

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.10.001
文章编号: 1005-8982 (2018) 10-0001-07

基础研究·论著

α -硫辛酸对糖尿病大鼠肾脏的保护作用 及其可能的机制*

张小欢¹, 毛彦稳¹, 彭伟¹, 王圆圆², 刘丽荣³, 刘玲玲¹,
石明隽¹, 肖瑛², 汤磊⁴, 郭兵²

(1. 贵州医科大学 病理生理学教研室, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州医科大学 重大疾病发病机制及药物防治特色重点实验室, 贵州 贵阳 550025; 3. 贵州医科大学附属医院 检验科, 贵州 贵阳 550004; 4. 贵州医科大学 药学院, 贵州 贵阳 550004)

摘要: 目的 观察 α -硫辛酸 (ALA) 对糖尿病大鼠肾脏的保护作用, 并探讨其可能的作用机制。
方法 复制糖尿病大鼠模型, 分为糖尿病组 (DM 组)、糖尿病硫辛酸组 (ALA 组), 并设置正常对照组 (NC 组)。实验 6 周后处死全部大鼠, 测定相应生化指标和相关氧化应激指标; HE、Masson 染色观察肾组织的形态变化; 免疫组织化学和 Western blot 检测大鼠肾组织中核转录共抑制因子 (SnoN)、转化生长因子 (TGF- β_1)、Collagen I、Collagen IV 表达水平。**结果** ① DM 组大鼠肾重/体重、血糖、血总胆固醇、三酰甘油、24 h 尿蛋白均高于 NC 组, ALA 组除了血糖外以上其余指标均低于 DM 组。② DM 组总抗氧化酶活性 (T-AOC)、总超氧化物歧化酶活性 (T-SOD)、过氧化氢酶活性 (CAT) 低于 NC 组, 丙二醛含量 (MDA) 增多; ALA 组 T-AOC、T-SOD、CAT 活性高于 DM 组, MDA 含量降低。③ 病理检查显示, DM 组大鼠出现肾纤维化改变, ALA 组肾纤维化病变明显改善。④ 免疫组织化学和 Western blot 结果显示: 与 NC 组相比, DM 组大鼠 SnoN 蛋白水平降低, TGF- β_1 、Collagen I 和 Collagen IV 增高; 与 DM 组相比, ALA 组 SnoN 蛋白水平升高, TGF- β_1 、Collagen I 和 Collagen IV 降低。**结论** α -硫辛酸可以增强 DM 大鼠肾脏的抗氧化能力, 上调 SnoN 蛋白的表达, 从而抑制 TGF- β_1 信号通路而减少细胞外基质沉积, 对糖尿病大鼠肾脏起到保护作用。

关键词: 糖尿病肾病; TGF- β_1 信号通路; SnoN; 氧化应激; α -硫辛酸

中图分类号: R-332

文献标识码: A

Protective effect of alpha lipoic acid on kidneys of diabetic rats and its possible mechanism*

Xiao-huan Zhang¹, Yan-wen Mao¹, Wei Peng¹, Yuan-yuan Wang², Li-rong Liu³, Ling-ling Liu¹,
Ming-juan Shi¹, Ying Xiao², Lei Tang⁴, Bing Guo²

(1. Department of Pathophysiology, 2. Key Laboratory of Disease Pathogenesis and Drug Control, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550025, China; 3. Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China; 4. School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

Abstract: Objective To verify the protective effect of alpha lipoic acid (ALA) on the kidneys of the rats with diabetes mellitus (DM), and discuss the possible mechanism. **Methods** Diabetic rat models were established and divided into DM group and ALA group. Meanwhile, a normal control (NC) group was set. After 6 weeks, the rats were sacrificed to detect the relevant biochemical parameters and oxidative stress indexes, and the pathological changes of the kidneys were observed. In addition, immunohistochemical staining and Western blot were employed to detect the

收稿日期: 2017-03-30

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81460144); 贵州省科技厅攻关项目 (No: 黔科技省合 [2014]7006 号); 教育部博导项目 (No: 2013521510001)

[通信作者] 郭兵, E-mail: guobinghs@126.com; Tel: 0851-6908348

expressions of TGF- β 1, SnoN, collagen I and collagen IV proteins in the rat renal tissues. **Results** Compared with the NC group, the kidney weight/body weight (KW/BW), blood glucose (BG), total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and 24-h urine protein were remarkably increased in the DM group, all the items but BG were significantly reduced in the ALA group. Compared with the NC group, the activity of total antioxidant capacity (T-AOC), total superoxide dismutase (T-SOD) and catalase (CAT) was significantly reduced whereas malondialdehyde (MDA) content was increased in the DM group. Compared with the DM group, the activity of T-AOC, T-SOD and CAT were remarkably increased, while MDA content was reduced in the ALA group. Pathological examination on the kidneys indicated that renal tissue presented fibrosis changes in the DM group, renal fibrosis was obviously alleviated in the ALA group. Compared with the NC group, the levels of TGF- β 1, collagen I and collagen IV in the kidneys were increased, whereas the level of SnoN was reduced in the DM group. Compared with the DM group, the levels of TGF-1, collagen I and collagen IV in the kidneys were reduced, while the level of SnoN was increased in the ALA group. **Conclusions** ALA may protect the kidneys of diabetic rats from injury by oxidative stress through enhancing the antioxidant ability, increasing the levels of SnoN protein, then inhibiting TGF- β 1 signaling pathway and reducing the deposition of extracellular matrix.

Keywords: diabetic nephropathy; TGF- β 1 signaling pathway; SnoN; oxidative stress; alpha lipoic acid

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 最常见的严重微血管并发症之一, DN 晚期的主要病理特征包括肾小球硬化和肾小管间质纤维化。而氧化应激 (oxidative stress, OS) 在 DN 的发病过程中发挥着重要作用^[1]。在正常生理状态下, 适量的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 能迅速被肾组织内抗氧化物质 (如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等) 清除; 在糖尿病或高血糖环境时, ROS 产生增多而清除减少, 体内聚集大量的 ROS 便可诱导肾脏固有细胞发生氧化应激, 产生大量过氧化代谢产物 (如丙二醛等); 并且可以诱导胞内相关信号通路的激活, 经核内转录因子介导促纤维化生长因子 (如转化生长因子、结缔组织生长因子等) 基因转录和高表达, 最终出现细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 过度沉积而形成肾脏纤维化^[2-3]。而转化生长因子 (transforming growth factor β 1, TGF- β 1) 信号通路是目前公认的与糖尿病肾脏纤维化密切相关的信号通路, 主要通过诱导肾小管上皮细胞向间充质细胞转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT), 促使 ECM 合成增加并抑制其降解而过度沉积, 从而造成广泛的肾脏纤维化^[4]。而核转录共抑制因子 (Ski-related novel protein, SnoN) 是 TGF- β 1 信号通路的负性调控因子, 可以通过抑制 TGF- β 1 信号通路来延缓肾脏纤维化进程。研究表明^[5], α -硫辛酸 (alpha lipoic acid, ALA) 是一种含硫的抗氧化剂, 可以清除活性氧和自由基, 对氧化应激引起的组织损伤有治疗作用。因此, 本研究旨在观察抗氧化剂 ALA 对 DM 大鼠肾脏的保护作用, 并探讨其是否通过调节 SnoN 表达和 TGF- β 1 信号通路来发挥对肾脏的保护作用, 以进

一步了解 ALA 的作用机制, 为 DN 的防治提理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 健康清洁级雄性 Sprague-Dawley 大鼠, 体重 (180 $\pm$ 20) g, 共 24 只; 由北京华阜康生物科技股份有限公司提供, 批号为 SCXK (京) 2009-0004。

1.1.2 主要试剂 ALA (中国奥立宝公司), 链脲菌素 (Streptozotocin, STZ; 美国 Sigma 公司), 总抗氧化酶活性 (total antioxidant capacity, T-AOC)、总超氧化物歧化酶活性 (total superoxide dismutase, T-SOD)、过氧化氢酶活性 (Catalase, CAT) 和丙二醛 (Malondialdehyde, MDA) 试剂盒 (南京建成公司), SnoN、TGF- β 1 多克隆抗体 (美国 Santa Cruz 公司), Collagen I 和 Collagen IV 单克隆抗体 (美国 Sigma 公司), β -actin 抗体 (中国 Boster 公司), 两步法免疫组织化学检测试剂盒、3-氨基-9-乙基卡唑 (3-amino-9-ethylcarbazole, AEC) (中杉金桥生物技术有限公司), I 抗稀释液, 超敏显色液 (enhanced chemiluminescent, ECL)、二喹啉甲酸 (bicinchoninic acid, BCA) 蛋白浓度测定试剂盒 (碧云天生物技术研究), Western blot 用 PVDF 膜和 3 mm Whatman 滤纸 (美国 Millipore 公司), BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (碧云天生物技术研究)。

1.1.3 主要器材 稳步倍加型血糖仪 (美国强生公司), 超低温冰箱 (日本 Sanyo 公司), 高速低温离心机 (美国 Beckman 公司), Bayer1650 全自动生化分析仪 (美国 Beckman 公司), 电泳系统及电转移装置 (瑞

典 Amersham 公司), 凝胶成像系统 (美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物模型复制及分组 SD 大鼠适应性喂养一周后, 尾静脉注射溶于 0.01 mol/L (pH=4.5) 无菌柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液的 STZ (55 mg/kg) 复制 DM 大鼠模型, 72 h 后测大鼠空腹血糖, 血糖 ≥ 16.7 mmol/L 且尿糖阳性认为复制成功, 随后随机分成糖尿病组 (DM 组, $n=8$)、硫辛酸治疗组 (ALA 组, $n=8$)。成模 2 周后, 采取灌胃方式给予硫辛酸治疗, 硫辛酸溶于 5% 的羧甲基纤维素钠 (car-boxy methylated cellulose, CMC) 中, 灌胃剂量为 150 mg/(kg·d), 每周给药 6 d, 3 d 配一次药 (4℃保存); 并设鼠龄相同的正常对照组 (NC 组, $n=8$), 灌胃同等浓度同等剂量的 CMC; 6 周后处死所有 SD 大鼠, 期间所有大鼠予标准饲料喂养, 自由饮水, 每周监测 1 次血糖和体重。

1.2.2 标本收集 大鼠处死前 1 d 用代谢笼收集 24 h 尿, 记录尿量, 取部分尿液离心后 -20℃保存; 处死前禁食 6 ~ 8 h, 乙醚麻醉后称重, 股动脉穿刺采血, 分离血清 -20℃保存; 开腹取双侧肾脏, 去掉包膜及周围脂肪组织, 称重记录肾重/体重 (kidney weight/body weight, KW/BW), 分别用 4% 多聚甲醛固定及 -80℃保存。

1.2.3 生化指标测定 葡萄糖氧化酶法测血清葡萄糖 (blood glucose, BG), 酶分析法检测血总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (Triglyceride, TG), 邻苯三酚红比色法测尿蛋白 (urine protein, UP), 均按试剂盒说明书操作, 尿蛋白浓度与尿量乘积为 24 h UP。

1.2.4 氧化应激水平检测 每个肾组织标本均称取 0.2 g 按 1 : 9 的比例与 0.9% 的生理盐水混合, 置于匀浆器中冰上匀浆组织制成 10% 的组织匀浆, 再用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定组织匀浆的蛋白浓度。最后参照试剂盒说明书进行 T-AOC、MDA、CAT 和 T-SOD 的检测。其中, 检测 T-AOC 和 MDA 时直接使用 10% 的组织匀浆; 而检测 CAT 时将样本在 10% 的组织匀浆的基础上用生理盐水作 40 倍稀释, 检测 T-SOD 时将样本作 100 倍稀释。4 项指标的检测均采用比色法。

1.2.5 肾组织病理检查 多聚甲醛固定肾组织, 制成 3 μ m 厚的石蜡切片, 行 HE 及 Masson 染色, 光镜观察肾组织形态结构变化。

1.2.6 免疫组织化学染色 免疫组织化学染色采用 SP 两步法检测 Collagen I 在各组大鼠肾组织的分布和

表达, 石蜡切片脱蜡水化, 经 3% 的过氧化氢去离子水孵育及胰酶修复后, Collagen I (1 : 100), 4℃孵育过夜加入生物素化二抗, 室温下孵育 30 min, AEC 显色, 阳性染色为红色, 苏木素复染, PBS 代替一抗, 作为阴性对照。

1.2.7 Western blot 检测 取 -80℃保存的各组大鼠肾皮质, 每只样本取 200 mg, 分别加入组织蛋白提取液后匀浆离心取上清, 用 BCA 试剂盒测定各组蛋白质浓度, 按所测得浓度计算每泳道所需体积, 加入加样缓冲液煮沸 10 min, 经 8% 的聚丙烯酰胺凝胶电泳分离, 再转移至 PVDF 膜上, 5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h, 分别加入 β -actin、SnoN、TGF- β_1 、Collagen IV 一抗, 工作浓度分别为 1 : 4 000、1 : 300、1 : 300、1 : 1 000, 4℃孵育 12 ~ 24 h; 次日, 加入相应的辣根过氧化物酶标记的二抗 (浓度均为 1 : 4 000) 室温孵育 1 h, 加 ECL 荧光显色液, 凝胶成像仪曝光, Image Lab 软件分析各条带调整体积值, 每个样本重复操作 3 次, 以 β -actin 蛋白条带作为内参, 结果用目标蛋白与 β -actin 的比值来表示。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理, 实验数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 若数据符合正态分布, 通过方差齐性检验, 多组比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生化指标检测结果

大鼠在注射 STZ 72 h 后, BG 升高并持续在高水平, 且尿糖阳性。实验 6 周后, 3 组 KW/BW、BG、24 h UP、TC 和 TG 比较, 采用单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), DM 组的 KW/BW、BG、24 h UP、TC 和 TG 与 NC 组相比均升高 ($P < 0.05$); 与 DM 组相比, ALA 组 KW/BW、24 h UP、TC 和 TG 均降低 ($P < 0.05$), 而 BG 增高, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 氧化应激水平检测结果

实验 6 周后, 3 组大鼠肾组织中 T-AOC、MDA、T-SOD 和 CAT 比较, 采用单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); DM 组 T-AOC、T-SOD 和 CAT 与 NC 组相比降低, 使用 ALA 治疗后, ALA 组 T-AOC、T-SOD 和 CAT 活性较 DM 组增高 ($P < 0.05$); 而 DM

组 MDA 含量较 NC 组升高 ($P < 0.05$), ALA 能降低 DM 大鼠肾组织 MDA 含量。见表 2。

2.3 肾组织病理改变

HE 及 Masson 染色可见正常大鼠肾小管结构清晰, 肾小管上皮细胞排列整齐, 基底膜完整, 间质未见炎症细胞浸润; DM 组大鼠肾小管腔扩张明显, 肾小管基底膜不规则增厚, 肾小管上皮细胞出现空泡状改变, 间质出现炎症细胞浸润, 肾小管间质 Masson 染

色阳性物质增多; ALA 组大鼠肾脏病变有不同程度的改善, 肾小管间质 Masson 染色阳性物质减少, 炎症细胞浸润减轻, 空泡状改变不明显 (见图 1、2)。

2.4 免疫组织化学结果

免疫组织化学染色检测 Collagen I 的表达, NC 组大鼠肾组织 Collagen I 阳性染色主要存在血管周围和细胞间质, 而 DM 组大鼠阳性染色增多, 可见肾小管基底膜强阳性染色, ALA 治疗后 Collagen I 的表达减

表 1 各组大鼠 KW/BW、BG、24 h UP、TC、TG 的变化 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

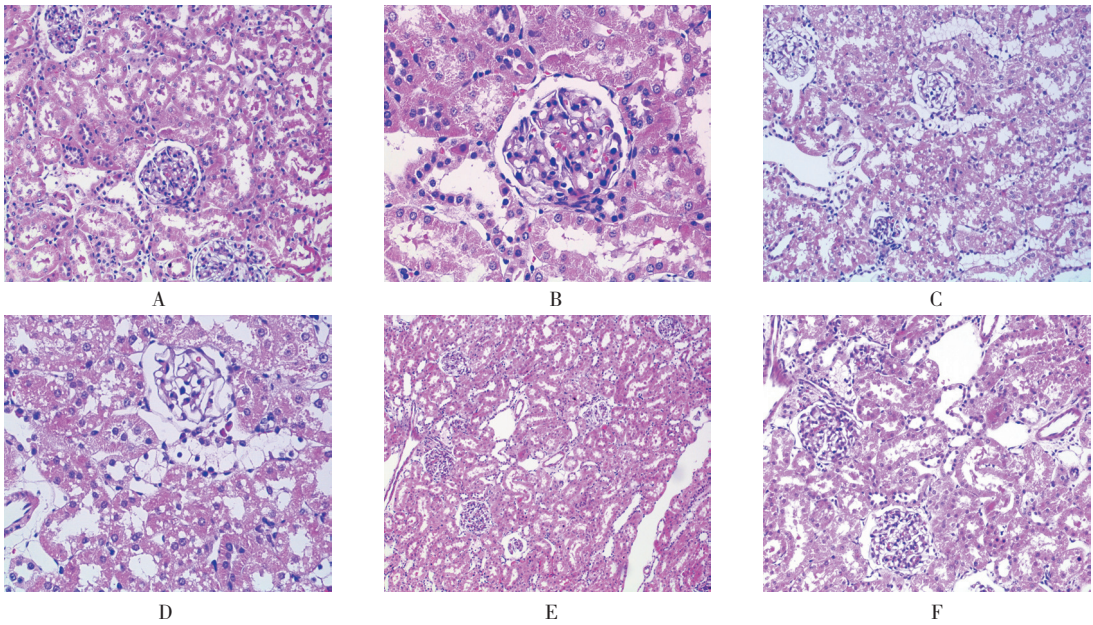
组别	KW/BW/ (mg/g)	BG/ (mmol/L)	24 h UP/mg	TC/ (mmol/L)	TG/ (mmol/L)
NC 组	7.28 ± 0.65	5.88 ± 1.05	3.13 ± 0.54	1.41 ± 0.22	1.42 ± 0.38
DM 组	12.15 ± 1.57 ¹⁾	25.92 ± 1.86 ¹⁾	20.65 ± 1.05 ¹⁾	2.34 ± 0.30 ¹⁾	2.41 ± 0.59 ¹⁾
ALA 组	10.58 ± 0.58 ^{1) 2)}	26.60 ± 1.69 ¹⁾	16.12 ± 0.71 ^{1) 2)}	1.56 ± 0.33 ²⁾	1.37 ± 0.45 ²⁾
F 值	66.573	119.112	27.566	25.716	13.731
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 1) 与 NC 组相比, $P < 0.05$; 2) 与 DM 组相比, $P < 0.05$

表 2 各组大鼠氧化应激水平的比较 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

组别	T-AOC/ (u/mg prot)	MDA/ (nmol/mg prot)	T-SOD/ (u/mg prot)	CAT/ (u/mg prot)
NC 组	0.67 ± 0.02	2.06 ± 0.09	688.53 ± 49.76	44.60 ± 4.50
DM 组	0.32 ± 0.01 ¹⁾	2.62 ± 0.09 ¹⁾	433.41 ± 37.11 ¹⁾	24.36 ± 2.49 ¹⁾
ALA 组	0.56 ± 0.06 ^{1) 2)}	2.19 ± 0.08 ^{1) 2)}	640.99 ± 27.52 ²⁾	44.30 ± 3.57 ²⁾
F 值	131.181	72.075	68.405	70.539
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 1) 与 NC 组相比, $P < 0.05$; 2) 与 DM 组相比, $P < 0.05$



A: NC 组 ($\times 200$); B: NC 组 ($\times 400$); C: DM 组 ($\times 200$); D: DM 组 ($\times 400$); E: ALA 组 ($\times 200$); F: ALA 组 ($\times 400$)

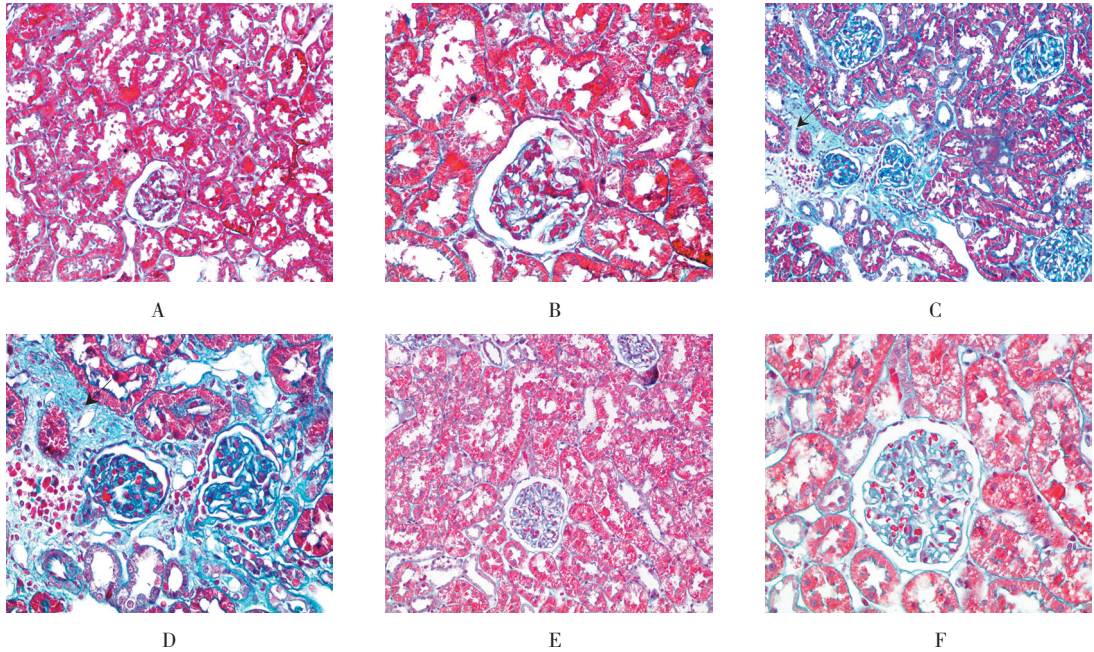
图 1 各组大鼠肾组织形态 (HE 染色)

少。见图 3。

2.5 Western blot 结果

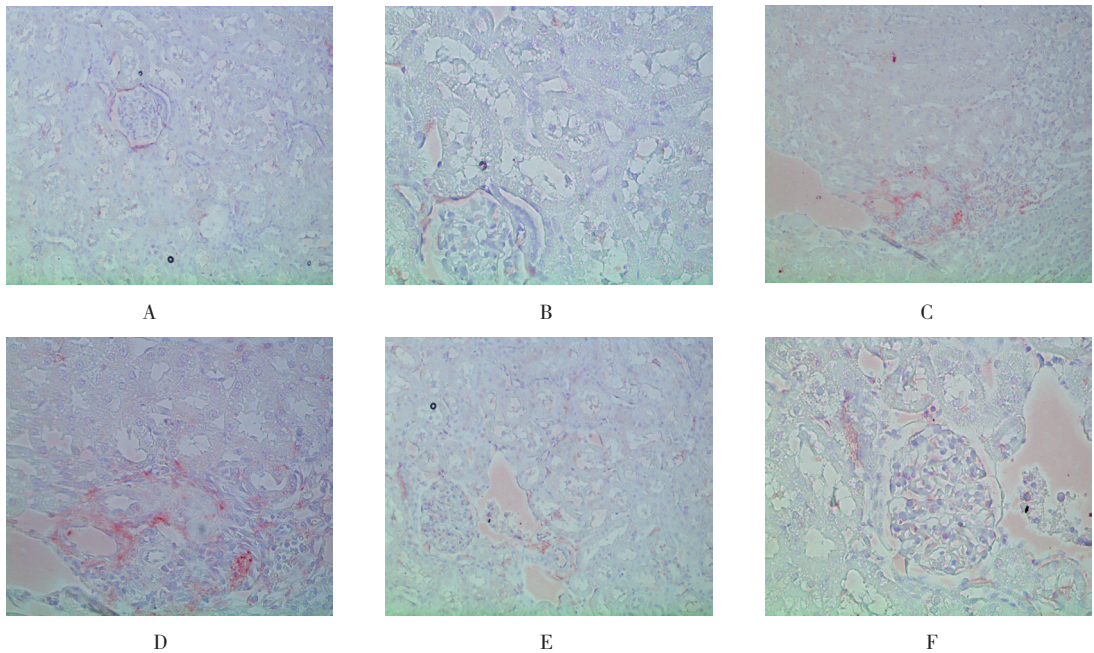
Western blot 检测各组 SnoN、TGF- β_1 和 Collagen IV 蛋白表达的水平, NC 组中, SnoN 条带较粗较强, 而 TGF- β_1 和 Collagen IV 条带较细较弱。与 NC 组相比,

DM 组中 SnoN 条带灰度值较少, TGF- β_1 和 Collagen IV 条带灰度值增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 DM 组相比, ALA 组 SnoN 条带变粗变强, TGF- β_1 和 Collagen IV 条带变细变弱, 均差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 4。



A: NC 组 ($\times 200$) ; B: NC 组 ($\times 400$) ; C: DM 组 ($\times 200$) ; D: DM 组 ($\times 400$) ; E: ALA 组 ($\times 200$) ; F: ALA 组 ($\times 400$)

图 2 各组大鼠肾组织形态 (Masson 染色)



A: NC 组 ($\times 200$) ; B: NC 组 ($\times 400$) ; C: DM 组 ($\times 200$) ; D: DM 组 ($\times 400$) ; E: ALA 组 ($\times 200$) ; F: ALA 组 ($\times 400$)

图 3 各组大鼠肾组织 Collagen I 蛋白表达 (免疫组织化学染色)

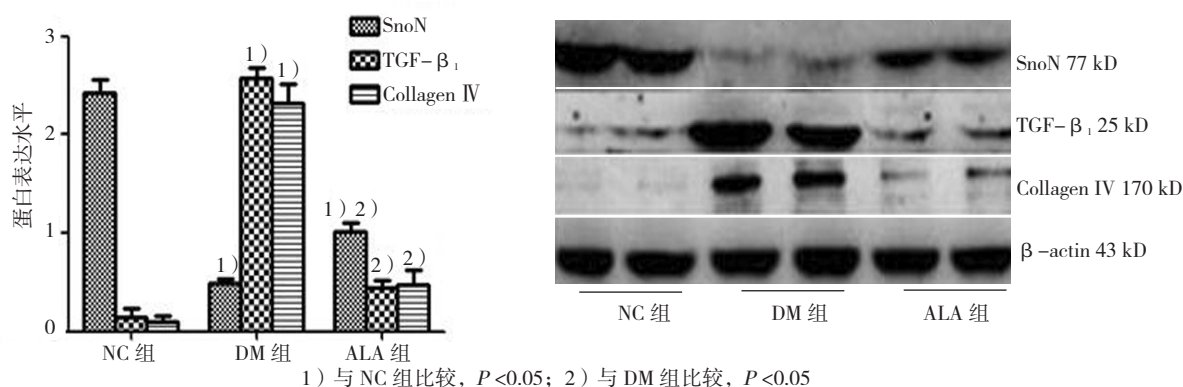


图 4 各组大鼠肾组织中 SnoN、TGF- β_1 和 Collagen IV 蛋白表达水平比较

3 讨论

氧化应激被认为是造成糖尿病及其并发症的重要原因之一^[6-7]。ROS 产生和清除之间的平衡决定了机体内氧化应激水平, ROS 产生过多和 / 或抗氧化系统酶活性的降低可导致体内氧化应激水平增加。OS 可以诱导肾脏发生损伤, 主要表现为肾小球和肾小管固有细胞结构和功能上的改变^[3]。有研究表明^[8-9], 肾脏中过多的 OS 可以破坏足细胞结构, 使肾小球足细胞足突肥大; 过多的 ROS 持续刺激还将诱导肾小管炎症反应和肾间质纤维化的形成。本研究复制 DM 大鼠模型 6 周后发现, DM 大鼠肾组织脂质过氧化产物 MDA 含量升高而抗氧化物质 T-AOC、T-SOD 及 CAT 活性水平降低, 且伴有明显的肾脏病理学改变, 表明糖尿病时其氧化程度加重, 抗氧化能力下降。而 ALA 作为一种抗氧化剂, 可与其他抗氧化剂共同作用, 抑制脂质过氧化^[5, 10]。本实验在 DM 大鼠模型复制 2 周后给予 ALA 治疗发现, ALA 组血糖虽然没有明显变化, 但病理学及生物化学检查显示 ALA 组肾脏病变程度减轻, 同时在给予 ALA 治疗后大鼠肾脏脂质过氧化程度减轻, 抗氧化能力增强。表明 ALA 可以降低 DM 大鼠肾脏的氧化应激水平, 改善 DM 大鼠肾功能和代谢。

有研究表明^[11], 在糖尿病或高血糖状态下, 肾脏内过多的 ROS 可激活胞内多条信号通路, 包括 MAPK 通路、ERK 通路等。还有研究表明^[12], 肾小管 / 间质内过多产生的 ROS 诱导 TGF- β_1 等致纤维化因子大量释放和表达, 促使肾间质纤维化的发生。说明肾脏内过多的 ROS 可能也诱导了 TGF- β_1 信号通路的激活, 从而加重其对肾脏的损害。而肾纤维化是 DN 终末期病理特征之一, 有许多细胞因子参与这个过程, TGF- β_1 是目前公认最重要的致纤维化因子之一, 主

要通过介导 TGF- β_1 信号通路来发挥其致纤维化效应^[13-14]。SnoN 作为 TGF- β_1 信号通路的负调控因子, 在肾脏纤维化过程发挥重要作用, 它可以抑制 TGF- β_1 信号通路的激活, 并能抑制 ECM 沉积, 从而达到延缓肾纤维化进程的目的^[15-16]。本研究提示, DM 组 SnoN 蛋白表达较 NC 组减少, TGF- β_1 水平与 NC 组比增高, 并且伴随着 Collagen I、Collagen IV 的大量沉积; 而用 ALA 治疗干预后, SnoN 蛋白表达增多, TGF- β_1 蛋白表达和胶原沉积水平均下降。实验 6 周后, 大鼠肾组织 ROS 产生增多, 脂质过氧化程度加深, 抗氧化能力减弱, 促进 TGF- β_1 高表达而抑制 SnoN 蛋白表达, 导致 SnoN 调控 TGF- β_1 信号通路的平衡被破坏, TGF- β_1 通过其下游胞内信号转导, 促进目的基因 Collagen I、Collagen IV 的转录和翻译增多, 致使 Collagen I、Collagen IV 在肾间质的沉积增多, DN 发生纤维化病变; 而用抗氧化剂 ALA 干预后 DM 大鼠肾脏脂质过氧化程度减轻, 抗氧化能力增强, 恢复 SnoN 蛋白水平并抑制 TGF- β_1 表达, 使两者之间的关系重新得到平衡, 进而发挥延缓和治疗 DN 的作用。

综上所述, ALA 减少了 DM 大鼠肾脏 ROS 的产生和脂质损伤, 进而上调 SnoN 蛋白的表达、阻止 TGF- β_1 信号通路的转导, 从而发挥其延缓或阻断肾脏纤维化发生发展的作用, 对 DM 大鼠肾脏起到保护作用。

参 考 文 献:

- [1] SIES H. Biological redox systems and oxidative stress[J]. Cell Mol Life Sci, 2007, 64(17): 2181.
- [2] KASHIHARA N, HARUNA Y, KONDETI V K, et al. Oxidative stress in diabetic nephropathy[J]. Curr Med Chem, 2010, 17(34): 4256.

- [3] SINGH D K, WINOCOUR P, FARRINGTON K. Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(3): 176.
- [4] EDDY A A. Overview of the cellular and molecular basis of kidney fibrosis[J]. *Kidney Int Suppl*, 2014, 4(1): 2-8.
- [5] BAST A, HAENEN G R. Lipoic acid, a multifunctional antioxidant[J]. *Biofactors*, 2003, 17: 207-213.
- [6] PAN H Z, ZHANG L, GUO M Y. The oxidative stress status in diabetes mellitus and diabetic nephropathy[J]. *Acta Diabetol*, 2010, 47(suppl 1): 71-76.
- [7] CERIELLO A. New insight on oxidative stress and diabetic complication may lead to a causal antioxidant therapy[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26: 1589-1596.
- [8] LEE H S. Mechanisms and consequences of TGF-overexpression by podocytes in progressive podocyte disease[J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 347(1): 129.
- [9] SINGH D K, WINOCOUR P, FARRINGTON K. Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(3): 176.
- [10] BHATTI F, MANKHEY R, MARIC C. Mechanisms of antioxidant and pro-oxidant effects of alipoic acid in the diabetic and nondiabetic kidney[J]. *Kidney Int*, 2005, 67: 1371-1380.
- [11] LEE H B, YU M R, YANG Y. Reactive oxygen species regulated signaling pathways in diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(8): S241.
- [12] MASON R, WAHAB N. Extracellular matrix metabolism in diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(5): 1358.
- [13] VEGA G, ALARCON S, SAN MARTIN R. The cellular and signalling alterations conducted by TGF- β contributing to renal fibrosis[J]. *Cytokine*, 2016, 88: 115-125.
- [14] KUMAR A, TAMURA M, OTSUJI Y. Mechanism of and Therapy for Kidney Fibrosis[J]. *J UOEH*, 2016, 38(1): 25-34.
- [15] ZEGLINSKI M R, HNATOWICH M, DIXON I M. SnoN as a novel negative regulator of TGF- β /Smad signaling: a target for tailoring organ fibrosis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(2): H75-82.
- [16] LIU L, WANG Y, GUO B. Oxymatrine inhibits renal tubular EMT induced by high glucose via upregulation of SnoN and inhibition of TGF β 1/Smad signaling Pathway[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151986.

(张蕾 编辑)