

### 【国家自然科学基金专题述评】

通信作者:易宪文(1954-),男,北京人,博士,教授,研究方向:环境与健康;E-mail:051069@xxmu.edu.cn。徐光翠(1977-),女,甘肃临夏人,硕士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:环境遗传毒理学;E-mail:xugc166@163.com。

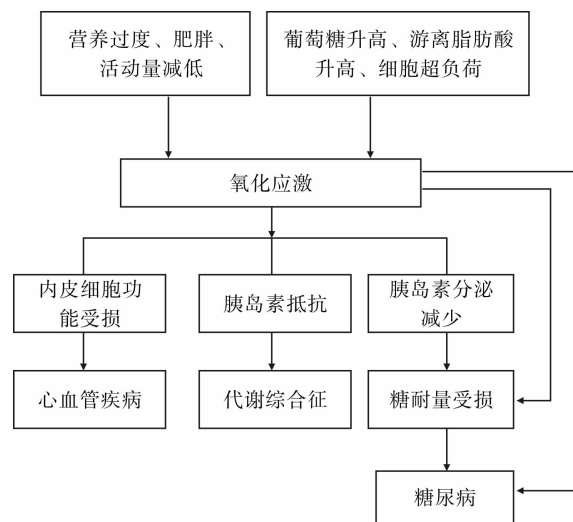


图 1 氧化应激对糖尿病的影响

NAMAZI 等<sup>[10]</sup>研究表明, DN 的发生机制主要是由于强氧化应激状态下大量 ROS 的参与。正常情况下,线粒体是产生和消除 ROS 的主要细胞器,机体 90% 以上的 ROS 由线粒体氧化呼吸链的“电子漏”产生,并能在线粒体中通过呼吸链底物端与呼吸链氧端的电子漏动态平衡来消除 ROS;另外,体内炎性因子和细胞溶质酶的释放也是引起 ROS 增多的重要因素<sup>[11]</sup>。糖尿病状态下肾脏长期受慢性炎症刺激,导致机体炎性因子水平增高,促进 ROS 生成,随着氧自由基的过量产生,体内 ROS 与抗氧化酶的平衡被打破,从而引起线粒体损伤,包括线粒体呼吸链损伤及膜渗透性破坏,导致一系列的氧化应激反应。

细胞和动物实验也证明了氧化应激是引起 DN 患者肾损伤的重要因素。SON 等<sup>[12]</sup>在利用高浓度葡萄糖处理的肾细胞 DN 模型研究中发现,当肾细胞暴露于高血糖环境时会发生明显的脂质过氧化及 ROS 增多,加入抗氧化剂干预后细胞的氧化应激状态明显减轻。高血糖情况下有利于活性氧的产生,过量的 ROS 在 DN 发病机制中发挥着重要的作用。ROS 的产生与糖尿病并发症的关系十分复杂,但目前一致认为其与糖尿病血管并发症的病理机制有关,如晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)增多、蛋白激酶 C 及转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 激活均与 ROS 有密切的关系<sup>[13]</sup>。此外,动物模型研究也表明,在糖尿病及 DN 的发展中存在高水平的氧化应激<sup>[14]</sup>。因此,寻找合适的抗氧化剂对治疗 DN 具有十分重要的意义。

## 2 线粒体损伤与 DN

线粒体是真核细胞的重要细胞器,是机体能量代谢的中心。机体约 80% ~ 90% 的三磷酸苷是通过线粒体内膜上电子传递链的氧化偶联而产生,为生命活动提供最根本的能量支持。LOSCHEN<sup>[15]</sup>于 1971 年首次证明线粒体呼吸链可产生氧自由基,同时,线粒体是产生 ROS 的重要器官。糖尿病高血糖状态可导致线粒体内膜电位差增大,形成内膜超极化,电子通过辅酶 Q 的传递使氧分子还原,产生大量的 ROS。此外,线粒体内膜中富含高不饱和脂肪酸,易受 ROS 的攻击,所以线粒体既是体内 ROS 产生的主要部位,又对 ROS 氧化损伤异常敏感<sup>[16]</sup>。机体高血糖状态造成氧化应激与线粒体损伤的恶性循环。LA 在线粒体中合成,可保护机体免受氧化应激的刺激。糖尿病时,高血糖刺激体内线粒体合成过多的 ROS,机体氧化应激加重,抗氧化剂 LA 生成障碍,使得 LA 保护机体的作用减弱,导致肾脏损伤。有证据表明,细胞和线粒体 ROS 增多均与 DN 的发病机制有关,最终可导致肾小球肥大、足细胞凋亡、系膜基质扩张、炎症细胞浸润和线粒体功能障碍<sup>[17]</sup>。尤其当线粒体 DNA 生成减少,线粒体膜电位去极化和三磷酸苷产生减少等线粒体存活和自噬之间发生不平衡时易发生线粒体功能障碍<sup>[18]</sup>。

SHIMADA 等<sup>[19]</sup>指出,线粒体受损可导致线粒体 DNA 发生氧化损伤,氧化的 DNA 释放出线粒体后与细胞质中的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide binding and oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing 3, NLRP3) 炎性体结合,激活 NLRP3 炎性体。NLRP3 炎性体激活机制包括 2 种途径:(1) 通过激活经典的核转录因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 炎症信号通路,随后介导 NLRP3 及其下游的炎性因子白细胞介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-18 等表达增强;(2) 由于活性氧损伤线粒体,导致线粒体发生 DNA 氧化损伤,激活 NLRP3 炎性体<sup>[20]</sup>。有实验表明,糖尿病患者的肾脏足细胞受到高浓度葡萄糖或 AGEs 刺激时,线粒体 ROS 产生增多,继而激活 NLRP3 炎性体,而 NLRP3 炎性体与 DN 发生明显相关。NLRP3 炎性体激活肾小管上皮细胞的上皮-间质转化,这是 DN 中与肾小管萎缩和间质纤维化相关的过程<sup>[21]</sup>。动物实验也证明,当抑制糖尿病小鼠线粒体中 ROS 后,肾小球炎性体的活化减弱<sup>[22]</sup>。目前,关于 ROS 介导的线粒体功能障碍与糖尿病肾损伤的炎症和纤维化过程尚需要进一步研究。

### 3 炎症反应与 DN

氧化应激和炎症紧密相连,二者相互促进,是导致 DN 病情进展的重要原因。炎症是细胞遭受外界刺激时的一种保护性反应,通过一系列炎症反应过程,最终去除致病因子。但炎症反应过于强烈或持久,将会对机体造成损伤。DN 作为一种慢性炎症已经被大家所熟知,长期的慢性炎症刺激必然会引起肾损伤。

DN 的发生与全身和局部炎症相关。有研究表明,DN 患者肾脏中 ROS 水平升高介导巨噬细胞的浸润和炎症细胞的募集,促使炎性因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、单核细胞趋化因子-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)-1 及 TGF- $\beta$  和 NF- $\kappa$ B 的产生,这些炎性因子在启动糖尿病肾损伤中起关键作用<sup>[23]</sup>。有研究显示,糖尿病大鼠模型的肾小球细胞和肾小管间质中 MCP-1 上调,同时在糖尿病患者的尿液以及肾组织活检中发现 MCP-1 水平升高<sup>[24]</sup>。此外,DN 的进展也与血浆中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的水平相关。据报道,IL-6 和 TNF- $\alpha$  均能促进系膜细胞增殖,细胞外基质扩增,并通过 ROS 产生的正反馈回路增加内皮细胞通透性<sup>[25]</sup>。NF- $\kappa$ B 是糖尿病炎症反应起始的主要转录因子,DN 患者肾脏中 NF- $\kappa$ B 表达增加,并出现肾小球系膜细胞增殖,系膜基质扩张和肾小球硬化。此外,NF- $\kappa$ B 是一种重要的上游转录因子,可调节刺激黏附分子和促炎因子(包括 MCP-1、TNF- $\alpha$  和 IL-6)的表达<sup>[26]</sup>,此过程相互促进,加快 DN 的发生、发展。巨噬细胞抗原复合体-1 (macrophage antigen complex-1, Mac-1) 是最近鉴定的表面受体,与高血糖介导的细胞炎症相呼应。YOON 等<sup>[27]</sup>报道,终末期肾病患者粒细胞和单核细胞中 Mac-1 (CD11b/CD18) 表达增加与血浆中 MDA 的升高及超氧化物和过氧化氢的产生有关,这表明氧化应激和炎症之间存在密切联系。

### 4 LA 抗氧化抗炎作用对 DN 的保护机制

LA 是在线粒体内由硫辛酸合成酶(lipoic acid synthase, LIAS)产生并参与多种代谢功能的天然抗氧化剂,LA 通过清除体内多种自由基和还原其他抗氧化剂,在机体抗氧化系统扮演重要角色<sup>[28]</sup>。LA 可抑制高血糖导致的氧化应激和线粒体功能失调造成的施万细胞凋亡,并潜在地保护线粒体<sup>[29-30]</sup>。LA 的独特之处在于它具有良好的亲水性和亲脂性,在生物体内能很好地发挥作用。LA 与其他抗氧化剂不同,其氧化及还原形式均能改善 DN 的症状,在医

学界有万能抗氧化剂之称<sup>[31]</sup>。

此外,LA 作为体内必不可少的一些酶复合物的成分,在蛋白质、碳水化合物和脂肪酸的代谢中起主要作用。LA 还通过增强其细胞运输功能来调节血糖水平。除上述功能外,LA 作为强抗氧化剂,还可清除细胞呼吸过程中产生的自由基<sup>[32]</sup>,硫醇为存在于 LA 中的基团,可与自由基反应,从而提高其抗氧化能力。GONZALEZPEREZ 等<sup>[33]</sup>报道,LA 可增加 SOD 和 GSH 的抗氧化能力,并能再生维生素 E。因此,LA 是一种抵抗 ROS 和自由基的天然抗氧化剂,在改善体内糖脂代谢以及减弱机体氧化应激方面起着至关重要的作用<sup>[34]</sup>。体外和体内研究表明,LA 可以提高体内多种天然硫醇抗氧化剂水平<sup>[35]</sup>。据报道,以 0.12 g $\cdot$ kg<sup>-1</sup> 的剂量补充 LA 可逆转大鼠肝细胞和心肌细胞的氧化应激<sup>[36]</sup>,以 1、10、100、1 000  $\mu$ mol $\cdot$ L<sup>-1</sup> LA 处理人类淋巴细胞<sup>[37]</sup>以及应用 LA 对糖尿病大鼠进行腹腔内注射(10 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup>)<sup>[38]</sup>,均有显著的抗氧化特性。此外,在其他涉及氧化应激的慢性疾病中,已经证实了给予 LA 可以减少 ROS 并能抑制氧化应激<sup>[39]</sup>。

LA 不仅能减弱氧化应激,而且在抗炎方面也发挥着重要作用。LA 应用于阿尔茨海默病<sup>[40]</sup>、心血管疾病<sup>[41]</sup>和 2 型糖尿病<sup>[42]</sup>等慢性疾病,均展现出较好的抗炎作用。有研究显示,用 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理大鼠胚胎成纤维细胞(rat embryonic fibroblasts, REF)时,细胞中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等炎性因子的水平显著增高,用 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和 LA 同时处理 REF 细胞后,细胞中炎性因子水平显著降低<sup>[43]</sup>。转录因子 NF- $\kappa$ B 是机体发生有害刺激时重要的信号分子,当机体发生慢性炎症反应时 NF- $\kappa$ B 表达上调<sup>[44]</sup>。同样的研究显示,当 REF 细胞暴露于 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 环境中时,细胞内 NF- $\kappa$ B 水平显著升高;加用 LA 处理后 REF 细胞显示出较低的 NF- $\kappa$ B 浓度<sup>[43]</sup>。这些结果表明,当机体发生氧化应激时,也伴随着炎症反应,抗氧化剂 LA 不仅可以减弱氧化应激,还能减轻炎症反应,并能有效地中和过量的 ROS。

LA 在体内发挥作用与 LIAS 的表达密切相关<sup>[45]</sup>。有实验表明,LIAS 缺乏的糖尿病大鼠易出现微量白蛋白尿、肾小球基底膜增厚、系膜基质增多和血压升高等,其与人 DN 有相似的症状<sup>[46]</sup>。WANG 等<sup>[47]</sup>研究表明,LA 可使糖尿病大鼠的血清和肾皮质中 MDA 水平降低而 SOD 活性升高,线粒体肿胀明显减少,而线粒体膜电位显著增加。临床治疗也显示,给予糖尿病患者 LA 治疗后,可显著降低体内与氧化应激相关的指标,减轻 DN,改善肾损

伤<sup>[48]</sup>。临床试验显示,LA 是一种对糖尿病周围神经炎有显著疗效的抗氧化剂<sup>[49]</sup>。

## 5 展望

DN 是由于长期慢性高血糖刺激使得体内氧化应激反应增强,从而引起肾脏中 ROS 水平升高、线粒体功能障碍和抗氧化防御减弱,同时由 ROS 增多与线粒体损伤及炎症之间互相影响、互相促进而导致的结果。应用抗氧化剂的同时抑制炎症小体和减轻炎症反应能够对肾脏和血管起到保护作用。因此,除一般抗氧化治疗措施外,还需进一步研究确定最佳的联合治疗方法,以预防和治疗 DN。

### 参考文献:

- [1] YANG D, LIVINGSTON M J, LIU Z, *et al.* Autophagy in diabetic kidney disease: regulation, pathological role and therapeutic potential[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(4): 669-688.
- [2] OGURTSOVA K, DA R F J, HUANG Y, *et al.* IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128(1): 40-50.
- [3] PENG W, HUANG S, SHEN L, *et al.* Long noncoding RNA NONHSAG053901 promotes diabetic nephropathy via stimulating Egr-1/TGF- $\beta$ -mediated renal inflammation [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18492-18503.
- [4] ZHAO L L, MAKINDE E A, SHAH M A, *et al.* Rhinacanthins-rich extract and rhinacanthin C ameliorate oxidative stress and inflammation in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic nephropathy[J]. *J Food Biochem*, 2019, 43(4): e12812.
- [5] EITAH H E, MAKLAD Y A, ABDELKADER N F, *et al.* Modulating impacts of quercetin/sitagliptin combination on streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 365(11): 30-40.
- [6] 牛草草, 于鹏鑫, 丁世彬, 等. 空气污染与糖尿病的关系研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2018, 215(7): 96-100.
- [7] 江丽青, 王晓武, 谭延振, 等. GDF11 对 2 型糖尿病小鼠心肌损伤的保护作用[J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(4): 362-367.
- [8] ROJAS J, BERMUDEZ V, PALMAR J, *et al.* Pancreatic beta cell death: novel potential mechanisms in diabetes therapy [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 9601801.
- [9] DEHDASHTIAN E, MEHRZADI E, MEHRZADI S, *et al.* Diabetic retinopathy pathogenesis and the ameliorating effects of melatonin: involvement of autophagy, inflammation and oxidative stress[J]. *Life Sci*, 2018, 193(5): 20-33.
- [10] NAMAZI SARVESTANI N, SABERI FIROUZI S, FALAK R, *et al.* Phosphodiesterase 4 and 7 inhibitors produce protective effects against high glucose-induced neurotoxicity in PC12 cells via modulation of the oxidative stress, apoptosis and inflammation pathways[J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(4): 1293-1306.
- [11] WANG Q, WEI S, ZHOU H, *et al.* Hyperglycemia exacerbates acetaminophen-induced acute liver injury by promoting liver-resident macrophage proinflammatory response via AMPK/PI3K/AKT-mediated oxidative stress [J]. *Cell Death Discov*, 2019, 5(1): 119-131.
- [12] SON S M, WHALIN M K, HARRISON D G, *et al.* Oxidative stress and diabetic vascular complications [J]. *Curr Diab Rep*, 2004, 4(4): 247-252.
- [13] ZHAO W, YUAN Y, ZHAO H, *et al.* Aqueous extract of Salvia miltiorrhiza Bunge-Radix Puerariae herb pair ameliorates diabetic vascular injury by inhibiting oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 129(1): 97-107.
- [14] MATSUNAGA-IRIE S, MARUYAMA T, YAMAMOTO Y, *et al.* Relation between development of nephropathy and the p22phox C242T and receptor for advanced glycation end product G1704T gene polymorphisms in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(2): 303-307.
- [15] LOSCHEN G. Respiratory linked H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production in pig heart mitochondria [J]. *FEBS Lett*, 1971, 19(1): 261-264.
- [16] LI G, QIN Y. Mitochondrial translation factor EF4 regulates oxidative phosphorylation complexes and the production of ROS [J]. *Free Radic Res*, 2018, 52(11/12): 1250-1255.
- [17] HAN Y, XU X, TANG C, *et al.* Reactive oxygen species promote tubular injury in diabetic nephropathy: the role of the mitochondrial ros-tnxnip-nlrp3 biological axis [J]. *Redox Biol*, 2018, 16(3): 32-46.
- [18] PALIKARAS K, LIONAKI E, TAVERNARAKIS N. Balancing mitochondrial biogenesis and mitophagy to maintain energy metabolism homeostasis [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(9): 1399-1401.
- [19] SHIMADA K, CROTHER T R, KARLIN J, *et al.* Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis [J]. *Immunity*, 2012, 36(3): 401-414.
- [20] HE A, SHAO J, ZHANG Y, *et al.* CD200Fc reduces LPS-induced IL-1 $\beta$  activation in human cervical cancer cells by modulating TLR4-NF- $\kappa$ B and NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33214-33224.
- [21] HAN W, MA Q, LIU Y, *et al.* Huangkui capsule alleviates renal tubular epithelial-mesenchymal transition in diabetic nephropathy via inhibiting NLRP3 inflammasome activation and TLR4/NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Phytomedicine*, 2019, 57(2): 203-214.
- [22] MANNA K, MISHRA S, SAHA M, *et al.* Amelioration of diabetic nephropathy using pomegranate peel extract-stabilized gold nanoparticles: assessment of NF- $\kappa$ B and Nrf2 signaling system [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 1753-1777.
- [23] MATOBA K, TAKEDA Y, NAGAI Y, *et al.* Unraveling the role of inflammation in the pathogenesis of diabetic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 1-15.
- [24] KANG Z, ZENG J, ZHANG T, *et al.* Hyperglycemia induces NF- $\kappa$ B activation and MCP-1 expression via downregulating GLP-1R expression in rat mesangial cells; inhibition by metformin [J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(8): 940-953.
- [25] KUHAD A, CHOPRA K. Attenuation of diabetic nephropathy by tocotrienol: involvement of NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Life Sci*,

- 2009,84(9/10):296-301.
- [26] NAKANO Y, UCHIYAMA M, ARIMA T, *et al.* PPAR $\alpha$  agonist suppresses inflammation after corneal alkaliburn by suppressing proinflammatory cytokines, MCP-1, and nuclear translocation of NF- $\kappa$ B[J]. *Molecules*, 2018, 24(1):1-15.
- [27] YOON J W, PAHL M V, VAZIRI N D. Spontaneous leukocyte activation and oxygen-free radical generation in end-stage renal disease[J]. *Kidney Int*, 2007, 71(2):167-172.
- [28] ISMAWATI, MUKHYARJON, ASNI E, *et al.* The effect of alpha-lipoic acid on expression of VCAM-1 in type 2 diabetic rat[J]. *Anat Cell Biol*, 2019, 52(2):176-182.
- [29] LO M C, CHEN M H, HSUEH Y T, *et al.* Alpha-lipoic acid suppresses N-(carboxymethyl) lysine-induced epithelial mesenchymal transition in HK-2 human renal proximal tubule cells[J]. *Free Radic Res*, 2018, 52(11/12):1387-1397.
- [30] VALDECANTOS M P, PEREZ-MATUTE P, PRIETO-HONTORIA P, *et al.* Impact of dietary lipoic acid supplementation on liver mitochondrial bioenergetics and oxidative status on normally fed Wistar rats[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2019, 15(1):1-11.
- [31] KARAFAKIOGLU Y S. Effects of  $\alpha$  lipoic acid on noise induced oxidative stress in rats[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2019, 26(5):989-994.
- [32] BADRAN M, ABUYASSIN B, GOLBIDI S, *et al.* Alpha lipoic acid improves endothelial function and oxidative stress in mice exposed to chronic intermittent hypoxia[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:4093018.
- [33] GONZALEZPEREZ O, GONZALEZCASTANEDA R E. Therapeutic perspectives on the combination of alpha-lipoic acid and vitamin E[J]. *Nutr Res*, 2006, 26(1):1-5.
- [34] AHUJA S, UNIYAL A, AKHTAR A, *et al.* Alpha lipoic acid and metformin alleviates experimentally induced insulin resistance and cognitive deficit by modulation of TLR2 signalling[J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(4):614-623.
- [35] HOSSEINPOUR-ARJMAND S, AMIRKHZI F, EBRAHIMI-MA-MEGHANI M. The effect of alpha-lipoic acid on inflammatory markers and body composition in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(2):258-267.
- [36] HAGEN T M, LIU J, LYKKESFELDT J, *et al.* Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2002, 99(4):1870-1875.
- [37] RAHIMIFARD M, NAVAEL-NIGJEH M, BAEERI M, *et al.* Multiple protective mechanisms of alpha-lipoic acid in oxidation, apoptosis and inflammation against hydrogen peroxide induced toxicity in human lymphocytes[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 403(1/2):179-186.
- [38] MARITIM A C, SANDERS R A, WATKINS J B. Effects of alpha-lipoic acid on biomarkers of oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *J Nutr Bio*, 2003, 14(5):288-294.
- [39] PRATHIMA P, PAVANI R, SUKEERTHI S, *et al.*  $\alpha$ -Lipoic acid inhibits testicular and epididymal oxidative damage and improves fertility efficacy in arsenic-intoxicated rats[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2018, 32(2):1-9.
- [40] SHARMAN M J, GYENGESI E, LIANG H, *et al.* Assessment of diets containing curcumin, epigallocatechin-3-gallate, docosahexaenoic acid and  $\alpha$ -lipoic acid on amyloid load and inflammation in a male transgenic mouse model of Alzheimer's disease: are combinations more effective[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 124:505-519.
- [41] MARINHO P M, SALOMON T B, ANDRADE A S, *et al.* The effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and lipoic acid on the heart in the ovariectomized rat model of menopause[J]. *Free Radic Res*, 2019, 53(6):669-679.
- [42] KARKABOUNAS S, PAPADOPOULOS N, ANASTASIADOU C, *et al.* Effects of  $\alpha$ -Lipoic acid, carnosine, and thiamine supplementation in obese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind study[J]. *J Med Food*, 2018, 21(12):1197-1203.
- [43] BAEERI M, BAHADAR H, RAHIMIFARD M, *et al.*  $\alpha$ -Lipoic acid prevents senescence, cell cycle arrest, and inflammatory cues in fibroblasts by inhibiting oxidative stress[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 141(1):214-223.
- [44] LEE H A, HUGHES D A. Alpha-lipoic acid modulates NF- $\kappa$ B activity in human monocytic cells by direct interaction with DNA[J]. *Exp Gerontol*, 2002, 37(2/3):401-410.
- [45] XU L, HILLER S, SIMINGTON S, *et al.* Influence of different levels of lipoic acid synthase gene expression on diabetic nephropathy[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10):e0163208.
- [46] YI X, XU L, HILLER S, *et al.* Reduced expression of lipoic acid synthase accelerates diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(1):103-111.
- [47] WANG L, WU C G, FANG C Q, *et al.* The protective effect of  $\alpha$ -Lipoic acid on mitochondria in the kidney of diabetic rats[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2013, 6(2):90-97.
- [48] BRAMI C, BAO T, DENG G. Natural products and complementary therapies for chemotherapy induced peripheral neuropathy: a systematic review[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 98(10):325-334.
- [49] SADEGHIYAN G N, ABDOLLAHI M, NAJAFI R, *et al.* Alpha-lipoic acid and coenzyme Q10 combination ameliorates experimental diabetic neuropathy by modulating oxidative stress and apoptosis[J]. *Life Sci*, 2019, 216(2):101-110.

(本文编辑:李胜利)