

促红细胞生成素衍生物在急性肾损伤中的研究进展

刘 敏, 徐 夏, 王 荣, 刘昌华, 徐道亮

(扬州大学附属苏北人民医院/江苏省苏北人民医院 肾脏内科, 江苏 扬州, 225001)

摘 要: 促红细胞生成素(EPO)因具有促进骨髓造血功能的效果在临床上广泛用于治疗肾性贫血。EPO 除了具有促进红细胞生成的作用,还具有组织保护作用。当 EPO 与异源二聚体受体(EPOR/ β 共同受体)结合时,只需短暂的受体占用即可启动持久的生物学效应来保护组织器官,但不参与红细胞生成。近年来,特异性激活 EPOR/ β 共同受体的 EPO 衍生物在多个组织器官中的保护作用得到广泛研究。本研究对 EPO 衍生物在急性肾损伤中的研究进展进行综述。

关键词: 促红细胞生成素; 促红细胞生成素衍生物; 急性肾损伤; 骨髓造血功能; 生物学效应

中图分类号: R 692; R 331.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)18-144-05 DOI: 10.7619/jcmp.20221691

Research progress of erythropoietin derivatives in acute kidney injury

LIU Min, XU Xia, WANG Rong, LIU Changhua, XU Daoliang

(Department of Nephrology, Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated
to Yangzhou University, Northern Jiangsu People's Hospital in Jiangsu
Province, Yangzhou, Jiangsu, 225001)

Abstract: Erythropoietin (EPO) is widely used in the treatment of renal anemia because of its effect of promoting hematopoietic function of bone marrow. EPO not only acts as erythropoiesis, but also plays important roles in tissue protection. When EPO binds to a heterodimer receptor composed of EPOR and β common receptor (β CR) subunits, only a brief occupation of the receptor initiates a lasting biological effect to protect tissues and organs, but no has participation in erythropoiesis. In recent years, the protective effects of EPO derivatives that activation of EPOR/ β CR exclusively in multiple tissues and organs have been studied. This study reviewed the research progress of EPO derivatives in acute renal injury.

Key words: erythropoietin; erythropoietin derivatives; acute renal injury; hematopoietic function of bone marrow; biological effect

急性肾损伤(AKI)是指由多种原因引起的短时间内肾功能快速减退而出现的临床综合征,其特征是肾小球滤过率突然下降,血清肌酐浓度升高或尿量减少。AKI是住院患者和重症监护病房患者的严重并发症,可增高患者的病死率^[1]。目前,AKI仍缺乏特异性的治疗方法,肾脏替代治疗(RRT)是仅有的治疗选择,但RRT的启动时间尚存在争议,并且受多种因素的影响,仅有11.8%的患者接受RRT^[2]。

促红细胞生成素(EPO)是一种糖蛋白激素,因其具有促进骨髓造血的功能而被广泛应用于治疗肾性贫血。EPO除了具有造血功能,还具有组

织保护作用。EPO受体(EPOR)广泛分布于组织器官及不同类别的细胞中,EPO通过与细胞表面相应受体结合发挥多种功能,包括肾脏保护作用^[3]。在AKI动物模型中,EPO已被验证具有肾脏保护作用^[4-5]。临床试验^[6-7]显示,在心脏手术前预防性应用EPO可以预防AKI并改善术后的肾脏功能。因此,EPO及其受体可能成为AKI治疗的选择之一。

1 EPO治疗AKI的效应及缺陷

EPO是一种高糖基化蛋白质,分子量约为30.4kDa,主要在胎儿肝脏和成人肾脏中合成。

在成人中,当红细胞水平下降时,肾小管间质细胞以经典的内分泌方式将 EPO 分泌到循环中,最终与骨髓中的红系祖细胞上的同源二聚体 EPO 受体(EPOR)₂ 结合,通过抑制凋亡和激活生存信号通路使红系祖细胞终末分化以维持红细胞生成的动态平衡。然而,EPO 的作用不仅局限于促进红细胞生成这一方面。研究^[8-9]表明 EPO 可通过改善自噬、抗细胞凋亡和抗炎对缺血诱导的肾脏、心脏、脑和肝脏组织损伤具有保护作用。

EPO 信号可通过 2 种受体传递,一种是 EPOR 形成的同源二聚体(EPOR)₂,另一种是 EPOR 和 β 共同受体(β CR)形成的异源二聚体。 β CR 又称 CD131,是 I 型细胞因子共有的亚单位受体,包括粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、白细胞介素-3(IL-3)和白细胞介素-5(IL-5)^[10]。EPOR/ β CR 也称为先天修复受体,可以激活组织保护和修复,在正常组织中通常不表达,在损伤或炎症中迅速被诱导。大量动物实验研究^[11-12]显示,EPO 可改善肾功能及减轻肾脏组织损伤,但在缺乏 β CR 的情况下,EPO 的肾脏组织保护作用消失,表明 EPO 与 EPOR/ β CR 受体结合具有组织保护作用^[5, 13]。血浆中 EPO 的正常浓度是 1~10 pmol/L,经典的(EPOR)₂ 复合物与 EPO 结合的亲和力是 10~15 pmol/L,而 EPOR/ β CR 复合物与 EPO 的亲和力大于 1 nmol/L^[14-15]。EPO 对(EPOR)₂ 的亲和力显著高于 EPOR/ β CR,因此 EPO 的全身剂量需要显著高于常规治疗剂量才能实现细胞保护作用。尽管 EPO 对 AKI 的肾功能和结构具有保护作用,但从长远的角度看,使用超生理剂量的 EPO 会增加肾脏纤维化^[16]和心血管不良事件的风险。临床研究^[17]发现,静脉给予 EPO 治疗对接受冠状动脉搭桥手术患者无肾脏保护作用。AYDIN Z 等^[18]发现,肾移植后使用高剂量 EPO 并未对肾脏显示出保护性作用,反而增加血栓事件的发生风险。血清 EPO 浓度升高会提高血细胞比容及增强血小板和内皮活化,这些机制是心血管不良事件发生风险增加的原因。

2 EPO 衍生物治疗 AKI 的效应及优势

EPO 衍生物仅与 EPOR/ β CR 特异性结合,避免引起红细胞生成。因此,不具有促进红细胞生成作用的 EPO 衍生物在器官组织保护方面比 EPO 的应用领域更加宽泛。

BRINES M 等^[19]通过对 EPO 及其受体结构的研究发现,在 EPO 的三级结构中,只有螺旋 A、C、D 和连接螺旋 AB 的环与(EPOR)₂ 相互作用促进红细胞生成,而这些并不是组织保护所必需的结合位点。通过对这些区域内的氨基酸残基进行化学或突变修饰,可以阻断 EPO 与(EPOR)₂ 结合,从而解离了组织保护和红细胞生成。

螺旋 B 表面肽(HBSP)又称 ARA290,是一种由 EPO 螺旋 B 结构域衍生而来的线性多肽,由 11 个氨基酸组成。与 EPO 相比,HBSP 可减轻因红细胞生成引起的副作用,在体外和体内均具有更显著的组织保护作用。HBSP 可减轻内毒素诱导的 AKI,降低炎症因子水平,改善脓毒症大鼠的肾功能^[20]。在小鼠缺血再灌注损伤(IRI)模型中,HBSP 通过 EPOR/ β CR 激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)通路,降低 caspase-9、caspase-3 活性,降低肾脏细胞凋亡率,减轻组织损伤,保护肾脏^[21]。

环状螺旋 B 肽(CHBP)是在 HBSP 结构基础上通过环化合成的新型 EPO 衍生肽。与血浆半衰期只有 2 min 的 HBSP 相比,CHBP 不仅提高了代谢稳定性,也提高了对蛋白水解酶的抵抗力和肾脏保护作用^[22]。CHBP 可明显改善大鼠移植肾急性排斥反应,减轻 CD4⁺、CD8⁺T 细胞的浸润及细胞凋亡,减少移植肾组织的损伤^[23]。在小鼠和人近端肾小管上皮细胞中,CHBP 可抑制转化生长因子- β 诱导的细胞外基质蛋白表达和细胞外基质转化,减轻 IRI 诱导的肾纤维化^[24]。此外,在 AKI 大鼠模型中,CHBP 通过减少 caspase-3 的激活、细胞凋亡和炎症反应改善肾功能和组织损伤^[25-26]。

氨基甲酰化 EPO(CEPO)是一种由 EPO 赖氨酸残基氨基甲基化形成的 EPO 衍生物,不激活(EPOR)₂,只与 EPOR/ β CR 复合体结合发挥效应,缺乏红细胞生成和血管收缩作用。与 EPO 治疗相比,CEPO 可更好地改善肾功能及患者存活率,不会显著提高红细胞压积水平和血压^[15, 27]。因此,在改善 AKI 的预后方面,CEPO 疗法可能优于 EPO。此外,在大鼠模型中,CEPO 治疗的残肾血流速度明显加快,肾小球和肾小管周围毛细血管内皮细胞显著增生,而血红蛋白变化幅度较小,对延缓肾小管间质损伤更有益^[28]。EPO 及其衍生物的作用受体见图 1。

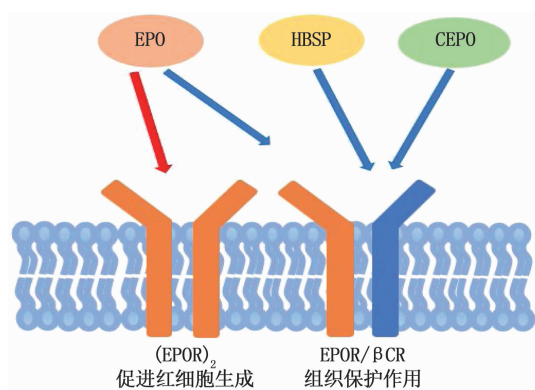


图1 EPO 及其衍生物的作用受体

3 EPO 衍生物治疗 AKI 的机制

在对 EPO 及其衍生物的研究过程中, EPO 衍生物治疗 AKI 的作用机制也得到了深入探索。EPO 及其衍生物在肾脏中产生的组织保护作用的信号转导通路复杂多样, EPO 及其衍生物与 EPOR/βCR 复合体结合使 Janus 激酶 2(JAK2) 自动磷酸化来触发细胞内信号传导, 这种信号通过几种不同的分子通路级联, 包括信号转导和转录激活因子(STAT)通路、PI3K/Akt 通路、核因子 κB(NF-κB)通路、AMP 活化蛋白激酶(AMPK)通路、促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路。

3.1 STAT 信号通路

在细胞应激后, HBSP 可使 EPOR/βCR 迅速转移到细胞膜表面, 增加 EPOR/βCR 复合体的表达^[29]。当 EPO 及其衍生物与 EPOR/βCR 复合体结合后通过激活 JAK2 从而使 STAT5 磷酸化并移位到细胞核内, 触发特定靶基因的转录。研究^[30]显示, EPO 可通过 JAK2/STAT5 信号通路对小鼠坏死的肾小管上皮细胞发挥保护作用。此外, 在大鼠肾移植模型中发现, CHBP 可通过激活 JAK2/STAT3/SOCS1 通路抑制树突状细胞成熟来改善肾移植急性排斥反应^[23]。

3.2 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 作为细胞应激的关键调节因子, 是细胞存活的最重要通路之一。研究^[20]显示, HBSP 可通过激活 PI3K/Akt 通路调节肾功能, 抑制炎症反应, 对脓毒症大鼠肾损伤具有保护作用, 其肾脏保护作用与抑制 PI3K/Akt 信号通路下游糖原合成酶激酶-3(GSK-3β)的磷酸化有关, 通过使 GSK-3β 磷酸化来抑制 GSK-3β 的激活, 从而激活核因子红 2 相关因子 2(Nrf2)和抑制 NF-κB 来减弱氧化应激和炎症反应^[31-32]。在尿酸所致的 AKI 模型中, 敲除 GSK-3β 或用微剂量锂阻断肾

小管中的 GSK-3β 可恢复肾脏中 Nrf2 的抗氧化反应, 并减缓 AKI 向 CKD 的转变^[33]。在肾脏 IRI 模型中, CHBP 激活 Akt 的下游效应因子 Forkhead box O3a(FOXO3a)参与抗纤维化。此外, PI3K/Akt 通路还可激活 eNOS 导致微循环中一氧化氮(NO)的表达水平升高, 引起局部血管舒张, 抑制血小板和中性粒细胞的黏附并调节血管生成, 从而减轻过度的肾内血管收缩, 进而减轻肾脏功能障碍^[5]。

3.3 NF-κB 信号通路

NF-κB 是一种炎症转录因子, 参与多种炎症细胞因子的转录调控, 通过激活炎症信号通路导致细胞损伤。在大鼠同种异体肾移植模型中, ARA290 通过减弱 NF-κB 与 DNA 的结合来抑制下游靶基因的转录, 从而减轻炎症反应, 改善肾功能^[34]。

3.4 AMPK 通路

AMPK 是细胞能量状态的重要传感器, 在能量生产和线粒体网络中发挥重要作用。AMPK 在肾脏中高度表达, 能调节肾小管细胞中各种离子和肌酸转运体的活性, 降低足细胞通透性和脂联素激活的蛋白尿。AMPK 激活物在 IRI 模型中通过诱导自噬/线粒体自噬发挥肾脏保护作用^[35]。AMPK/AKT/mTOR 信号通路在 CHBP 介导的自噬调节中起着关键作用。CHBP 可通过抑制 mTORC1 和激活 mTORC2 而诱导自噬, 从而对缺血再灌注产生肾脏保护作用^[22]。

3.5 MAPK 信号通路

MAPK 在将细胞外刺激转化为广泛的细胞反应(包括细胞生长、迁移、增殖、分化和凋亡)方面发挥着关键作用, 细胞外信号调节激酶(ERK)1/2 是 MAPK 的下游通路^[36]。HBSP 通过激活 ERK1/2 减少心肌细胞凋亡来保护心脏功能。动物研究^[37]发现 ERK/p53 信号通路在保护 IRI 诱导的肾脏凋亡中发挥重要作用, 在大鼠肾移植模型中, EPO 可通过激活 STAT6/MAPK/NF-κB 信号通路减少炎症反应和调节细胞凋亡来保护肾移植后的 AKI。EPO 衍生物与 EPOR/βCR 结合后的下游信号通路见图 2。

4 前景与展望

EPOR/βCR 在肾脏、心脏、肝脏、肺脏和神经系统中共同表达, 在各种 IRI 模型中, EPO 衍生物被证明通过与 EPOR/βCR 结合发挥组织保护作用。在 AKI 模型中, EPO 衍生物可通过多种

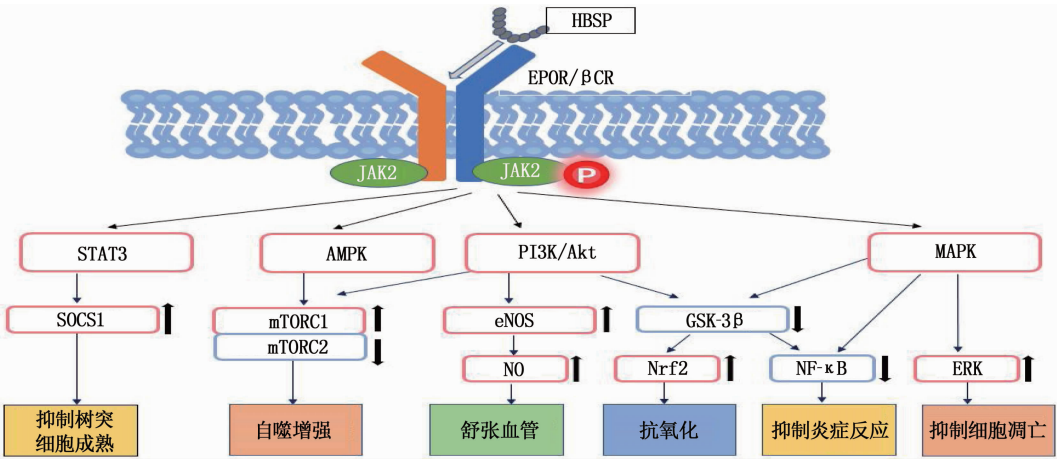


图 2 EPO 衍生物与 EPOR/βCR 结合后的下游信号通路

信号传导通路产生肾脏保护作用。临床研究^[38]显示,术前予以 EPO 治疗可降低患者术后发生 AKI 的风险,缩短患者的住院时间, EPO 及其衍生物有望成为 AKI 治疗的选择。在已有的研究^[39]中, ARA290 可促进小神经纤维再生,缓解神经性疼痛,已被 FDA 和欧洲药品管理局指定为治疗结节病神经性疼痛的药品。BRINES M 等^[40]进行的一项临床研究发现, ARA290 可以改善代谢,减轻 2 型糖尿病患者的神经病变症状,且具有极好的安全性。目前尚无 EPO 衍生物治疗 AKI 的相关临床研究,因此需要大型随机临床研究来全面评估 EPO 衍生物在 AKI 中的作用。

参考文献

[1] OGBADU J, SINGH G, AGGARWAL D. Factors affecting the transition of acute kidney injury to chronic kidney disease: potential mechanisms and future perspectives[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 865: 172711.

[2] YANG L, XING G L, WANG L, et al. Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey [J]. Lancet, 2015, 386 (10002): 1465 – 1471.

[3] BARTNICKI P, KOWALCZYK M, RYSZ J. The influence of the pleiotropic action of erythropoietin and its derivatives on nephroprotection[J]. Med Sci Monit, 2013, 19: 599 – 605.

[4] KWAK J, KIM J H, JANG H N, et al. Erythropoietin ameliorates ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury via inflammasome suppression in mice[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (10): E3453.

[5] COLDEWEY S M, KHAN A I, KAPOOR A, et al. Erythropoietin attenuates acute kidney dysfunction in murine experimental Sepsis by activation of the β-common receptor[J]. Kidney Int, 2013, 84(3): 482 – 490.

[6] OH S W, CHIN H J, CHAE, et al. Erythropoietin improves long-term outcomes in patients with acute kidney injury after

coronary artery bypass grafting[J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(5): 506 – 511.

[7] TASANARONG A, DUANGCHANA S, SUMRANSURP S, et al. Prophylaxis with erythropoietin versus placebo reduces acute kidney injury and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients undergoing cardiac surgery: a randomized, double-blind controlled trial[J]. BMC Nephrol, 2013, 14: 136.

[8] PENG B, KONG G C, YANG C, et al. Erythropoietin and its derivatives: from tissue protection to immune regulation[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 79.

[9] WU Y Y, YANG B. Erythropoietin receptor/β common receptor: a shining light on acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion[J]. Front Immunol, 2021, 12: 697796.

[10] BROXMEYER H E. Erythropoietin: multiple targets, actions, and modifying influences for biological and clinical consideration[J]. J Exp Med, 2013, 210(2): 205 – 208.

[11] STOYANOFF T R, RODRÍGUEZ J P, TODARO J S, et al. Erythropoietin attenuates LPS-induced microvascular damage in a murine model of septic acute kidney injury[J]. Biomedicine Pharmacother, 2018, 107: 1046 – 1055.

[12] STOYANOFF T R, TODARO J S, AGUIRRE M V, et al. Amelioration of lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by erythropoietin: involvement of mitochondria-regulated apoptosis[J]. Toxicology, 2014, 318: 13 – 21.

[13] BRINES M, GRASSO G, FIORDALISO F, et al. Erythropoietin mediates tissue protection through an erythropoietin and common beta-subunit heteroreceptor[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(41): 14907 – 14912.

[14] BRINES M, CERAMI A. Erythropoietin-mediated tissue protection: reducing collateral damage from the primary injury response[J]. J Intern Med, 2008, 264(5): 405 – 432.

[15] TÖGEL F E, AHLSTROM J D, YANG Y, et al. Carbamylated erythropoietin outperforms erythropoietin in the treatment of AKI-on-CKD and other AKI models[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(11): 3394 – 3404.

[16] GOBE G C, BENNETT N C, WEST M, et al. Increased progression to kidney fibrosis after erythropoietin is used as a treat-

- ment for acute kidney injury[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(6): F681 – F692.
- [17] DARDASHTI A, EDEROTH P, ALGOTSSON L, *et al.* Erythropoietin and protection of renal function in cardiac surgery (the EPRICS Trial) [J]. *Anesthesiology*, 2014, 121(3): 582 – 590.
- [18] AYDIN Z, MALLAT M J, SCHAAPHERDER A F, *et al.* Randomized trial of short-course high-dose erythropoietin in donation after cardiac death kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(7): 1793 – 1800.
- [19] BRINES M, PATEL N S, VILLA P, *et al.* Nonerythropoietic, tissue-protective peptides derived from the tertiary structure of erythropoietin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(31): 10925 – 10930.
- [20] QU Y, SUN Q, SONG X X, *et al.* Helix B surface peptide reduces Sepsis-induced kidney injury via PI3K/Akt pathway[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2020, 25(7): 527 – 534.
- [21] YANG C, ZHAO T, LIN M, *et al.* Helix B surface peptide administered after insult of ischemia reperfusion improved renal function, structure and apoptosis through beta common receptor/erythropoietin receptor and PI3K/Akt pathway in a murine model[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2013, 238(1): 111 – 119.
- [22] YANG C, XU Z L, ZHAO Z T, *et al.* A novel proteolysis-resistant cyclic helix B peptide ameliorates kidney ischemia reperfusion injury [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(11): 2306 – 2317.
- [23] YANG C, ZHANG Y, WANG J, *et al.* A novel cyclic helix B peptide inhibits dendritic cell maturation during amelioration of acute kidney graft rejection through Jak-2/STAT3/SOCS₁ [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1993.
- [24] YANG C, CAO Y, ZHANG Y, *et al.* Cyclic helix B peptide inhibits ischemia reperfusion-induced renal fibrosis via the PI3K/Akt/FoxO3a pathway [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 355.
- [25] ZENG Y G, ZHENG L, YANG Z R, *et al.* Protective effects of cyclic helix B peptide on aristolochic acid induced acute kidney injury [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2017, 94: 1167 – 1175.
- [26] ZHANG Y F, WU Y Y, WANG W, *et al.* Long-term protection of CHBP against combinational renal injury induced by both ischemia-reperfusion and cyclosporine A in mice [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 697751.
- [27] 梅艳, 洪权, 马倩, 等. 氨甲酰化促红细胞生成素对慢性肾衰竭合并急性肾损伤大鼠肾脏的保护作用[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2018, 7(3): 122 – 125.
- [28] IMAMURA R, ISAKA Y, SANDOVAL R M, *et al.* A nonerythropoietic derivative of erythropoietin inhibits tubulointerstitial fibrosis in remnant kidney [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2012, 16(6): 852 – 862.
- [29] COLLINO M, THIEMERMANN C, CERAMI A, *et al.* Flipping the molecular switch for innate protection and repair of tissues: long-lasting effects of a non-erythropoietic small peptide engineered from erythropoietin [J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 151: 32 – 40.
- [30] BREGGIA A C, WOJCHOWSKI D M, HIMMELFARB J. JAK2/Y343/STAT5 signaling axis is required for erythropoietin-mediated protection against ischemic injury in primary renal tubular epithelial cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295(6): F1689 – F1695.
- [31] LIU T Q, FANG Y, LIU S P, *et al.* Limb ischemic preconditioning protects against contrast-induced acute kidney injury in rats via phosphorylation of GSK-3 β [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 81: 170 – 182.
- [32] 王锋, 柴璐, 范亚平, 等. 促红细胞生成素衍生肽对顺铂诱导急性肾损伤的保护作用[J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(8): 34 – 38, 77.
- [33] LU M L, WANG P, QIAO Y J, *et al.* GSK3 β -mediated Keap1-independent regulation of Nr2 antioxidant response: a molecular rheostat of acute kidney injury to chronic kidney disease transition [J]. *Redox Biol*, 2019, 26: 101275.
- [34] YAN L, ZHANG H, GAO S, *et al.* EPO derivative ARA290 attenuates early renal allograft injury in rats by targeting NF- κ B pathway [J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(5): 1575 – 1582.
- [35] MA H J, GUO X Z, CUI S C, *et al.* Dephosphorylation of AMP-activated protein kinase exacerbates ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury via mitochondrial dysfunction [J]. *Kidney Int*, 2022, 101(2): 315 – 330.
- [36] YUE J C, LÓPEZ J M. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2346.
- [37] ZHANG J H, ZHAO D Q, NA N, *et al.* Renoprotective effect of erythropoietin via modulation of the STAT6/MAPK/NF- κ B pathway in ischemia/reperfusion injury after renal transplantation [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(1): 25 – 32.
- [38] SHIN H J, KO E, JUN I, *et al.* Effects of perioperative erythropoietin administration on acute kidney injury and red blood cell transfusion in patients undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(9): e28920.
- [39] VAN VELZEN M, HEIJ L, NIESTERS M, *et al.* ARA 290 for treatment of small fiber neuropathy in sarcoidosis [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2014, 23(4): 541 – 550.
- [40] BRINES M, DUNNE A N, VAN VELZEN M, *et al.* ARA 290, a nonerythropoietic peptide engineered from erythropoietin, improves metabolic control and neuropathic symptoms in patients with type 2 diabetes [J]. *Mol Med*, 2015, 20: 658 – 666.

(本文编辑: 梁琥)