年生存率分析[J]. 海南医学, 2019, 30(12): 1513-1515.
- [17] 钟素, 余研, 吴永鑫. 血清 NRG-1、sSema4D 水平与老年急性失代偿性心力衰竭患者短期预后的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(4): 1-5.
- [18] 左军, 彭杏容. 射血分数保留的心衰患者血清 NT-proBNP 水平与心脏舒张功能的相关性[J]. 心血管康复医学杂志, 2020, 29(3): 280-283.
- [19] 邱伟. 根据 NT-proBNP 水平判断急性左心衰竭利尿剂阶梯治疗的价值分析[J]. 中国处方药, 2019, 17(7): 135-136.
- [20] 许鹏, 陈敏. 不同 NYHA 心功能分级慢性心力衰竭患者心脏标志物四项、PCT、BNP 水平变化及临床意义[J]. 海南医学, 2021, 32(19): 2488-2491.
- (收稿日期: 2022-06-09 修回日期: 2022-09-25)
-
- (上接第 221 页)
- [10] KANG D H, HA S K. Uric acid puzzle: dual role as anti-oxidant and pro-oxidant [J]. Electrolyte Blood Press, 2014, 12: 1-6.
- [11] NEWSHOLME P, CRUZAT V F, KEANE K N, et al. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes[J]. Biochem J, 2016, 473(24): 4527-4550.
- [12] LIU N, XU H, SUN Q Q, et al. The role of oxidative stress in hyperuricemia and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 261470380.
- [13] WOJTCZAK L, LEBIEDZINSKA M, SUSKI J M, et al. Inhibition by purine nucleotides of the release of reactive oxygen species from muscle mitochondria: indication for a function of uncoupling proteins as superoxide anion transporters[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 407: 772-776.
- [14] ZHANG T, HE M T, ZHANG X P, et al. Uncoupling protein 2 deficiency enhances NLRP3 inflammasome activation following hyperglycemia-induced exacerbation of cerebral ischemia and reperfusion damage in vitro and in vivo[J]. Neurochem Res, 2021, 46(6): 1359-1371.
- [15] 田玥, 杨怡, 杨永健. 解偶联蛋白 2 对高糖高脂高尿酸诱导的心肌细胞凋亡的作用及机制[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(6): 520-525.
- [16] XANTHE A M H VAN DIERENDONCK, TIPHAIN SANCERNI, MARIE-CLOTILDE ALVES-GUERRA, et al. The role of uncoupling protein 2 in macrophages and its impact on obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance[J]. J Biol Chem, 2020, 295(51): 17535-17548.
- [17] HASS D T, BARNSTABLE C J. Uncoupling proteins in the mitochondrial defense against oxidative stress [J]. Prog Retin Eye Res, 2021, 83: 100941.
- [18] LIU D H, ZOU S R, LI G N, et al. Downregulation of uncoupling protein 2 (UCP2) mediated by microRNA-762 confers cardioprotection and participates in the regulation of dynamic mitochondrial homeostasis of dynamin related protein1 (DRP1) after myocardial infarction in mice[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 24(8): 764064.
- (收稿日期: 2022-06-17 修回日期: 2022-09-28)