

*Lepr^{db/db}*小鼠肾损伤机制探讨*

阎婷婷, 徐光翠, 彭强, 吴卫东, 易宪文[△], 赵英政

新乡医学院公共卫生学院毒理学教研室(新乡 453003)

【摘要】 目的 探讨瘦素受体完全缺陷的*Lepr^{db/db}*小鼠肾损伤机制。方法 选取28周龄瘦素受体杂合缺陷的*Lepr^{db/+}*(作为对照)与*Lepr^{db/db}*雄性小鼠各10只,禁食8 h后,分别测量两组小鼠体重、空腹血糖(FBG)和糖化血红蛋白(HbA1c)水平。小鼠经股动脉采血后处死。采用试剂盒检测血清中肌酐(CRE)、尿素氮(BUN)、超氧化物歧化酶(SOD)、还原型谷胱甘肽(GSH)、丙二醛(MDA)的水平。酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中炎症细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达水平。取肾进行病理观察。Western blot检测肾组织中核因子E2相关因子2(Nrf2)及核因子- κ B(NF- κ B)蛋白表达。提取肾组织细胞线粒体,Western blot检测线粒体中硫辛酸合成酶(lipoic acid synthase, LIAS)蛋白的表达水平。结果 与*Lepr^{db/+}*小鼠相比,*Lepr^{db/db}*小鼠体重、FPG、HbA1c、CRE、BUN水平均升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。病理观察发现,*Lepr^{db/+}*小鼠肾细胞结构完整,而*Lepr^{db/db}*小鼠肾小球体积增大,基底膜及毛细血管壁增厚,系膜细胞和系膜基质增多。与*Lepr^{db/+}*小鼠相比,*Lepr^{db/db}*小鼠血清中GSH水平降低,MDA和炎症因子MCP-1、IL-1 β 、TNF- α 水平均升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);*Lepr^{db/db}*组小鼠肾脏线粒体内LIAS和肾组织中Nrf2蛋白表达量均降低,而NF- κ B蛋白水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 28周龄*Lepr^{db/db}*小鼠存在氧化应激和炎症反应,肾损伤机制可能与LIAS调控Nrf2和NF- κ B有关。

【关键词】 *Lepr^{db/db}*小鼠 肾损伤 LIAS Nrf2 NF- κ B

Renal Injury and Its Mechanisms in *Lepr^{db/db}* Mice YAN Ting-ting, XU Guang-cui, PENG Qiang, WU Wei-dong, YI Xian-wen[△], ZHAO Ying-zheng. Department of Toxicology, School of Public Health, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China

[△] Corresponding author, E-mail: xyi2000@hotmail.com

【Abstract】 **Objective** To study the mechanism of renal injury in *Lepr^{db/db}* mice with the leptin receptor homozygous deficiency. **Methods** Ten male of 28-week-old *Lepr^{db/+}* mice with leptin receptor heterozygous deficiency were selected as control group and ten male *Lepr^{db/db}* mice with leptin receptor homozygous deficiency were used in this study. After fasting for 8 hours, the body mass, fasting blood glucose (FBG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) of the mice were measured. Blood of the mice was obtained from femoral artery before euthanasia. Serum creatinine (CRE), blood urea nitrogen (BUN), superoxide dismutase (SOD), glutathione (GSH) and malonaldehyde (MDA) were detected by corresponding kits, and serum interleukin-1 β (IL-1 β), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. The kidney was taken for pathological observation. The expression levels of nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) and nuclear factor kappa B (NF- κ B) in renal were analyzed by Western blotting. The mitochondria of renal was isolated by the corresponding kit. Meanwhile, the expression level of lipoic acid synthase (LIAS) in renal mitochondria was measured by Western blotting. **Results** The body mass, FPG, HbA1c, CRE and BUN levels of the *Lepr^{db/db}* mice were significantly increased in comparison with the *Lepr^{db/+}* mice ($P<0.05$). Compared with the *Lepr^{db/+}* mice, the *Lepr^{db/db}* mice renal exhibited glomerular hypertrophy, thickened basement membrane and capillary wall, the mesangial matrix expansion and mesangial cell hyperplasia. Compared with the *Lepr^{db/+}* mice, the serum level of GSH in the *Lepr^{db/db}* mice was decreased significantly ($P<0.05$). The levels of MDA and concentrations of MCP-1, IL-1 β and TNF- α in serum of the *Lepr^{db/db}* mice were higher than those of the *Lepr^{db/+}* mice ($P<0.05$). Compared with the *Lepr^{db/+}* mice, the expression of LIAS and Nrf2 protein in the *Lepr^{db/db}* mice renal were decreased ($P<0.05$), while the expression of NF- κ B protein was increased ($P<0.05$). **Conclusion** LIAS, Nrf2 and NF- κ B might play significant roles through regulation of oxidative stress and inflammation in the renal injury of *Lepr^{db/db}* mice.

【Key words】 *Lepr^{db/db}* mice Renal injury LIAS Nrf2 NF- κ B

* 国家自然科学基金(No. 81370916, No. 81773399)和河南省科技厅科技攻关项目(No. 182102310078)资助

[△] 通信作者, E-mail: xyi2000@hotmail.com

随着人们生活方式的转变及老龄化进程加快,我国肥胖和糖尿病的发病率逐年增高^[1]。肥胖和糖尿病发生密切相关,调查显示,18岁及以上成人糖尿病患者

中肥胖者所占比例为24.3%^[2]。糖尿病肾病是糖尿病常见的严重并发症之一,约30%~40%的糖尿病患者会出现肾脏损害,是糖尿病致残和致死的主要原因。研究表明,糖尿病肾病患者肾组织中炎症相关因子如细胞黏附因子,趋化因子和促炎因子表达增高^[3]。越来越多的证据显示,氧化应激及炎症参与了糖尿病肾病的发生及发展^[4];流行病学调查也显示抗炎及抗氧化疗法是行之有效的策略^[5]。

硫辛酸是由线粒体中硫辛酸合成酶(lipoic acid synthase, LIAS)作用产生的强抗氧化剂^[6]。硫辛酸可以清除体内多种自由基并还原其他抗氧化剂,在体内抗氧化系统调控中发挥非常重要的作用^[7]。由于其在线粒体内生成,可通过抗氧化途径而保护线粒体免受损伤。LIAS对糖尿病及其慢性并发症发挥重要调控作用,硫辛酸已被临床应用于糖尿病神经系统并发症的治疗^[8]。

瘦素受体完全缺陷的*Lepr^{db/db}*小鼠由于阻断了瘦素信号通路,表现为饮食量与体质量增加,血糖升高,胰岛素抵抗等与人类糖尿病相似的糖脂代谢紊乱综合征,是目前研究肥胖及糖尿病的常用动物模型之一。本课题组前期研究发现,10周龄*Lepr^{db/db}*糖尿病小鼠肝、肾组织线粒体LIAS蛋白表达增高^[9]。有研究表明,*Lepr^{db/db}*小鼠模型在28周时出现明显的肾脏损害^[10]。为进一步探讨糖尿病肾病肾损伤机制,本研究通过比较28周龄瘦素受体杂合缺陷*Lepr^{db/+}*小鼠与*Lepr^{db/db}*小鼠肾损伤相关指标及肾线粒体中LIAS蛋白的表达,并检测两组小鼠肾组织氧化应激关键调控蛋白核因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)及炎症敏感的核转录因子-κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)蛋白表达,分析LIAS在调控肾脏氧化应激及炎症中的作用,为探索糖尿病肾病的防治新策略提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 SPF级*Lepr^{db/+}*及*Lepr^{db/db}*小鼠均购自美国Jackson实验室。动物饲养于独立通风笼盒(IVC)动物房,自由摄食(上海斯莱康SPF级小鼠饲料)和饮水,室温20~25℃,相对湿度60%~70%,昼夜明暗交替时间均为12 h/12 h。动物实验所有操作均遵守新乡医学院动物研究条例。

1.1.2 试剂和仪器 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malonaldehyde, MDA)试剂盒,肌酐(serum creatinine, CRE)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)及糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)免疫分析试剂盒(南京建成);

还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)测定试剂盒(北京索来宝);肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)和酶联免疫吸附法(ELISA)检测试剂盒(武汉博士德);线粒体分离试剂盒、BCA蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天);兔单抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、兔多抗LIAS抗体(美国Proteintech),兔单抗NF-κB抗体、兔单抗Nrf2抗体、兔单抗细胞色素C氧化酶(cytochrome c oxidase, COX)亚基IV(COX IV)(美国Cell Signaling)。多功能酶标仪(美国Thermo)。

1.2 实验方法

1.2.1 实验动物及标本获取 选择雄性27周龄*Lepr^{db/+}*及*Lepr^{db/db}*小鼠各10只,适应饲养1周。禁食8 h后,对两组小鼠分别称重,经鼠尾采血,用强生稳豪型血糖仪测定小鼠空腹血糖(fasting blood glucose, FPG),用免疫分析试剂盒检测HbA1c。异氟烷麻醉后经股动脉采血,处死动物。分离血清,右肾剥离被膜后称重,样品均-80℃保存。取左肾组织于体积分数为4%多聚甲醛固定,石蜡包埋切片。

1.2.2 小鼠血清生化指标及炎症因子的检测 采用试剂盒检测两组小鼠血清SOD、MDA、GSH、CRE和BUN水平。采用ELISA测定血清中IL-1β、MCP-1、TNF-α质量浓度,具体操作步骤参照试剂盒说明书。

1.2.3 肾组织病理学检查 肾组织固定24 h后,酒精梯度脱水,常规石蜡包埋切片,HE染色观察肾小球及系膜基质是否增生,以及碘酸希夫(PAS)染色用于糖原的鉴定及观察肾小球基底膜,封片后光镜下观察两组小鼠肾脏病理变化。

1.2.4 线粒体提取及Western blot检测蛋白表达

取20 mg肾组织,加入含苯甲磺酰氟(PMSF 2 μL)的线粒体分离试剂200 μL,采用差速离心法提取肾组织线粒体。加入线粒体裂解液,采用BCA法进行蛋白定量,用于检测LIAS蛋白表达。另取20 mg肾组织,提取组织蛋白,BCA法蛋白定量后,用于检测Nrf2、NF-κB蛋白表达。经电泳、转膜、封闭后,按1:1000分别加入LIAS、Nrf2、NF-κB、COX IV、GAPDH抗体,4℃孵育过夜。以COX IV为LIAS线粒体内参蛋白,GAPDH为Nrf2、NF-κB内参蛋白。AI600凝胶成像系统显像,用ImageJ2x软件进行分析,测定目的蛋白与相应内参的灰度比值,比较相对表达水平。

1.3 统计学方法

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较方差齐时采用

*t*检验,方差不齐时采用*t'*检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 *Lepr^{db/+}*和*Lepr^{db/db}*小鼠一般发育、糖代谢异常及肾损伤相关指标比较

见表1。与*Lepr^{db/+}*组小鼠比较,*Lepr^{db/db}*组小鼠体质量增加,FPG、HbA1c、CRE和BUN水平均升高,差异均有统计意义($P<0.05$)。

2.2 *Lepr^{db/+}*和*Lepr^{db/db}*小鼠氧化应激和炎症相关指标比较

与*Lepr^{db/+}*小鼠比较,*Lepr^{db/db}*小鼠血清中MDA浓度,MCP-1、IL-1 β 、TNF- α 质量浓度均增高,GSH活性降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 *Lepr^{db/+}*和*Lepr^{db/db}*小鼠肾组织病理学观察

HE染色及PAS染色可见,对照组*Lepr^{db/+}*小鼠肾组织结构完整,无明显病理学改变;而*Lepr^{db/db}*组小鼠出现肾小球肥大,基底膜及毛细血管壁增厚,系膜细胞和系

膜基质增多等病理学改变。见图1。

2.4 *Lepr^{db/+}*和*Lepr^{db/db}*小鼠肾线粒体LIAS与肾组织Nrf2及NF- κ B蛋白表达

Western blot检测结果显示:与*Lepr^{db/+}*组小鼠比较,*Lepr^{db/db}*组小鼠肾线粒体中LIAS、肾组织Nrf2蛋白表达降低,肾组织中NF- κ B蛋白表达升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见图2。

3 讨论

氧化应激在糖尿病肾病的发生发展中发挥重要作用。研究表明,高糖诱导肾线粒体生成活性氧,而在线粒体内的LIAS作用下生成的硫辛酸具有极强的清除活性氧作用^[11]。我们前期研究^[9]发现,LIAS蛋白在10周龄*Lepr^{db/db}*小鼠肾脏线粒体中表达增高。本研究结果发现,与对照*Lepr^{db/+}*组小鼠相比,28周龄*Lepr^{db/db}*组小鼠体质量、FPG及HbA1c明显升高,符合糖尿病动物模型表现;*Lepr^{db/db}*组小鼠血清中氧化应激指标GSH降低,

表 1 *Lepr^{db/+}*和*Lepr^{db/db}*小鼠一般发育、糖代谢及肾损伤相关指标比较 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 Comparison of basal metabolic, glucose metabolism and kidney injury related indicators in *Lepr^{db/+}* and *Lepr^{db/db}* mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Group	Body mass/g	Kidney mass/mg	FPG/(mmol/L)	HbA1c/(mg/dL)	CRE/(μ mol/L)	BUN/(mmol/L)
<i>Lepr^{db/+}</i>	31.35 $\pm$ 3.31	244.3 $\pm$ 25.4	6.64 $\pm$ 0.89	3.0 $\pm$ 0.3	1.43 $\pm$ 0.34	7.55 $\pm$ 1.31
<i>Lepr^{db/db}</i>	65.56 $\pm$ 6.43**	242.6 $\pm$ 24.1	30.04 $\pm$ 4.29**	7.4 $\pm$ 0.7**	2.42 $\pm$ 0.76**	9.90 $\pm$ 2.38*

* $P<0.05$, ** $P<0.01$, vs. *Lepr^{db/+}* group

表 2 *Lepr^{db/+}*和*Lepr^{db/db}*两组小鼠血清氧化应激指标与炎性因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Comparison of Serum oxidative stress and inflammatory factor levels in *Lepr^{db/+}* and *Lepr^{db/db}* mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Group	MDA/(nmol/L)	GSH/(μ g/L)	SOD/(U/mL)	IL-1 β /(ng/L)	MCP-1/(ng/L)	TNF- α /(ng/L)
<i>Lepr^{db/+}</i>	4.04 $\pm$ 1.40	11.73 $\pm$ 1.83	69.13 $\pm$ 7.38	108.33 $\pm$ 28.47	272.26 $\pm$ 40.50	921.89 $\pm$ 207.24
<i>Lepr^{db/db}</i>	7.00 $\pm$ 1.76**	4.85 $\pm$ 1.44*	64.56 $\pm$ 10.98	176.51 $\pm$ 56.71**	343.34 $\pm$ 84.70*	1653.97 $\pm$ 690.26**

* $P<0.05$, ** $P<0.01$, vs. *Lepr^{db/+}* group

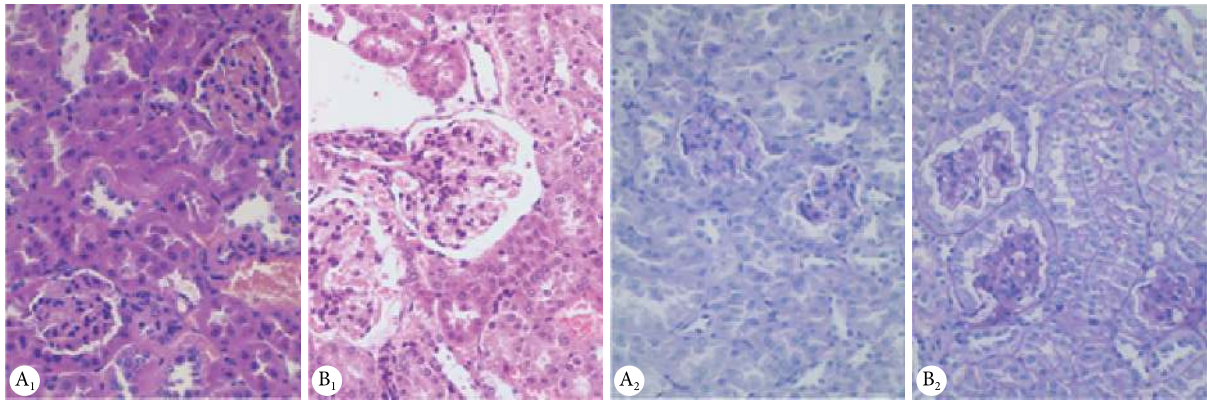


图 1 *Lepr^{db/+}* (A) 和*Lepr^{db/db}*(B)小鼠肾形态病理观察。×400

Fig 1 Pathological observation of kidney in *Lepr^{db/+}* (A) and *Lepr^{db/db}*(B) mice. ×400

A₁, B₁: HE staining; A₂, B₂: PAS staining

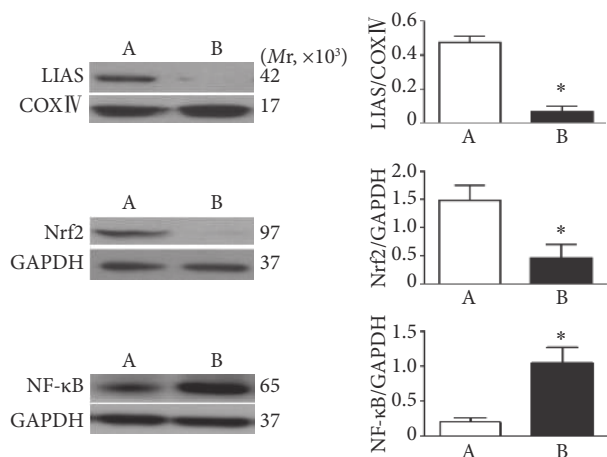


图2 *Lepr^{db/+}* (A) 和 *Lepr^{db/db}* (B) 组小鼠肾线粒体LIAS, 肾组织Nrf2、NF-κB蛋白的表达 ($n=10$)

Fig 2 Expressions of renal mitochondrial LIAS, Nrf2 and NF-κB in kidney tissue of *Lepr^{db/+}* (A) and *Lepr^{db/db}* (B) mice by Western blot method ($n=10$)

* $P<0.05$, vs. *Lepr^{db/+}* group

MDA增加, 血清炎症相关指标(MCP-1、IL-1 β 、TNF- α)也升高, 结果表明28周龄*Lepr^{db/db}*小鼠出现了糖代谢紊乱, 并发生了脂质过氧化损伤及炎症反应。*Lepr^{db/db}*小鼠血清中肾功能损伤指标CRE和BUN升高, 肾脏病理检测结果也显示*Lepr^{db/db}*组小鼠肾小球肥大, 基底膜及毛细血管壁增厚, 系膜细胞和系膜基质增多等病理学改变, 这些结果均表明了28周龄*Lepr^{db/db}*小鼠出现了肾损伤, 并提示氧化应激与炎症在糖尿病肾病的发生和发展中可能发挥了重要作用。

本研究中Western blot结果与本课题组前期研究中检测的10周龄*Lepr^{db/db}*小鼠肾脏线粒体中LIAS蛋白表达不同, 与*Lepr^{db/+}*组小鼠相比, 28周龄*Lepr^{db/db}*组小鼠肾线粒体中LIAS蛋白表达降低($P<0.05$)。原因可能是由于10周龄*Lepr^{db/db}*小鼠处于糖尿病的早期阶段, 机体通过氧化应激导致内源性抗氧化LIAS蛋白代偿性升高。随着疾病的发展, 长期慢性炎症与氧化应激刺激, 导致线粒体氧化损伤和功能障碍, 发生糖尿病肾损伤^[12]。在此过程中*Lepr^{db/db}*小鼠肾脏中具有强抗氧化作用的LIAS蛋白过度消耗, 超出了代偿能力, 因此LIAS蛋白表达降低。

核转录因子Nrf2是氧化应激的关键调控靶点。在氧化应激等刺激下, Nrf2通过调控抗氧化酶基因表达, 提高细胞抗氧化损伤的能力^[13]。本研究结果显示, 28周龄*Lepr^{db/db}*小鼠肾组织Nrf2表达较*Lepr^{db/+}*组降低($P<0.05$)。有研究也发现Nrf2在*Lepr^{db/db}*小鼠肾脏中mRNA表达量低于*Lepr^{db/+}*小鼠^[14], 与本研究蛋白检测结果一致。已有研究表明硫辛酸能够激活并调控Nrf2通

路, 作用机制为硫辛酸能使磷酸化的蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)增加, 诱导Nrf2转位至细胞核, 启动下游的抗氧化基因转录, 发挥抗氧化作用^[15-16]。28周龄*Lepr^{db/db}*小鼠肾线粒体中LIAS表达降低, 肾组织Nrf2表达也降低, 可能是因为LIAS表达降低导致硫辛酸生成减少, 从而抑制了Nrf2表达。本实验结果还发现, 与*Lepr^{db/+}*组小鼠相比, *Lepr^{db/db}*组小鼠血清中GSH降低, MDA升高, 表明*Lepr^{db/db}*组小鼠抗氧化能力降低、发生了脂质过氧化。分析其原因可能是*Lepr^{db/db}*小鼠肾线粒体中LIAS表达降低, 影响了硫辛酸生成, 后者通过调控Nrf2表达, 影响机体抗氧化状态。

目前普遍认为长期慢性低炎症反应导致糖尿病肾病^[17-18], 本研究结果发现28周龄*Lepr^{db/db}*小鼠血清IL-1 β 、MCP-1、TNF- α 等炎症因子均升高, 肾组织中NF-κB蛋白表达升高。NF-κB属于炎症敏感的核转录因子, 在氧化应激状况下被激活, 使促炎因子的合成和分泌增加^[19]。有研究^[20]表明, 硫辛酸通过调控上游丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)或再生谷胱甘肽, 抑制NF-κB抑制蛋白(inhibitor of NF-κB, IκB)的降解, 从而抑制NF-κB激活。本实验中28周龄*Lepr^{db/db}*小鼠肾脏线粒体中LIAS表达降低, 硫辛酸生成减少, 减弱了对NF-κB的抑制, 导致肾组织内NF-κB蛋白表达升高。

综上所述, 瘦素受体完全缺陷的*Lepr^{db/db}*小鼠28周出现明显氧化应激和炎症, 并导致肾损伤, 抗氧化相关蛋白LIAS、Nrf2表达降低, 炎症相关蛋白NF-κB表达升高, 可能是由于LIAS通过影响硫辛酸的生成, 进而调控Nrf2和NF-κB抗氧化及抗炎机制, 具体机制尚需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet (London, England)*, 2016, 387(10027): 1513-1530.
- [2] HOU X, LU J, WENG J, et al. Impact of waist circumference and body mass index on risk of cardiometabolic disorder and cardiovascular disease in Chinese adults: a national diabetes and metabolic disorders survey. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57319[2018-06-11]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057319>.
- [3] NAVARRO-GONZALEZ JF, MORA-FERNANDEZ C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(3): 433-442.
- [4] ELMARAKBY AA, SULLIVAN JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30(1): 49-59.

- [5] NAVARRO-GONZALEZ JF, MORA-FERNANDEZ C, MUROSD FM, *et al.* Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(6): 327–340.
- [6] SUH JH, WANG H, LIU RM, *et al.* (R)-alpha-lipoic acid reverses the age-related loss in tissues: evidence for increased cysteine requirement for GSH synthesis. *Arch Biochem Biophys*, 2004, 42(3): 126–135.
- [7] LIU J. The effects and mechanisms of mitochondrial nutrient alpha-lipoic acid on improving age-associated mitochondrial and cognitive dysfunction: an overview. *Neurochem Res*, 2008, 33(1): 194–203.
- [8] PACKER L, KRAEMER K, RIMBACH G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition*, 2001, 17(10): 888–895.
- [9] 彭 强, 赵英政, 闫婷婷, 等. 硫辛酸合成酶在 *Lepr^{db/db}* 小鼠肝肾中的表达. *中国实验动物学报*, 2018, 26(2): 145–149.
- [10] AZUSHIMA K, GURLEY SB, COFFMAN TM. Modelling diabetic nephropathy in mice. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(1): 48–56.
- [11] JIANG Z, LU W, ZENG Q, *et al.* High glucose-induced excessive reactive oxygen species promote apoptosis through mitochondrial damage in rat cartilage endplate cells. *J Orthop Res*, 2018[2018-06-11]. <https://doi.org/10.1002/jor.24016>.
- [12] SAKAI N, WADA T. Revisiting inflammation in diabetic nephropathy: the role of the Nlrp3 inflammasome in glomerular resident cells. *Kidney Int*, 2015, 87(1): 12–14.
- [13] JEONG WS, JUN M, KONG AN. Nrf2: a potential molecular target for cancer chemoprevention by natural compounds. *Antioxid Redox Signal*, 2006, 8(1-2): 99–106.
- [14] 黄婉冰, 叶增纯, 李 吟, 等. 线粒体功能障碍参与糖尿病肾脏疾病足细胞损伤的初步研究. *新医学*, 2017, 48(5): 308–312.
- [15] LV C, MAHARJAN S, WANG Q, *et al.* α -lipoic acid promotes neurological recovery after ischemic stroke by activating the Nrf2/HO-1 pathway to attenuate oxidative damage. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(3): 1273–1287.
- [16] ZHANG J, MCCULLOUGH PA. Lipoic acid in the prevention of acute kidney injury. *Nephron*, 2016, 134(3): 133–140.
- [17] 徐光标, 陈德君, 陈伟珍. 雷公藤多苷片对糖尿病肾病患者临床疗效及炎症因子水平影响研究. *中华中医药学刊*, 2017, 35(8): 2206–2208.
- [18] TUTTLE KR. Linking metabolism and immunology: diabetic nephropathy is an inflammatory disease. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(6): 1537–1538.
- [19] RASHID S, NAFEES S, SIDDIQI A, *et al.* Partial protection by 18 β Glycrrhetic acid against Cisplatin induced oxidative intestinal damage in wistar rats: possible role of NF- κ B and caspases. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(5): 1007–1013.
- [20] ZHANG WJ, FREI B. Alpha-lipoic acid inhibits TNF- α -induced NF- κ B activation and adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells. *FASEB J*, 2001, 15(13): 2423–2432.
- (2018 – 10 – 15收稿, 2018 – 12 – 27修回)
- 编辑 沈进