

综 述

内质网应激与氧化应激在糖尿病周围神经病变中研究进展

张天雅, 张志红, 田佳鑫综述, 贲莹审校

【摘要】 糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病最常见的并发症之一,由多种作用机制共同引发。已知内质网应激和氧化应激是 DPN 的重要机制,在致病过程中具有协同作用,在一定程度上相互影响,但具体的作用机制仍有待研究。文章对内质网应激和氧化应激在 DPN 中的研究现状及两者共同的致病机制的研究进展进行综述。

【关键词】 内质网应激;氧化应激;糖尿病周围神经病变

【中图分类号】 R587 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)03-0292-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.03.015

Research progress of endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in diabetic prepheral neuropathy

ZHANG Tian-ya, ZHANG Zhi-hong, TIAN Jia-xin reviewing, BEN Ying checking

(1. Graduate School of Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, Hebei, China; 2. Hebei Key Laboratory of Integrative Medicine on Liver-Kidney Patterns, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

【Abstract】 Diabetic prepheral neuropathy(DPN) is one of the common complication which is resulting from multiple mechanism. Both Endoplasmic reticulum stress(ERS) and oxidative stress(OS) having a far-reaching impact on DPN. They have a synergistic effect in the pathogenesis of disease and impact each other to some extent. But the precise mechanism remains to be studied. This summary reviewed the research progress of ERS and OS in DPN and the common pathogenesis will provide a new way for clinical prevention and treatment of DPN.

【Key words】 endoplasmic reticulum stress; oxidative stress; diabetic prepheral neuropathy

0 引言

糖尿病周围神经病变(diabetic prepheral neuropathy, DPN)是糖尿病最常见的并发症之一^[1]。据 2019 年国际糖尿病联合会给出的数据显示,全球约 4.5 亿人患糖尿病,我国患者约 1.15 亿^[2]。其中约 50% 的患者会发生 DPN。DPN 主要表现为从远端向近端发展的神经损伤,早期足部或手部感觉纤维受损导致疼痛或麻木,后期可累及脚踝和小腿^[3],甚至出现足部溃疡,导致患者截肢,生活质量下降,

加重社会负担。

DPN 的致病机制复杂,是多种因素共同作用的结果,包括醛糖还原酶活性增加^[4],晚期糖基化^[5],蛋白激酶 C 活化^[6],神经营养因子缺乏^[7]如维生素 B12^[8]、硝化-氧化应激^[9],内质网应激等。这些因素导致周围神经系统的神经元、雪旺氏细胞凋亡^[10],使神经功能受损。其中氧化应激、内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)在 DPN 发展过程中起着重要作用。本文就氧化应激和 ERS 在 DPN 中的研究进展作一综述。

1 ERS

内质网参与多种代谢过程如糖异生和脂质合成,在蛋白质合成、折叠、修饰和转运、钙离子的

基金项目:国家自然科学基金(81803922)

作者单位:050000 石家庄,河北中医学院研究生学院(张天雅、田佳鑫);050000 石家庄,河北省肝肾病证研究重点实验室(张志红、贲莹)

通信作者:贲莹, E-mail: benyfortunat@126.com

储存、细胞信号的传递以及维持细胞钙稳态起着重要的作用^[11-13]。当蛋白质折叠错误超过阈值,内质网稳态失衡,诱发内质网应激反应^[14]。许多研究证明 ERS 与神经退行性疾病和代谢综合征有关^[15]。高血糖、脂质异常、胰岛素信号受损、氧化应激、钙水平等因素均可诱导 ERS,从而导致神经损伤^[18]。其中未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)是内质网动态平衡的关键之一,由三个信号传感系统构成,分别为蛋白激酶 R 样内质网调节激酶(PKR-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、肌醇需要激酶 1 (inositol-requiring enzyme-1, IRE-1) 和活化转录因子-6(activating transcription factor 6, ATF-6)。

1.1 PERK 途径 在 ERS 条件下, PERK 与 GRP78/Bip 解聚, PERK 激活 eIF2 α 使其磷酸化,从而抑制蛋白质翻译,减轻内质网压力,具有保护细胞的作用。PERK 是 UPR 三个通路中首先被触发的,其主要检测内质网管腔内的未折叠蛋白,防止未折叠蛋白的进一步累积^[16-17]。

研究表明, ORP150 基因敲除诱导早期糖尿病大鼠发生 DPN, 也可使长期的糖尿病大鼠的 DPN 症状加重。而 C/EBP 同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP) 敲除可改善长期糖尿病大鼠的 DPN。CHOP/ORP150 比值在糖尿病后期升高,加速细胞凋亡和 DPN 进程。所以, PERK 下游的蛋白 CHOP/ORP150 比值与 ERS 中神经元凋亡的过程密切相关。CHOP 损伤雪旺细胞和坐骨神经, ORP150 则有保护神经的作用。证实了 ERS 参与 DPN 的进程^[18]。有实验证明, 电针疗法降低了糖尿病模型中大鼠的坐骨神经中的 ERS 标志物 GRP78 和凋亡标志物 caspase-12, 从而抑制了 ERS, 减轻病理损伤, 减少细胞凋亡^[19]。长期高血糖状态诱发 ERS 是神经细胞凋亡的重要因素。在临床实验中, 检测 2 型糖尿病 DPN 患者周围血血清发现, 与对照组相比, 低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(low density lipoprotein receptor-related protein, LRP-1) 显著降低, CHOP 的表达水平显著升高, 提示 LRP1 和 CHOP 可能与 DPN 有关, 为疾病早期诊断提供了思路^[20]。有研究发现, 三甲胺-N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO) 可通过促进正常蛋白质的折叠减轻 STZ 诱导的糖尿病大鼠坐骨神经中的内质网应激, 减少坐骨神经中的 CHOP、GRP78/Bip 上调, 证明糖尿病

大鼠周围神经中存在内质网应激, 且虽然 TMAO 可减轻 ERS 和远端神经的萎缩程度, 但尚不能完全恢复受损神经的功能^[15]。有学者在动物实验和细胞实验中发现, 中药糖络宁可通过上调 p-PERK 和下调 CHOP、Bax/Bcl-2 和 Caspase-3 抑制糖尿病大鼠的细胞凋亡途径, 减轻内质网应激^[21]。综上所述, 在长期高血糖水平的刺激下的内质网应激后期, CHOP 的过表达会激活细胞的凋亡途径, 而针对 CHOP 的靶向治疗可能对内质网应激引起的疾病如 DPN 有效。

1.2 IRE-1 途径 在 ERS 严重的情况下, IRE-1 激活 JNK 和 caspase12 诱导细胞凋亡^[22]。这加重了 DPN 的神经损伤。Yao 等^[23] 研究证明, 鞘内注射 IRE1siRNA 可减轻 ERS 和高糖诱导的雪旺细胞凋亡率, 抑制 IRE α 改善大鼠坐骨神经脱髓鞘、神经损伤和传导功能。虽然具体机制仍不确定, 但为新的治疗方法提供了思路。这也说明 IRE-1 在一定程度参与了 DPN 的发生和发展过程。

1.3 ATF-6 途径 ATF-6 途径的相关研究目前较少, 但有研究证明 ATF6 通路导致的 ERS 影响糖尿病其他病变如糖尿病肾病^[24]、糖尿病心肌病^[16]等。针对本通路和 DPN 的关系, 还有较大的研究空间。可确定的是, ATF6 确实参与了 ERS, 且 ATF6 α/β 双基因敲除可导致小鼠胚胎死亡, 但原因尚不清楚^[16]。

2 氧化应激

氧化应激是活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)产生过多, 抗氧化系统超负荷的结果。包括过氧化氢(H₂O₂)、超氧化物(O₂⁻)、羟基(OH)、一氧化氮(NO)等^[25]。糖尿病时, 线粒体在高糖条件下产生过量的 ROS 和 RNS, 引起线粒体功能障碍, 造成远端的轴突能量衰竭从而变性或退化。有研究显示, 抗氧化剂 α -硫辛酸和辅酶 Q10, 两者合用疗效大于以往单独使用^[26]。对近年数据库进行 Meta 分析, α -硫辛酸与依帕司他联用对 DPN 患者的治疗效果较好^[27]。同时, 持续高血糖刺激多元醇、糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)、己糖胺、蛋白激酶 C 等代谢途径, 也可产生大量 ROS, 导致氧化应激, 引起细胞损伤, 神经功能受损。

2.1 多元醇途径中的氧化应激 高糖条件下,

多元醇途径的葡萄糖通量增大,醛糖还原酶将其还原成山梨醇,山梨醇脱氢酶再将山梨醇氧化成果糖。此途径可通过以下方式引起氧化应激:①在高糖条件下,大量葡萄糖在转化成果糖的过程中消耗大量 NADPH,导致 GSH 再生障碍使自由基清除能力下降。②山梨醇的增加使细胞内抗氧化物质和信号转导物质流失^[28]。经过醛糖还原酶抑制剂依帕司他的干预,DPN 大鼠体内的一系列抗氧化酶的活性升高,有效抑制了醛糖还原酶的表达,减少活性氧的产生,起到保护周围神经的作用^[29]。另一实验中,醛糖还原酶抑制剂 CMTI 可显著影响多元醇途径,减少模型大鼠坐骨神经内的山梨醇,和果糖转化,从而减少氧化应激^[30]。醛糖还原酶抑制剂由于阻断了葡萄糖转化为果糖的过程,也在一定程度上减少 AGEs 的产生和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 途径的激活。在导致 DPN 的氧化应激机制中,目前多元醇途径研究较多。但以多元醇途径为靶点研究出的醛糖还原酶抑制剂在临床三期实验中并未取得理想效果^[31]。这也提示我们寻找新的治疗靶点的重要性。

2.2 氧化应激和晚期糖基化终末产物 晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)生理情况下在细胞内外都存在,在高血糖条件下增多,多元醇和蛋白激酶 C 途径也会增加 AGEs,已经发现糖尿病患者的周围神经和血管中存在 AGEs 的积聚。AGEs 通过激活 NF- κ B 通路导致炎症因子、血管细胞黏附因子增加,并导致 ROS 增加,诱导氧化应激^[32]。前期研究发现,AGEs 可通过抑制 Nrf2 和 sirt1 的水平降低糖尿病患者体内的抗氧化能力。AGEs 的受体 RAGE 在周围神经的雪旺细胞和内皮细胞中表达, RAGE 和 AGEs 的相互作用会产生 ROS 诱导氧化应激^[33]。此外 AGEs 还能降低体内 NO 活性导致内皮和凝血活性的损害^[34]。有学者认为氧化应激的源头是晚期糖基化反应和抗氧化剂基因内的遗传变异, AGEs 引起的 ROS 增加导致周围神经系统神经元和雪旺细胞凋亡,是糖尿病神经病变病理机制^[35]。但目前尚无针对 AGEs/RAGE 的药物在临床应用。过去的研究显示,维生素 D 可在糖尿病大鼠模型中通过 AGEs 途径减少其沉积并改善全身 ROS 情况^[36]。紫荆水醇提取物和山柰酚可同时减少糖尿病大鼠的氧化应激反应和 AGEs 的形成降糖,并逆转部分周围神经痛觉过敏,改善

DPN 病程^[37]。

2.3 氧化应激和 PKC 途径 蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 家族包括多种亚型,作用各不相同,目前已知的至少达十种。PKC 参与氧化应激、炎症反应和细胞内的信号转导,调节血管内皮素,导致血管内皮损伤,也可调节神经细胞的增殖,影响神经细胞的修复和凋亡,这使其与 DPN 密切相关。糖尿病患者体内长期高血糖可通过激活 PKC,增加 NADPH 的激活,从而导致氧化应激和 DPN^[38]。PKC β 是蛋白激酶 C 家族典型的成员之一,由高糖条件下产生的二酰甘油刺激其产生,最终可导致周围神经病。

3 氧化应激和内质网应激的协同作用

研究发现,氧化应激和内质网应激均与 DPN 机制密切相关,且两者一定程度上相互影响互为因果^[14]。内质网的氧化蛋白折叠过程中二硫键的形成和高糖导致的内质网应激均使过氧化氢产生增多,诱发氧化应激。且内质网的氧化蛋白折叠和线粒体相关内质网膜联系紧密,线粒体和内质网不仅在结构上存在接触,二者间也存在着持续的能量运输。二者之间的能量交换、氧化蛋白折叠和钙离子通量都影响内质网分泌蛋白的产生。具体来说,许多内质网伴侣蛋白的生理功能的维持也依赖于线粒体产生的腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)供应,当蛋白折叠错误时会消耗更多葡萄糖,从而促使线粒体的氧化磷酸化,增加生成 ATP 并产生更多 ROS 达到应激水平。与此同时,钙离子因未折叠或折叠错误的蛋白质的累积,从内质网转移到胞浆中,这也刺激了线粒体产生 ROS。大量证据表明,高糖诱发的内质网应激和氧化应激均在血管内皮细胞功能障碍中发挥作用,这说明两者在 DPN 中存在^[39-40]。一项重要研究称,内质网与线粒体的接触点决定着线粒体的复制、分裂和分布,这与线粒体 DNA 损伤、线粒体功能障碍有关,并对神经退行性疾病产生影响^[41]。这间接证明了 DPN 中两种应激可能相互联系。研究显示,中药糖络宁可减轻内质网应激的标志物 PERK、CHOP 水平和通过 Nrf2/ARE 通路改善氧化应激水平,同时降低二者导致 DPN 大鼠的神经细胞凋亡的程度,表明内质网应激和氧化应激在 DPN 中的共同病理作用^[25]。NADPH 氧化酶 (reduced nicotinamide

adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX) 作为一种刺激细胞内活性氧物种产生的主要酶,广泛表达于神经元、胶质细胞和血管内皮细胞。其过度表达在慢性高血糖条件下致使活性氧产生增多,最终导致 DPN 的发生。NOX 存在许多种亚型,据报道其中 NOX2 和 NOX4 可激活内质网的三种跨膜蛋白,通过内质网应激诱导雪旺细胞凋亡和周围神经病变^[42]。ATF6 诱导氧化应激基因编码的蛋白质,毫无疑问其中过氧化氢酶减少活性氧的数量。有研究表明,在过氧化氢酶基因中发现了 ERS 反应元件,证明在心肌缺血/再灌注损伤(I/R)模型中心肌细胞中其可与 ATF6 结合,敲除 I/R 心肌细胞中的 ATF6 则增加 ROS 和细胞死亡^[43]。这些研究均提示内质网应激与氧化应激在疾病损伤时具有协同作用。但目前,ATF6 和 ROS 的关系在 DPN 领域中鲜有研究。

4 结 语

综上所述,DPN 是由多重机制共同作用导致的结果,各个机制间有所联系,尤其内质网应激和氧化应激是其发展的过程中的核心环节。它们之间的作用途径尚未完全明了,有待进一步深入探索,以期 DPN 的治疗提供新的研究靶点。

【参考文献】

- [1] Zenker J, Ziegler D, Chrast R. Novel pathogenic pathways in diabetic neuropathy [J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36 (8): 439-449.
- [2] Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, *et al.* Diabetic neuropathy[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 41-59.
- [3] Chandrasekaran K, Anjaneyulu M, Choi J, *et al.* Role of mitochondria in diabetic peripheral neuropathy: Influencing the NAD-dependent SIRT1-PGC-1 α -TFAM pathway [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2019, 145: 177-209.
- [4] Yagihashi S, Yamagishi SI, Wada Ri R, *et al.* Neuropathy in diabetic mice overexpressing human aldose reductase and effects of aldose reductase inhibitor [J]. *Brain*, 2001, 124 (Pt 12): 2448-2458.
- [5] Dewanjee S, Das S, Das A, *et al.* Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 472-523.
- [6] Chang YS, Kan HW, Hsieh YL. Activating transcription factor 3 modulates protein kinase C epsilon activation in diabetic peripheral neuropathy[J]. *J Pain Res*, 2019, 12: 317-326.
- [7] Verge VMK, Andreassen CS, Arnason TG, *et al.* Mechanisms of disease: role of neurotrophins in diabetes and diabetic neuropathy [J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 126: 443-460.
- [8] 李海斌, 杨生健, 蔡春茂, 等. 甲钴胺和银杏叶联合治疗老年糖尿病周围神经病变 22 例 [J]. *东南国防医药*, 2011, 13 (4): 362.
- [9] Pang L, Lian X, Liu HQ, *et al.* Understanding Diabetic Neuropathy: Focus on Oxidative Stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:9524635.
- [10] Liu YP, Shao SJ, Guo HD. Schwann cells apoptosis is induced by high glucose in diabetic peripheral neuropathy [J]. *Life Sci*, 2020, 248: 117459.
- [11] Schwarz DS, Blower MD. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(1): 79-94.
- [12] Márton M, Kurucz A, Lizák B, *et al.* A Systems Biological View of Life-and-Death Decision with Respect to Endoplasmic Reticulum Stress-The Role of PERK Pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(1): 58.
- [13] Deegan S, Koryga I, Glynn S, *et al.* A close connection between the PERK and IRE arms of the UPR and the transcriptional regulation of autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 456(1): 305-311.
- [14] O'Brien P, Hinder L, Sakowski S, *et al.* ER stress in diabetic peripheral neuropathy: A new therapeutic target [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(4): 621-633.
- [15] Lupachyk S, Watcho P, Stavniichuk R, *et al.* Endoplasmic reticulum stress plays a key role in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy [J]. *Diabetes*, 2013, 62(3): 944-952.
- [16] Ariyasu D, Yoshida H, Hasegawa Y. Endoplasmic Reticulum (ER) Stress and Endocrine Disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 382.
- [17] Gundu C, Arruri V, Sherkhane B, *et al.* Indole-3-propionic acid attenuates high glucose induced ER stress response and augments mitochondrial function by modulating PERK-IRE1-ATF4-CHOP signalling in experimental diabetic neuropathy [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2022, 1-14.
- [18] El-Horany H, Watany M, Hagag R, *et al.* Expression of LRP1 and CHOP genes associated with peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus: Correlations with nerve conduction studies [J]. *Gene*, 2019, 702: 114-122.
- [19] Pan H, Huang H, Zhang L, *et al.* "Adjusting internal organs and dredging channel" electroacupuncture treatment prevents the development of diabetic peripheral neuropathy by downregulating glucose-related protein 78 (GRP78) and caspase-12 in streptozotocin-diabetic rats [J]. *J Diabetes*, 2019, 11(12): 928-937.
- [20] Song B, Scheuner D, Ron D, *et al.* Chop deletion reduces oxidative stress, improves beta cell function, and promotes cell survival in multiple mouse models of diabetes [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(10): 3378-3389.
- [21] Yang X, Yao W, Liu H, *et al.* Tangluoning, a traditional

- Chinese medicine, attenuates in vivo and in vitro diabetic peripheral neuropathy through modulation of PERK/Nrf2 pathway[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1014-1025.
- [22] Clark A, Urano F. Endoplasmic reticulum stress in beta cells and autoimmune diabetes[J]. *Curr Opin Immunol*, 2016, 43: 60-66.
- [23] Yao W, Yang X, Zhu J, *et al*. IRE1 α siRNA relieves endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and alleviates diabetic peripheral neuropathy in vivo and in vitro[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2579-2591.
- [24] Madhusudhan T, Wang H, Dong W, *et al*. Defective podocyte insulin signalling through p85-XBP1 promotes ATF6-dependent maladaptive ER-stress response in diabetic nephropathy[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6496-6511.
- [25] Tabassum R, Jeong NY, Jung J. Protective effect of hydrogen sulfide on oxidative stress-induced neurodegenerative diseases[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(2): 232-241.
- [26] Sadeghiyan Galeshkalami 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: 101-110.
- [27] 熊燕. α -硫辛酸联合依帕司他治疗糖尿病周围神经病变临床疗效的 Meta 分析[J]. *东南国防医药*, 2017, 19(1): 58-61.
- [28] Figueroa-Romero C, Sadidi M, Feldman E. Mechanisms of disease: the oxidative stress theory of diabetic neuropathy[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2008, 9(4): 301-314.
- [29] Li Q, Wang Z, Zhou W, *et al*. Epalrestat protects against diabetic peripheral neuropathy by alleviating oxidative stress and inhibiting polyol pathway[J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(2): 345-351.
- [30] Soltesova Prnova M, Ballekova J, Gajdosikova A, *et al*. A novel carboxymethylated mercaptotriazinoindole inhibitor of aldose reductase interferes with the polyol pathway in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Physiol Res*, 2015, 64(4): 587-591.
- [31] Oates PJ. Aldose Reductase, Still a Compelling Target for Diabetic Neuropathy[J]. *Curr Drug Targets*, 2008, 9(1): 14-36.
- [32] Geicu OI, Stanca L, Voicu SN, *et al*. Dietary AGEs involvement in colonic inflammation and cancer: insights from an in vitro enterocyte model[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1-14.
- [33] Wu TT, Chen YY, Chang HY, *et al*. AKR1B1-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition Mediated by RAGE-Oxidative Stress in Diabetic Cataract Lens[J]. *Antioxidants*, 2020, 9(4): 273.
- [34] Shakeel M. Recent advances in understanding the role of oxidative stress in diabetic neuropathy[J]. *Diabetes & metabolic syndrome*, 2015, 9(4): 373-378.
- [35] Babizhayev MA, Stokov IA, Nosikov VV, *et al*. The Role of Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: Generation of Free Radical Species in the Glycation Reaction and Gene Polymorphisms Encoding Antioxidant Enzymes to Genetic Susceptibility to Diabetic Neuropathy in Population of Type I Diabetic Patients[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(3): 1425-1443.
- [36] Li X, Zhao Z, Kuang P, *et al*. Regulation of lipid metabolism in diabetic rats by Aretium lappa L. polysaccharide through the PKC/NF- κ B pathway[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 136: 115-122.
- [37] Kishore L, Kaur N, Singh R. Effect of Kaempferol isolated from seeds of *Eruca sativa* on changes of pain sensitivity in Streptozotocin-induced diabetic neuropathy[J]. *Inflammopharmacology*, 2017, 26(4): 1-11.
- [38] Koroglu P, Bulan OK, Ozakpinar OB, *et al*. The effect of oxytocin treatment on the adult liver of streptozotocin (STZ) - Induced diabetic rats[J]. *Fresenius Environ Bull*, 2017, 26(8): 5013-5020.
- [39] Simmen T, Lynes EM, Gesson K, *et al*. Oxidative protein folding in the endoplasmic reticulum: tight links to the mitochondria-associated membrane (MAM)[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1798(8): 1465-1473.
- [40] Maamoun H, Benameur T, Pintus G, *et al*. Crosstalk Between Oxidative Stress and Endoplasmic Reticulum (ER) Stress in Endothelial Dysfunction and Aberrant Angiogenesis Associated With Diabetes: A Focus on the Protective Roles of Heme Oxygenase (HO)-1[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 70.
- [41] Lewis SC, Uchiyama LF, Nunnari J. ER-mitochondria contacts couple mtDNA synthesis with mitochondrial division in human cells[J]. *Science*, 2016, 353(6296): aaf5549.
- [42] Yang X, Yao W, Liu H, *et al*. Tangluoning, a traditional Chinese medicine, attenuates in vivo and in vitro diabetic peripheral neuropathy through modulation of PERK/Nrf2 pathway[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1014.
- [43] Jin JK, Blackwood EA, Azizi KM, *et al*. ATF6 Decreases Myocardial Ischemia/Reperfusion Damage and Links ER Stress and Oxidative Stress Signaling Pathways in the Heart[J]. *Circ Res*, 2016, 120(5): 862-875.

(收稿日期:2022-01-06; 修回日期:2022-03-04)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕铿烽)