

α -硫辛酸大鼠 90 d 喂养实验研究

庄宇^a, 王彦琴^b, 帅怡^b, 孙宇立^b, 肖萍^b

摘要: [目的] 观察大鼠经 α -硫辛酸(α -lipoic acid, ALA)较长期喂养后,对其毒作用特征及所作用的靶器官,并初步确定未观察到有害作用的最大剂量(NOAEI)。[方法] 取Sprague-Dawley大鼠96只,按体重随机分成4组,雌雄各半,分别给予实验组动物180、90、45mg/kg的ALA与1%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)混悬液,对照组即给予1%CMC-Na。[结果] 给予ALA 90d后,180mg/kg ALA组雌性大鼠出现较明显的中毒体征,死亡动物多达5只,谷丙转氨酶及谷草转氨酶与对照组相比升高2倍以上,提示肝细胞损伤;病理组织学同时显示,180mg/kg ALA组部分雌性大鼠的肝脏出现不同程度的病变。染毒第4周开始,90、180mg/kg ALA组雄性大鼠的体重出现明显下降。除此以外,各组雄性大鼠和对照组及45、90mg/kg ALA组雌性大鼠血常规、肝功能、肾功能、脏器系数、病理组织学检查均未见异常。[结论] ALA的可能作用靶器官为雌性大鼠的肝脏。ALA大鼠90d喂养实验的NOAEI雌雄均为90mg/kg。

关键词: α -硫辛酸; 90d喂养实验; 大鼠

A 90-Day Oral Toxicity Study of α -Lipoic Acid in Rats ZHUANG Yu^a, WANG Yan-qin^b, SHUAI Yi^b, SUN Yu-li^b, XIAO Ping^b (a.Department of Science and Education b.Department of Toxicology Assessment, Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China). Address correspondence to XIAO Ping, E-mail: pxiao@scdc.sh.cn · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To investigate the subchronic toxicity of α -lipoic acid (ALA) on rats including target organ and no-observed-adverse-effect-levels (NOAEI). [Methods] A total of 96 Sprague-Dawley rats were randomly divided into 4 groups by body weight, half male and half female. The experimental groups were fed by gavage with suspensions of 180, 90 or 45 mg/kg ALA with 1% sodium carboxymethyl cellulose (CMC-Na), and the vehicle control group were fed with 1% CMC-Na. [Results] After 90 days of ALA treatment, the toxic signs of female rats in the 180mg/kg ALA group were obvious, with 5 deaths. The alanine transaminase and the aspartate aminotransferase in the 180mg/kg group were increased by more than 2 fold compared with the controls, indicating liver cell injury was induced. Meanwhile, histopathological examinations showed various lesions in part of the female rats in the 180mg/kg group. From the fourth week of this study, the body weight of male rats in the 90 and the 180mg/kg ALA groups were decreased significantly. In addition, no abnormality of hematological, biochemical and urinalysis determinants, weight coefficient of major organs, and histopathological examinations was found in all groups of male rats, nor in the 45 and the 90mg/kg ALA groups of female rats. [Conclusion] Liver could be the target organ of ALA by evidences of the study. The NOAEI of ALA in the 90-day oral toxicity study is 90mg/kg for rats of both genders.

Key Words: α -lipoic acid; 90-day oral toxicity study; rats

α -硫辛酸(α -lipoic acid, ALA)是1951年首次从猪肝中分离出来的天然产物,其化学名称是1, 2-二硫戊环-3-戊酸,具有水溶性及脂溶性双重特性,存在于人体的任何部分^[1]。由于ALA的氧化还原电位很低,又是存在于人体内的天然型代谢物^[2],近年来其抗氧化能力引起了生物学家和医药学家的重视。国际自由基生物学和自由基医学科学家大力开展ALA的保健和医药应用及有效剂量的研究。因此,为了解此化合物

的食用安全性,采用GB 15193.13—1994《食品安全性毒理学评价程序和方法》—30d和90d喂养实验的标准对ALA进行了90d大鼠喂养实验,以观察不同剂量ALA经较长期喂养后对动物的毒性作用性质和作用的靶器官,并初步确定未观察到有害作用的最大剂量(NOAEI)。

1 材料与方法

1.1 主要仪器设备及试剂

CL8000型全自动生化分析仪(岛津公司,日本)、Cell-DYN CD3700型血液分析仪(雅培公司,美国)、Mikro 22台式离心机(Hettich公司,德国)、Bp 3100s电子天平(赛多利斯公司,德国)、ACS-3电子秤(上海太和衡器,中国)、HM340E切片机

[作者简介] 庄宇(1971—),女,本科,主管技师;研究方向:卫生毒理学;E-mail: yzhuang@scdc.sh.cn

[通信作者] 肖萍主任医师, E-mail: pxiao@scdc.sh.cn

[作者单位] 上海市疾病预防控制中心 a. 科技教育科 b. 毒性评价科, 上海 200336

(Zeiss公司,德国)、HMP110全自动脱水机(Zeiss公司,德国)、AP280包埋机(Zeiss公司,德国)、HMS70全自动染色机(Zeiss公司,德国)。生化试剂均由上海科华生物工程有限公司提供。

1.2 供试品

ALA由江苏同禾药业有限公司提供,含量99.06%,淡黄色结晶粉末。室温干燥、避光保存,临用时用1%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)混悬液配置为所需浓度。

1.3 实验动物

清洁级Sprague-Dawley(SD)大鼠96只,雌雄各半,6周龄,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供。生产许可证号:SCXK(沪)2007-0005。

1.4 动物分组

将动物在实验室适应环境后,按体重随机分组,每组24只,雌雄各半,单笼饲养。自由饮食,连续喂养90d。

1.5 剂量设计及染毒

根据GB 15193.13—1994中有关规定进行剂量设计,本研究设3个剂量组和1个对照组,三个剂量分别为180、90、45 mg/kg(按体重计)。受试物各剂量组按10 mL/kg连续灌胃90d,每天1次。对照组给予等量溶剂1%CMC-Na混悬液。

1.6 观察及检测指标

每天观察动物的表现、行为活动、中毒症状、死亡情况。每周1次称取动物体重、每周2次记录食物摄入量,计算食物利用率。喂食45d后(实验中期),经眼眶采血,进行血液学指标(白细胞、红细胞、血红蛋白、血小板及白细胞)和生化指标(白蛋白、总胆固醇、肌酐、空腹血糖、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、总蛋白、三酰甘油、尿素氮)检查。连续喂养90d后(实验末期),处死各剂量组和对照组动物,进行大体解剖,肉眼观察有无明显病变。取肝、肾、脾、性器官等脏器称重,进行脏器系数测定,并对动物的肝、肾、脾、胃肠、性器官等重要脏器进行组织病理学检查,脏器系数=(脏器重量/体重)×100%。

1.7 数据统计

采用SPSS 11.0软件,根据资料类型选取合适的统计方法进行统计学分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

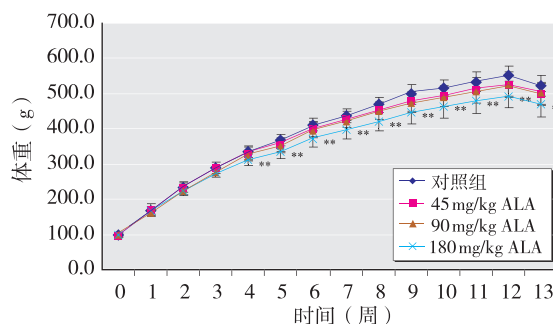
2.1 一般反应

实验后期,雌性大鼠的90、180 mg/kg ALA组出现死亡现

象:180 mg/kg ALA组死亡数量为5只,90 mg/kg ALA组死亡数量为1只。对照组,45、90 mg/kg ALA组雌性大鼠与各组雄性大鼠在实验期间一般外观形态、行为活动、摄食饮水及粪便等情况均未见明显异常。

2.2 体重、食物利用率变化情况

从实验第4周开始至实验结束,雄性大鼠90、180 mg/kg ALA组的体重增长情况与对照组相比,明显下降($P<0.01$,见图1)。雌性大鼠的各剂量组与对照组大鼠均正常增长,每周剂量组与对照组相比,差异无统计学意义($P>0.05$,见图2)。每周各实验组雌雄大鼠的食物利用率与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。



[注]**: 与对照组比较, $P<0.01$ 。

图1 90d喂养期间,ALA对雄性大鼠生长曲线的影响

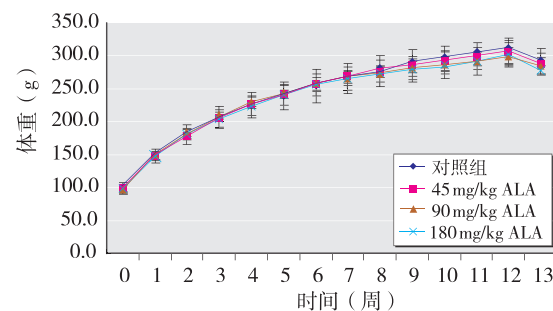


图2 90d喂养期间,ALA对雌性大鼠生长曲线的影响

2.3 脏器重量及系数

实验末期,各剂量组的主要脏器系数与对照组相比,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 ALA对大鼠主要脏器系数的影响($\bar{x} \pm s, \%$)

性别	组别(mg/kg ALA)	动物数(只)	肝脏系数	肾脏系数	脾脏系数	睾丸/卵巢系数
雄	0	12	2.52 ± 0.17	0.64 ± 0.07	0.25 ± 0.08	0.79 ± 0.06
	45	12	2.48 ± 0.19	0.63 ± 0.05	0.21 ± 0.03	0.73 ± 0.07
	90	12	2.40 ± 0.18	0.60 ± 0.03	0.21 ± 0.02	0.80 ± 0.07
	180	12	2.68 ± 0.25	0.66 ± 0.05	0.24 ± 0.05	0.82 ± 0.14
雌	0	12	2.87 ± 0.44	0.65 ± 0.03	0.23 ± 0.04	0.05 ± 0.01
	45	12	2.79 ± 0.49	0.66 ± 0.06	0.23 ± 0.03	0.05 ± 0.01
	90	11	2.94 ± 0.36	0.67 ± 0.05	0.24 ± 0.04	0.05 ± 0.01
	180	7	2.99 ± 0.31	0.66 ± 0.04	0.25 ± 0.4	0.06 ± 0.01

2.4 血液学检查

喂食 45 d 后, 各剂量组与对照组大鼠的血红蛋白、血小板、红细胞、白细胞计数及其分类的检查结果均在正常范围内。各剂量组与对照组相比, 各血液学指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。喂食 90 d 后, 各剂量组与对照组大鼠的血红蛋白、血小板、红细胞、白细胞计数及其分类的检查结果亦均在正常范围内。各剂量组与对照组相比, 各血液学指标差异亦均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.5 血液生化学检查

喂食 ALA 45 d, 180 mg/kg ALA 组雄性大鼠的谷丙转氨酶与对照组相比, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 但是其值在正常范围内。180 mg/kg ALA 组雌性大鼠的谷草转氨酶、谷丙转氨酶以及 90 mg/kg ALA 组雌性大鼠的谷丙转氨酶与对照组相比, 差异亦具有统计学意义 ($P < 0.05$), 但是其值仍在正常范围内。各剂量组的其他生化指标, 如白蛋白、总胆固醇、肌酐、葡萄糖、总蛋白、三酰甘油、尿素的检查结果均在正常范围内, 与对照组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 2)。

表 2 ALA 对大鼠生化学指标的影响, 45 d ($\bar{x} \pm s$)

性别	组别 (mg/kg ALA)	白蛋白 (g/L)	总胆固醇 (mmol/L)	肌酐 (μ mol/L)	葡萄糖 (mmol/L)	谷草转氨酶 (U/L)	谷丙转氨酶 (U/L)	总蛋白 (g/L)	三酰甘油 (mmol/L)	尿素 (mmol/L)
雄	0	39.3 ± 3.9	1.72 ± 0.16	40.0 ± 3.3	6.6 ± 0.4	78.7 ± 8.1	29.2 ± 3.4	60.1 ± 3.9	0.41 ± 0.07	6.7 ± 0.2
	45	40.9 ± 3.7	1.72 ± 0.16	38.6 ± 3.6	6.6 ± 0.3	77.3 ± 8.1	29.9 ± 5.0	60.5 ± 4.1	0.42 ± 0.12	6.5 ± 0.3
	90	39.0 ± 3.6	1.72 ± 0.15	38.8 ± 5.5	6.6 ± 0.3	72.9 ± 9.3	33.1 ± 4.3	59.8 ± 4.2	0.42 ± 0.07	6.6 ± 0.3
	180	39.3 ± 3.7	1.73 ± 0.15	39.4 ± 4.5	6.7 ± 0.3	83.2 ± 8.1	34.5 ± 5.1*	60.3 ± 2.9	0.41 ± 0.07	6.6 ± 0.3
雌	0	39.5 ± 3.5	1.70 ± 0.12	38.5 ± 3.5	6.6 ± 0.4	75.5 ± 7.0	31.4 ± 3.5	60.3 ± 4.3	0.40 ± 0.09	6.5 ± 0.3
	45	39.4 ± 4.7	1.70 ± 0.14	39.1 ± 4.5	6.6 ± 0.4	75.5 ± 6.8	32.5 ± 4.5	59.9 ± 3.5	0.43 ± 0.08	6.5 ± 0.3
	90	37.9 ± 3.0	1.69 ± 0.15	40.2 ± 3.9	6.7 ± 0.3	78.8 ± 6.8	35.6 ± 4.1*	57.8 ± 5.0	0.40 ± 0.10	6.6 ± 0.3
	180	39.5 ± 2.8	1.62 ± 0.14	39.3 ± 5.0	6.6 ± 0.3	83.3 ± 5.4*	37.5 ± 3.7**	38.7 ± 3.8	0.48 ± 0.15	6.6 ± 0.3

[注]*: 与 0 mg/kg ALA (对照) 组比较, $P < 0.05$; **: $P < 0.01$ 。

喂食 ALA 90 d, 180 mg/kg ALA 组雄性大鼠的总胆固醇、总蛋白、谷丙转氨酶以及谷草转氨酶与对照组相比, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 但是其值在正常范围内。90 mg/kg ALA 组雄性大鼠的谷丙转氨酶与谷草转氨酶, 与对照组相比亦出现明显升高 ($P < 0.05$), 但其值亦在正常范围内。180 mg/kg ALA 对雌性大鼠两大肝功能指标谷丙转氨酶、谷草转氨酶的影响呈现

出明显的时间-效应反应关系, 实验末期数据与对照组相比出现具有统计学意义的升高 ($P < 0.05$), 且其数值远远超过正常上限。各剂量组的其他生化指标, 如白蛋白、总胆固醇、肌酐、葡萄糖、总蛋白、三酰甘油、尿素的检查结果均在正常范围内, 与对照组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 3)。

表 3 ALA 对大鼠生化学指标的影响, 90 d ($\bar{x} \pm s$)

性别	组别 (mg/kg ALA)	白蛋白 (g/L)	总胆固醇 (mmol/L)	肌酐 (μ mol/L)	葡萄糖 (mmol/L)	谷草转氨酶 (U/L)	谷丙转氨酶 (U/L)	总蛋白 (g/L)	三酰甘油 (mmol/L)	尿素 (mmol/L)
雄	0	28.6 ± 2.9	1.39 ± 0.20	44.0 ± 2.4	7.5 ± 0.9	76.3 ± 7.0	28.1 ± 4.5	56.3 ± 1.7	0.48 ± 0.34	6.4 ± 1.0
	45	30.0 ± 0.7	1.49 ± 0.29	44.9 ± 1.8	7.2 ± 0.6	80.9 ± 9.4	28.8 ± 3.0	57.7 ± 1.9	0.47 ± 0.12	5.9 ± 0.4
	90	29.8 ± 1.2	1.55 ± 0.22	44.1 ± 3.0	6.9 ± 0.6	88.5 ± 15.7*	33.2 ± 4.3**	58.3 ± 2.5	0.45 ± 0.19	6.0 ± 0.7
	180	29.6 ± 1.0	1.66 ± 0.25*	43.4 ± 3.1	7.4 ± 1.0	88.3 ± 10.2*	33.8 ± 3.5**	59.0 ± 1.9**	0.52 ± 0.17	5.8 ± 0.6
雌	0	36.1 ± 3.8	1.98 ± 0.72	46.0 ± 3.3	7.3 ± 0.5	68.8 ± 5.5	36.0 ± 8.4	65.0 ± 5.3	0.49 ± 0.13	7.4 ± 1.7
	45	37.2 ± 2.3	1.94 ± 0.65	45.5 ± 2.7	7.3 ± 0.9	73.8 ± 17.8	35.7 ± 11.5	68.6 ± 5.5	0.43 ± 0.17	6.0 ± 0.8
	90	34.9 ± 4.3	2.25 ± 0.71	45.0 ± 3.4	7.6 ± 0.6	67.1 ± 7.3	33.2 ± 9.5	66.1 ± 6.3	0.53 ± 0.25	6.6 ± 1.2
	180	32.7 ± 3.4	2.13 ± 0.51	45.5 ± 3.7	6.9 ± 0.6	157.9 ± 31.0**	84.9 ± 35.0*	60.9 ± 5.8	0.39 ± 0.17	7.9 ± 2.6

[注]*: 与 0 mg/kg ALA (对照) 组比较, $P < 0.05$; **: $P < 0.01$ 。

2.6 大体观察及病理组织学检查

实验末期, 180 mg/kg ALA 导致部分雌性动物的肝细胞出现不同程度的空泡变性 (图 3) 以及炎细胞浸润和胆管增生 (表 4)。其余剂量组及对照组雌性大鼠的组织器官病理学检查未见异常。雄性大鼠各剂量组与对照组的主要脏器经病理组织学检查未见明显异常。

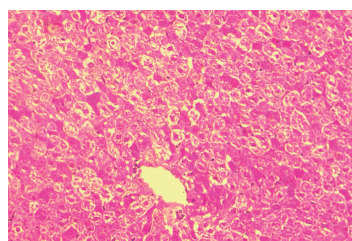


图 3 180 mg/kg ALA 导致雌性大鼠肝脏细胞空泡变性

表 4 实验末肝脏病理组织学检查

项目(Intem)	0mg/kg ALA(对照组)		45mg/kg ALA		90mg/kg ALA		180mg/kg ALA	
	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
动物数(只)	12	12	12	12	12	11	12	7
被膜改变	0	0	0	0	0	0	0	0
肝小叶								
坏死	0	0	0	0	0	0	0	0
出血	0	0	0	0	0	0	0	0
空泡变	0	3(+)	0	2(+)	0	2(+)	3(+++)	3(+)
颗粒变性	0	0	0	0	0	0	1(+)	0
肝细胞索断裂	0	0	0	0	0	0	0	0
肝细胞肿胀	0	0	0	0	0	0	1(+)	0
炎症细胞浸润	0	0	1(+)	0	0	1(+)	4(+)	2(+)
其他(嗜酸变)	1(+)	0	0	0	1(+)	0	0	0
汇管区								
坏死	0	0	0	0	0	0	0	0
出血	0	0	0	0	0	0	0	0
胆管增生	0	0	0	0	1(+)	0	3(+++)	0
炎症细胞浸润	0	0	0	1(+)	1(+)	1(+)	2(+)	2(+)
其他	0	0	0	0	0	0	0	0

3 讨论

在本次实验中, 90、180 mg/kg ALA 组的雌性大鼠出现动物死亡的情况, 可能是由灌胃失误或 ALA 毒性所致; 各组雄性大鼠生长表现较良好。雌性大鼠各剂量组的体重及食物利用率与对照组相比无明显性变化; 90、180 mg/kg ALA 组雄性大鼠的体重从第 4 周开始至实验末, 与对照组相比明显降低。肝、肾功能指标提示, 180 mg/kg 的 ALA 将破坏雌性大鼠肝脏功能, 对肾脏功能则无明显影响; 而各组雄性大鼠的肝、肾功能指标无明显差异。组织病理学检查显示, 部分 180 mg/kg ALA 组雌性动物出现不同程度的肝脏病变; 雄性大鼠则无明显异常。因此, ALA 的可能作用靶器官为雌性大鼠的肝脏。ALA 大鼠 90 d 喂养实验的 NOAEL 雌雄性大鼠均为 90 mg/kg。德国科学家 CREMER 等^[3]在 2006 年对 ALA 进行了安全性评价, 开展了一系列实验。其中, 大鼠 28 d 亚急性喂养实验的 NOAEL 雌雄大鼠均为 61.9 mg/kg, 肝脏和乳腺为可能作用靶器官; 大鼠 2 年慢性喂养实验的 NOAEL 雌雄大鼠均为 60 mg/kg^[4], 未能确定可能作用靶器官。然而, 他们却没有进行大鼠 90 d 亚慢性实验。我们的实验结果将为保健食品和药物中 ALA 使用的安全性评价提供更加全面的理论依据。

有关 ALA 抗氧化性的应用, 目前大量研究仍局限于体外及动物实验。在德国, ALA 用于治疗糖尿病已有 40 余年的历史。早期的实验结果差异甚大, 引起了后来较有规模的深入临床研究。其实验结果显示, 随机抽取的 328 例 II 型糖尿病患者, 注射 600、1200 mg/d ALA 19 d 后, 患者麻木、疼痛、感觉异常等症状都明显减轻^[5]。65 例 I 型糖尿病患者, 口服 600、1200 mg/d ALA 2 年, 其糖尿病症状、胫骨以及腓肠感觉神经元传递速率都得到明显改善, 特别是口服 1800 mg/d 和注射 600 mg/kg ALA 能达到同样的血浆浓度^[6]。73 例 II 型糖尿病性心血管神经病变病人, 在口服 800 mg/d ALA 4 个月, 其心律变化得到适中的改善^[7]。然而, 508 例 II 型糖尿病患者先注射 3 周再口服 6 个月

1800 mg/d ALA, 结果只是一般的改善了糖尿病性神经病变症状^[8]。由此可见, 个体、给药方式、剂量、时间等差异能导致治疗效果的不同而难以达成一致满意的效果。但是考虑到糖尿病性神经病变长期氧化损伤的严重性以及缺乏更有效地治疗途径, ALA 仍不失为首选药物。长期适量的饮食补充 ALA 或许能更有效地预防糖尿病及其并发症的发生。有关 ALA 对肝脏相关的疾病和其他疾病影响的研究却比较少, 有待做进一步的发现。

ALA 是一种存在于人体的天然超强抗氧化剂。ALA 在欧美主要被运用于糖尿病、肝功能障碍、亚急性坏死性脑病和毒蘑菇中毒的解毒^[9-10]。ALA 因其强大的抗氧化能力而受到越来越多的关注。然而任何事物都具有两面性。对于细胞来说, ALA 是一把双刃剑。过量的 ALA 可能会引起糖尿病患者的微量元素失调, 从而对身体机能造成伤害^[11]。

机体抗氧化作用必须有各种抗氧化剂、抗氧化酶的协同参与, 故临床应用中 ALA 如能与其他抗氧化剂配合使用, 其治疗效果应该不是简单相加, 而是协同作用。值得注意的是, 高剂量的 ALA 补充在机体内能产生毒性, 因此有待对 ALA 作更实质而深入的研究。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

[1] 尹幼明. 硫辛酸归属之我见[J]. 卫生职业教育, 2003, 21(2): 102.
 [2] PACKER L, WITT E H, TRITSCHLER H J. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant[J]. Free Radic Biol Med, 1995, 19(2): 227-250.
 [3] CREMER DR, RABELER R, ROBERTS A, et al. Safety evaluation of alpha-lipoic acid(ALA) [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2006, 46(1): 29-41.
 [4] CREMER DR, RABELER R, ROBERTS A, et al. Long-term safety

次较高,对于健康知识的理解力和接受力强,故健康知识知晓率提高较快。(2)办公人员大多以办公室文职工作为主,且工作繁忙,缺少身体锻炼时间和空间。(3)办公人员人群流动性大,不利于干预措施的落实和实施,尤其是在运动行为干预措施上有待于进一步提高。(4)本研究干预措施实施时间比较短。

在欧美的一些发达国家和日本,普通成人脂肪肝的B超检出率已高达20%;我国上海、北京等经济发达城市也达到10%以上^[4]。本研究发现,都市办公人员人群脂肪肝检出率达26.5%(108/407),明显高于普通人群,这与办公人员人群饮食习惯和饮食环境条件欠佳、缺乏体育运动、工作压力大、工作空间环境卫生条件不佳等因素都是相关的,值得相关行政部门、疾病预防控制机构和社区卫生服务中心继续予以关注和探究。

楼宇办公人员人群流动性较大,本课题调查中,患有脂肪肝的108位办公人员在历经了24个月的干预后,只有40位(占37.0%)还继续在原单位工作,其余的大都已跳槽或被派遣到

外地工作。因此,楼宇健康管理工作需要扩大范围,不能仅限于某个街道或区(县),例如以全上海市为管理范围,给每位办公人员建立健康档案,全市联网协调管理,将可能获得事半功倍的效果。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

- [1]魏炜,赵亮.现代健康管理模式浅析[J].卫生经济研究,2006(5): 19.
- [2]于皆平,沈志祥,罗和生.实用消化病学[M].北京:科学出版社,2007.
- [3]傅东波.高血压自我管理指南[M].上海:复旦大学出版社,2003: 11.
- [4]王思凡.脂肪肝偏爱都市人[J].中国医药指南,2003(2): 44-45.

(收稿日期: 2012-03-16)

(英文编审: 金克峙; 编辑: 张晶; 校对: 葛宏妍)

(上接第391页)

of alpha-lipoic acid (ALA) consumption: A 2-year study[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2006, 46(3): 193-201.

- [5]ZIEGLER D, HANEFELD M, RUHNAU K J, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study)[J]. Diabetologia, 1995, 38(12): 1425-1433.
- [6]RELJANOVIC M, REICHEL G, RETT K, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy[J]. Free Radic Res, 1999, 31(3): 171-179.
- [7]JACOB S, HENRIKSEN E J, SCHIEMANN A L, et al. Enhancement of glucose disposal in patients with type 2 diabetes by alpha-lipoic acid [J]. Arzneimittelforschung, 1995, 45(8): 872-874.
- [8]ZIEGLER D, HANEFELD M, RUHNAU K J, et al. Treatment of

symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy[J]. Diabetes Care, 1999, 22(8): 1296-1301.

- [9]ENJALBERT F, RAPIOR S, NOUGUIER-SOULÉ J, et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 2002, 40(6): 715-757.
- [10]ZIEGLER D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review[J]. Treat Endocrinol, 2004, 3(3): 173-189.
- [11]CAKATAY U, KAYALI R. An overdose of alpha lipoic acid may cause trace element deficiency in diabetes mellitus[J]. Med Hypotheses, 2006, 67(3): 672-673.

(收稿日期: 2012-02-08)

(英文编审: 金克峙; 编辑: 王晓宇; 校对: 张晶)