

糖尿病周围神经病变细胞凋亡机制及中医药干预研究进展

冉丽莎¹, 吴亚曾¹, 劳筱清¹, 赵长英², 陈晨², 吴莉娟^{2*}

(1. 西南医科大学, 四川 泸州 646000; 2. 西南医科大学附属中医医院, 四川 泸州 646000)

[摘要] 糖尿病周围神经病变是糖尿病最常见的并发症之一,其发病率高,是糖尿病患者致残、致畸、致死的主要原因。目前糖尿病周围神经病变的发病机制尚未阐述清楚,可能与氧化应激、炎症反应、微循环功能障碍、代谢异常等相关。近年研究发现,周围神经细胞凋亡在糖尿病周围神经病变的发病机制中具有重要作用。目前常见的细胞凋亡途径有线粒体通路、死亡受体通路和内质网通路,三者共同调控机体的细胞凋亡过程。中医药在糖尿病周围神经病变的治疗中疗效明确,具有整体调节、多靶点、多途径的治疗优势。研究表明,中药活性成分及复方可通过调控周围神经细胞凋亡信号通路达到改善糖尿病周围神经病变的效果。随着研究的深入,细胞凋亡途径可能成为继氧化应激后抗糖尿病周围神经病变新药研究的又一潜在靶点。因此,本文即以细胞凋亡为切入点,结合三条细胞凋亡途径相关的信号通路,综述了近年来中药干预糖尿病周围神经病变的研究进展,为糖尿病周围神经病变的临床防治及新药研发提供参考。

[关键词] 糖尿病周围神经病变; 中医药; 细胞凋亡

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)05-0256-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220405

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211214.0957.001.html>

[网络出版日期] 2021-12-14 15:03

Cell Apoptosis Mechanism and Traditional Chinese Medicine Intervention in Diabetic Peripheral Neuropathy: A Review

RAN Li-sha¹, WU Ya-zeng¹, LAO Xiao-qing¹, ZHAO Chang-ying², CHEN Chen², WU Li-juan^{2*}

(1. Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. The Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China)

[Abstract] Diabetic peripheral neuropathy is a common complication of diabetes, and its pathogenesis is complex. Its high morbidity can result in disability, teratogenesis, and death in diabetic patients. At present, the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy has not been clearly elucidated, which may be related to oxidative stress, inflammatory response, microcirculation dysfunction, metabolic abnormalities, etc. Recent studies have found that apoptosis plays an important role in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. The three pathways, i.e., mitochondrial pathway, death receptor pathway, and endoplasmic reticulum pathway, jointly regulate the cell apoptosis in the body. Traditional Chinese medicine, with definite efficacies in the treatment of diabetic peripheral neuropathy, is advantageous in overall regulation and multi-target and multi-pathway treatment. As reported, the active ingredients in Chinese medicine and Chinese medicinal compounds can alleviate diabetic peripheral neuropathy by regulating apoptosis signaling pathways. Furthermore, apoptosis pathways are expected to be potential targets for new drugs against diabetic peripheral neuropathy following

[收稿日期] 20210921(002)

[基金项目] 四川省中医药科学技术研究专项(2020ZD001);泸州市人民政府-西南医科大学联合课题(2018LZXNYD-YL07);西南医科大学高层次人才引进专项(0903-00040056);西南医科大学校级基金项目(2017-ZRQN-124);西南医科大学附属中医医院院级课题(西南医大校[2018]6号)

[第一作者] 冉丽莎,在读硕士,从事中医药防治糖尿病研究工作,E-mail:18783030671@163.com

[通信作者] * 吴莉娟,博士,主治医师,从事中医药防治内分泌代谢相关疾病研究工作,E-mail:657474458@qq.com

oxidative stress. Therefore, this paper, taking apoptosis as the entry point, reviewed the research progress on TCM intervention in diabetic peripheral neuropathy in recent years to provide references for the clinical prevention and treatment of diabetic peripheral neuropathy and the development of new drugs.

[Keywords] diabetic peripheral neuropathy; traditional Chinese medicine; cell apoptosis

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病最常见的并发症之一。接近50%的糖尿病患者在其患病期间可能出现DPN相关症状^[1],其发病率高,是糖尿病患者致残、致死的主要原因。DPN的发病原因和发病机制较复杂,研究认为可能与氧化应激、炎症反应、微循环功能障碍、代谢异常等有关,而大量实验发现细胞凋亡也参与了DPN的发生发展。目前西药多集中使用醛糖还原酶抑制剂、抗氧化应激治疗药物、神经营养与修复药物、改善微循环药物、维生素等。近年来,中药在DPN防治中取得显著疗效。而抗凋亡药物的研究也多集中在中药单体及复方上,故本文将细胞凋亡为出发点,对中药防治DPN的研究进展予以综述。

1 细胞凋亡与DPN

近年研究发现,多条细胞凋亡的信号转导途径参与糖尿病相关并发症(DPN,糖尿病视网膜病变,糖尿病肾病等)的发病过程^[2-4]。周围神经细胞凋亡是DPN的重要发病因素^[5]。有研究指出糖尿病早期虽无明显症状,但背根神经节(DRG)和坐骨神经即已存在细胞凋亡^[6]。而在数十年前SRINIVASAN等^[7]已发现,对糖尿病大鼠进行剥离DRG后,其神经传导速度发生改变,且随着时间的推移,神经细胞凋亡会增加。可见,细胞凋亡在DPN的发生、发展中扮演重要角色。但经多年的实验研究,DPN细胞凋亡的确切机制仍不明确。正常情况下,雪旺细胞(SCs)是存在于周围神经系统的胶质细胞,形成髓鞘保护轴突并与轴突相互作用^[8]。当高糖等状态下,SCs凋亡导致脱髓鞘,SCs功能可能受到干扰,危及胶质-轴突通讯和神经稳态,最终导致纤维丧失、神经变性和疼痛,成为DPN的主要特征。目前常见的细胞凋亡途径是线粒体通路、死亡受体通路和内质网通路^[9-10]。三者不可分割,互相促进又彼此制约,共同调控机体细胞凋亡过程。笔者将在下文中简单概述其作用过程。

1.1 线粒体途径凋亡 线粒体是细胞凋亡的调控中心,参与机体内大多数细胞凋亡。各种因素造成线粒体损伤均可导致线粒体膜电位稳态失衡及线粒体膜通透性增加,膜内促凋亡因子[细胞色素C(Cyt C),凋亡诱导因子等]释放进入细胞质,启动细

胞凋亡程序,介导线粒体的细胞凋亡^[11]。

高血糖诱导细胞凋亡,一方面是由于高糖对线粒体通透性转换孔(mPTP)。当mPTP不可逆地过度开放后,活化的B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白家族调控线粒体内的Cyt C等促凋亡活性蛋白释放进入到细胞质内,与含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-9(Caspase-9)酶原结合,激活的Caspase-9诱发下游的关键蛋白酶Caspase-3等被活化,引起一系列Caspase级联反应,引起脱氧核糖核酸(DNA)断裂,最终出现细胞凋亡^[7]。另一方面,mPTP的开放与线粒体膜电位下降密切相关。慢性高血糖引起氧化磷酸化转变和腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)合成减少,线粒体外膜断裂,释放过多的钙离子(Ca^{2+}),Cyt C,凋亡诱导因子等,导致DNA破坏,诱导内源性凋亡的发生。

研究发现线粒体主要参与DPN周围神经细胞丢失、神经节段或弥漫性脱髓鞘、神经再生修复障碍等病理过程,多条线粒体凋亡途径的相关信号通路参与DPN的发生发展。

磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)通路是调节细胞凋亡的重要胞内信号通路。Akt是PI3K的主要下游效应体,可被磷酸化Akt ser 473和Thr 308位点的磷酸化激活。据报道,在DPN中,PI3K/Akt通路被消除,而高血糖是导致SCs中Akt磷酸化抑制的关键因素。Akt可通过介导Caspases家族活化来调控周围神经细胞凋亡^[12]。在高糖处理的SCs和糖尿病小鼠坐骨神经中,硫氧还蛋白结合蛋白过表达,PI3K/Akt通路抑制介导高糖诱导的DNA甲基转移酶1和DNA甲基转移酶3a过表达,通过上调硫氧还蛋白结合蛋白表达导致SCs凋亡^[13]。腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)通路对DPN的作用主要是确保线粒体保持正常功能及能量稳态^[14]。长期的高血糖可能会触发AMPK关闭和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)活性受损,神经元或SCs线粒体功能降低,诱导细胞凋亡导致DPN的发生^[15]。核转录因子- κ B(NF- κ B)也参与介导线粒体依赖的神经细胞凋亡途径,与DPN密切相关^[16]。高糖导致线粒体内的活性氧簇(ROS)生成增多,激活NF- κ B途径,

NF- κ B激活后可促进粘附因子、内皮素及单核细胞趋化蛋白-1等基因的表达,导致血管通透性改变,内皮促凝能力增强,血流调节受损,神经内膜血流灌注减少,因缺血、缺氧而致周围神经细胞凋亡。两面神激酶(JAK)/信号转导与转录激活子(STAT)信号通路也经线粒体凋亡途径参与DPN。在该通路中,主要通过抗氧化应激而缓解神经元以及SCs的凋亡^[17]。

综上,线粒体凋亡途径相关信号通路可成为DPN治疗潜在靶点,未来需行进一步深入挖掘,为DPN新药奠定基础。

1.2 内质网途径 内质网(ER)细胞凋亡是一种新的细胞凋亡途径。当缺氧、钙稳态失衡、氧化应激等刺激出现,引起ER内未折叠与错误折叠蛋白蓄积,破坏细胞内环境,引起ER中Ca²⁺难以维持平衡,出现内质网应激(ERS)。而当ERS程度过强或时间较长时,细胞会激活ER相关降解途径,最终导致细胞凋亡的发生^[18]。研究显示ERS对DPN的病情演变和预后具有关键性作用。在早期糖尿病中CCAAT-增强子结合蛋白(C/EBP)同源蛋白(CHOP)/氧调节蛋白150(ORP150)的比例降低,长期糖尿病中CHOP/ORP150比例则上调,该比例下降会保护神经细胞免受凋亡威胁^[19]。ERS介导的凋亡信号通路主要有以下几条。

1.2.1 CHOP通路 CHOP是ERS发生凋亡的标志性基因的转录因子。在ERS发生时,CHOP表达水平较正常时显著增加。过表达的CHOP下调抗凋亡蛋白Bcl-2基因表达,上调促凋亡的仅含BH3区域蛋白家族成员细胞死亡调节子抗体的表达,继而激活Bcl-2相关X蛋白(Bax)调节的线粒体凋亡途径,还可激活死亡受体(DR)5,破坏氧化还原平衡,介导ERS诱导的细胞凋亡^[20]。此外,CHOP还可通过诱导ER腔内氧化应激的产生和胞内Ca²⁺信号通路诱导细胞凋亡。CHOP通过诱导ER氧化酶1 α ,激活三磷酸肌醇受体调节的Ca²⁺释放,使得Ca²⁺在线粒体内大量聚集,Ca²⁺调节网络超载导致线粒体功能障碍,继而出现细胞凋亡^[21]。

高糖状态时,SCs中的CHOP表达量增加,并聚集在细胞核内,过表达的CHOP通过下调Bcl-2,上调Bax等凋亡反应蛋白,促进SCs凋亡,诱发DPN^[22]。

1.2.2 JNK通路 c-Jun氨基末端激酶(JNK)参与调控基因的表达,对细胞凋亡有重要作用。通过JNK途径不仅可以诱导ER凋亡还可以诱导线粒体

及死亡受体细胞凋亡途径。

ER是细胞内Ca²⁺的主要储存库。在ERS状态下,ER膜上的肿瘤坏死因子受体相关因子2(TRAF-2)向胞浆中的肌醇必需酶1(IRE1)激酶结构域聚集,相互作用,使细胞凋亡信号激酶1活化。同时,JNK被磷酸化激活转移到细胞核,使ER膜的完整性被破坏,Ca²⁺外流,活化Caspase-12,触发Caspase介导的细胞凋亡信号分子,诱导细胞凋亡^[23]。研究发现DPN大鼠坐骨神经细胞核中磷酸化的JNK和c-Jun增多,且在一定程度上致神经传导速度减慢^[24]。在另一实验中发现,醛糖还原酶基因敲除的糖尿病小鼠随着JNK活化水平的增加,小鼠坐骨神经感觉及运动神经传导速度减慢。而使用醛糖还原酶抑制剂后,糖尿病小鼠神经传导速度减慢的程度改善,且坐骨神经损伤也有所减轻^[25]。目前醛糖还原酶抑制剂的化学合成药物依帕司他已在临床使用,但因相关研究较少,亟需开发更多安全且有效的醛糖还原酶抑制剂。中药中具有醛糖还原酶抑制作用的中药活性成分及提取物较多,譬如小檗碱、槲皮素、葛根素、黄芪甲苷、人参皂苷、三七皂苷、青钱柳多糖等,基于此思路有望研究出一种改善DPN的新药。

1.2.3 Caspase-12通路 Caspase-12是唯一一种定位于ER外膜上,特异性调控ER途径凋亡的凋亡因子。只有在ERS时,通过ER上钙激活蛋白酶和TRAF-2激活Caspase-12,活化的Caspase-12触发下游凋亡因子,致Caspase级联反应启动细胞死亡过程。当处于高糖等应激情况下,神经内膜氧化应激产生的ROS对神经组织有直接毒性作用,此外ROS能够刺激内质网应激特异性的死亡蛋白酶Caspase-12被激活,激活并引发Caspase级联反应,引起SCs细胞功能紊乱及微循环障碍等,导致神经功能受损和功能营养支持丧失,造成周围神经损伤,进而减缓坐骨神经传导速度,加速DPN的发生发展^[26-27]。

1.3 死亡受体途径 又称外源性凋亡途径,是通过跨膜受体介导细胞凋亡的途径。死亡受体属肿瘤坏死因子受体超家族,包括肿瘤坏死因子受体超家族成员6(FAS),肿瘤坏死因子受体(TNFR)-1, TNFR-2, DR3, DR4, DR5等,存在于细胞表面的跨膜蛋白,胞质内有一蛋白结合区域由同源氨基酸残基构成,称死亡区域。该区域能特异性地与其配体结合,逐步激活启动下游的Caspase相关蛋白酶级联反应,最终导致细胞凋亡^[28]。目前研究较多的死亡受体介导的凋亡途径主要有Fas/FasL, TNFR两

条转导通路。

1.3.1 Fas/FasL死亡通路 死亡因子受体Fas是一种跨膜蛋白,主要以膜受体形式存在,Fas配体(FasL)则属于细胞表面的一种II型膜蛋白。FasL与Fas结合后被激活,通过死亡区域形成三聚体的活化形式,募集一个衔接蛋白即Fas相关死亡结构域蛋白,激活的Fas相关死亡结构域蛋白负责将凋亡信号传导给活化的Caspase-8通过自身裂解并释放活性亚单位,直接启动下游的Caspase相关蛋白酶级联反应,最终导致细胞凋亡发生^[29]。

Fas/FasL参与神经细胞的凋亡。研究者通过实验发现,Fas介导的神经元细胞凋亡为DPN患者神经元降解的原因,并为Fas受体通路介导的神经元凋亡提供了证据^[30]。Fas在神经元和胶质细胞中广泛表达,且在DPN患者中表达上调^[31]。研究通过拮抗抗Fas单克隆抗体初步阻断或抑制Fas/FasL通路指出靶向抑制Fas受体可能是DPN治疗干预的一个靶点^[32]。为未来DPN的防治研究提出新的观点,并有待进一步发掘和研究。

1.3.2 TNFR死亡通路 TNFR分为TNFR-1和TNFR-2两类。TNF诱导的细胞凋亡途径与Fas/FasL通路类似。TNFRs与TNF结合后,TNFR-1通过死亡区域与TNF结合,TNFR-1再以三聚体的形式招募衔接蛋白肿瘤坏死因子受体相关死亡域蛋白(TRADD)。TRADD一方面通过募集和活化Caspase-8,启动Caspase相关蛋白酶级联反应,加速细胞凋亡^[33]。另一方面通过肿瘤坏死因子受体相关蛋白2和TRADD募集的诱导转录因子激活NF- κ B诱导激酶,经过抑制蛋白发生磷酸化,并促进NF- κ B的降解和释放,进入胞核,激活一系列基因表达,导致细胞凋亡发生^[34]。研究发现,TNFR-1可能通过增加SCs的凋亡而引起周围神经损伤^[35]。接下来TNFR-1可作为新的靶点进一步研究DPN相关的抗凋亡药物。

2 中药通过干预细胞凋亡改善DPN的研究现状

DPN属于中医“痿证”“血痹”“痹证”等范畴,《普济方》中曾记载:“肾消口干,眼涩阴痒,手足烦疼。”中医认为消渴日久耗伤气阴,气虚血滞,脉络痹阻,故见四肢乏力、麻木、刺痛等不适。中医药作为我国的传统医药,已有近二千年历史,其从整体出发,通过辨证施治,对DPN的控制起到关键作用。现代医学研究发现,中药复方具有多成分、多靶点及双向调节作用,可通过抗凋亡改善DPN。

2.1 中药干预线粒体凋亡途径改善DPN 中药在

线粒体凋亡途径干预DPN的研究较多,不论是单方还是复方研究,都在展示中药抗凋亡多靶点、多环节、多途径的优势。

丹酚酸B是中药丹参中含量最高的生物活性成分,具有抑制细胞内Ca²⁺超载、自由基过度生成,促进神经发生、血管再生,促使抗氧化物质生成,改善线粒体能量供应等神经保护作用。既往体外实验发现,给予经高糖处理后的SCs丹酚酸B干预后,Bcl-2的表达显著升高,Bax表达,Cyt C释放和凋亡诱导因子核易位降低,Caspase-9及Caspase-3激活减少,以剂量依赖方式拮抗凋亡通路的激活以改善DPN^[36]。近期细胞实验发现丹酚酸B通过降低SCs内ROS水平及丙二醛(MDA)含量,提高超氧化物歧化酶(SOD)活性,上调Bcl-2表达,下调Bax表达,抑制凋亡诱导因子(AIF)的核转位及Caspase-9,Caspase-3的活化以改善间歇性高糖诱导的SCs氧化应激损伤及凋亡^[37]。槲皮素是一种天然多羟基黄酮类化合物,具有很强的抗氧化作用,对神经元凋亡起到保护作用。SHI等^[38]使用槲皮素干预DPN的体外模型发现,槲皮素能直接清除ROS,显著提高DRG神经元核转录因子E₂相关因子2(Nrf2)和血红素氧合酶1(HO-1)的表达,剂量依赖性地抑制NF- κ B信号通路,抑制一氧化氮合酶(iNOS),环氧合酶2(COX-2)等的表达。提示槲皮素可通过激活Nrf2/HO-1和抑制NF- κ B以抑制大鼠DRG神经元,对DPN神经损伤保护作用。

芍药苷作为芍药的主要有效成分,研究表明芍药苷具有降低血糖、抗氧化、减轻神经炎症和疼痛等功效,在治疗DPN中具有潜在的应用价值。YANG等^[39]利用芍药苷干预高糖诱导的SCs进行实验,发现芍药苷可以降低ROS和MDA水平,提高谷胱甘肽硫转移酶(GST)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,上调Nrf2/抗氧化反应元件(ARE)通路。还可增加Bcl-2,抑制Bax和Caspase-3的表达来降低SCs凋亡。

附子用于治疗糖尿病并发症已多年。前期研究中提示,附子水提物可减轻大鼠DPN,保护SCs免受损伤。WANG等^[40]通过附子水提物干预高糖诱导的SCs,在处理48h后发现,附子多糖能显著降低细胞内ROS和细胞凋亡,主要表现在显著上调SOD,过氧化氢酶(CAT)和PGC-1 α 蛋白水平,下调烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶-1蛋白水平,显著增加AMPK活化。初步推断附子多糖可能通过调节AMPK/PGC-1 α 信号通路对高糖诱导的细胞损

伤起保护作用。

大黄素是中药大黄的主要有效单体,为游离型蒽醌类衍生物,现代药理学研究发现大黄素具有抗糖尿病、保护神经等作用。FAN等^[41]通过对神经元样细胞系PC-12高糖处理后,应用大黄素干预发现,微小核糖核酸(miR)-9抑制剂可恢复因大黄素诱导激活的PI3K/Akt信号通路和失活的NF- κ B信号通路。提示大黄素的神经保护作用可能通过上调miR-9,调控PI3K/Akt和NF- κ B信号通路改善细胞凋亡实现。大黄素不仅存在于大黄,也在何首乌、虎杖、决明子、芦荟等含蒽醌类成分的中药中。在治疗糖尿病及DPN中具有潜在的应用价值。

黄芪甲苷为中药黄芪的活性成分,具有显著的抗炎、抗氧化、保护神经等作用,其应用于糖尿病治疗中。BEN等^[42]发现,黄芪甲苷可提高谷胱甘肽(GSH)水平,降低MDA水平,减轻线粒体损伤,提高线粒体电子传递链复合物活性和线粒体膜电位,降低DNA片段阳性细胞比例和切割型(cleaved)Caspase-3蛋白表达。此外,还可上调沉默信息调节因子1(SIRT1)的表达,下调动力相关蛋白1(Drp1)和Bax/Bcl-2值,以此提高神经传导速度。提示黄芪甲苷可能通过调控SIRT1/p53信号通路抑制DPN大鼠DRG线粒体途径凋亡。孙青等^[43]通过筋脉通(菟丝子、女贞子、桂枝、延胡索、水蛭、细辛等)含药血清干预高糖培养的大鼠DRG神经元发现,与高糖组比较,筋脉通组超氧阴离子水平明显降低,Caspase-3 mRNA及其蛋白表达、细胞凋亡率均明显降低,而线粒体膜电位,Bcl-2 mRNA及其蛋白表达显著升高。后期实验也进一步证明筋脉通可减轻糖尿病大鼠坐骨神经DNA氧化损伤,调节周围神经细胞凋亡相关基因,提示筋脉通可用于糖尿病患者DPN的预防或治疗^[44]。梁俊清等^[45]发现,由黄芪、桂枝、当归、生地黄、细辛等组成的周络通提取物可上调SCs抗凋亡蛋白Bcl-2,Bcl-xL等的表达,下调促凋亡蛋白Bax,Bcl-2同源拮抗剂(Bak),及Caspase-3的表达。可能通过激活PI3K/Akt/神经源性一氧化氮合酶(nNOS)信号以抑制SCs的凋亡,在一定程度上保护DPN神经胶质细胞。

糖痹康是治疗DPN有效传统经方黄芪桂枝五物汤的加减优化组方,初步临床研究表明其可明显改善DPN^[46]。易文明等^[47]通过动物实验发现,糖痹康能通过抗氧化应激减少神经细胞凋亡,其抗凋亡作用可能与抑制Drp1表达,促进Bcl-2而抑制因Bax表达相关。翁思颖等^[48]研究发现,运脾和络汤

(黄芪、赤芍、金银花、汉防己、苍术、当归、玄参、威灵仙)可能通过下调Drp-1表达、抑制Bax/Bcl-2平衡调控线粒体途径介导的神经细胞凋亡改善糖尿病大鼠坐骨神经病变。贲莹等通过补阳还五汤干预DPN大鼠后,发现各干预组cleaved Caspase-3,乙酰化p53(acetyl-p53),Drp1,Bax/Bcl-2均降低,考虑补阳还五汤通过调节SIRT1/p53抑制细胞凋亡^[49]。

2.2 中药干预内质网凋亡途径改善DPN 中药有效成分通过多信号途径发挥调节ERS引起的神经细胞凋亡较多,且中药有效成分具有结构多样性,较高的多靶点活性和较小的不良反应等优势,研究者希望通过他们神经保护作用的研究寻找治疗DPN的新方法。

WANG等^[50]通过细胞实验发现丹酚酸B可通过激活JNK通路执行逆转高糖诱导的SCs凋亡以保护神经阻止DPN的发生。丹参是中国传统的活血化瘀药,丹参酮II_A是丹参中的脂溶性成分的代表。多个临床研究发现丹参酮联合甲钴胺或依帕司他等治疗DPN,其疗效高于单纯使用甲钴胺或依帕司他等。后期的实验中,KONG等^[51]发现丹参酮II_A可通过调节内质网应激介导的脊髓背角神经元回路解除抑制,是改善DPN的基础。ZHU等^[52]研究发现,芍药苷通过干预高糖环境SCs外泌体,影响DRG神经元促凋亡蛋白表达,增加抗凋亡蛋白表达,进而影响DRG神经元中内质网跨膜蛋白肌醇需求激酶1 α (IRE1 α)通路下游,减少内质网应激诱导的细胞凋亡以改善DPN。

糖络宁由生黄芪、生地黄、狗脊、牛膝、木瓜、丹参、赤芍、延胡索组成。临床研究发现其能改善DPN病人的神经系统症状及神经传导速度和末梢微循环积分。其后该课题组通过实验发现,糖络宁可以上调葡萄糖调节蛋白78(GRP78)的活性,从而抑制下游凋亡蛋白家族Caspase的级联反应,对于蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)/CHOP/Caspase-12信号通路存在抑制作用^[53];降低SCs CHOP下游蛋白生长阻滞和DNA损伤诱导蛋白34(GADD34)和内质网氧化还原酶1 α (Ero1 α),升高磷酸化真核起始因子2 α (p-eIF2 α),降低上游蛋白P-IRE1 α /IRE1 α 和X-盒结合蛋白1(XBP-1),且还可降低SCs中Ca²⁺水平和维持ER形态以改善ERS诱导的细胞凋亡^[54]。

课题组在进一步的实验结果显示,DPN大鼠以及SCs中CHOP有所上调,而IRE1 α 沉默RNA(siRNA)可抑制CHOP的表达,降低Caspase-12和

JNK活性,减少ERS介导的细胞凋亡,减轻神经元脱髓鞘^[55]。后期的实验则发现,糖络宁可能通过IRE1 α /XBP-1/CHOP通路诱导ERS凋亡以改善DPN大鼠坐骨神经功能^[56],并可通过激活PI3K/Akt和信号传递通路,抑制PERK信号传递通路,改善ERS引起的神经细胞凋亡,抑制神经损伤^[57]。其后,YANG等^[58]通过体内外DPN模型发现,高糖环境下CHOP,Bax/Bcl-2和Caspase-3表达明显升高。而通过糖络宁干预后,Bax/Bcl-2下降,p-PERK,Nrf2/抗氧化反应元件(ARE)的表达上调,CHOP的表达下调,提示糖络宁可能通过PERK/Nrf2信号通路抑制氧化应激,减弱CHOP相关的ER凋亡途径而改善DPN。刘蒙蒙^[59]通过临床研究发现,芪归糖痛宁颗粒(黄芪、当归、生地黄、葛根、延胡索、鸡血藤、威灵仙等)可明显缓解气阴两虚夹瘀型DPN患者的临床症状,改善神经传导速度。相关的动物实验提示,其可能与芪归糖痛宁颗粒降低晚期糖基化终末产物(AGEs)及CHOP水平,抗氧化应激,ERS,抑制神经细胞凋亡,减轻神经损伤等相关。

2.3 中药干预死亡受体凋亡途径改善DPN 死亡受体虽属于肿瘤坏死因子受体超家族,Fas在神经元和胶质细胞中广泛表达,且在DPN患者中上调。目前中药干预研究较少。

魏刚等^[60]通过动物研究发现,周络通能促进凋亡基因Bcl-2表达、抑制促凋亡基因Bax,Fas,FasL表达和Caspase-3的激活,发挥保护DPN的作用。ZHAO等^[61]通过分子生物网络分析发现桂枝芍药知母汤改善DPN实验中发现,芍药主要作用于巨噬细胞中的白细胞介素-12(IL-12)信号通路,知母主要作用于TNFR-2信号通路,死亡受体信号通路,整合素连接激酶(ILK)信号通路,JAK1,JAK2等信号通路。血管病变在DPN的发病中发挥了关键作用。实验研究发现中药复方具有能够保护内皮细胞屏障功能,增加紧密连接蛋白表达,降低内皮细胞凋亡防治DPN。尤良震等^[62]发现丹蛭降糖胶囊含药血清对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞损伤具有改善作用,能减少细胞凋亡,高剂量组Bax,Cyt C,cleaved Caspase-9,Fas,cleaved Caspase-8,cleaved Caspase-3 mRNA表达显著下调,Bcl-2 mRNA表达显著上调。其机制可能与死亡受体介导的外部凋亡途径有关。后期可进一步探讨其对DPN的相关研究。

2.4 中药干预其他细胞凋亡通路改善DPN 中药除了调控以上细胞凋亡的三条主要通路外,还作

用于其他通路以改善DPN。

HO-1是血红素降解的限速酶,具有抗氧化、抗炎、抗凋亡等生物学效应,为近期神经系统损伤及保护研究的新型靶向分子。研究者发现DPN患者的HO-1表达也显著下降。且在DPN小鼠模型坐骨神经中发现HO-1的表达也显著降低,并伴随有神经数量及表皮内神经纤维密度减少,神经细胞内线粒体数量减低、形态异常,神经传导速度减退。

黄芪、桃仁、红花、怀牛膝、赤芍、威灵仙、当归等组成益气通络法干预经高糖处理的SCs后,益气通络法明显减少糖尿病大鼠坐骨神经凋亡细胞数目,降低LDH含量,抑制Bax,Caspase-3的表达,并增加HO-1蛋白的表达^[63]。郭仪等^[64]通过实验证实DPN的发生与DRG中脑源性神经营养因子(BDNF)/酪氨酸B(Trk B)表达水平密切相关。并使用益糖康(黄芪、红参、黄精、丹参、葛根、赤芍、黄连等)干预DPN大鼠,发现益糖康可激活DPN模型大鼠背根神经节细胞外调节蛋白激酶(ERK)/CREB信号通路,使CREB磷酸化增多,导致BDNF表达水平上调,从而发挥抗DRG细胞凋亡的作用。李丹等^[65]采用葡萄糖诱导大鼠雪旺细胞(RSC96)细胞损伤,建立DPN体外损伤模型,予以葛根素干预后发现,与高糖组相比,葛根素预处理可显著提高高糖诱导后RSC96细胞的存活率,抑制cleaved Caspase-3蛋白、微管相关蛋白1轻链3-II(LC3-II)和自噬相关基因(Beclin-1)蛋白的表达,增强自噬蛋白(p62蛋白)的表达。提示葛根素能够对高糖环境下的SCs起保护作用。

中药干预线粒体凋亡途径改善DPN的相关机制见表1,中药干预内质网凋亡途径改善DPN的相关机制见表2,中药干预死亡受体及其它凋亡途径改善DPN的相关机制见表3。

3 总结与展望

DPN的发病机制较复杂,细胞凋亡在其中发挥了重要作用。本文已将常见细胞凋亡的三种途径进行了论述,其各具特色,却又互相渗透,部分通路研究较少,仍需继续深入挖掘。中医药在DPN的治疗中疗效明确,发挥其整体调节、多靶点、多途径的治疗优势。纵观目前大多数从凋亡层面出发的中药防治DPN研究,氧化应激机制与细胞凋亡的联系更多,而缺乏更为系统的深入研究。中药复方成分复杂,作用机制也存在多样性,在调控机制上可谓一举多得,在今后的研究中可更加充分地发挥中药特色,为DPN的防治寻找治疗新靶点。

表1 中药干预线粒体凋亡途径改善DPN的相关机制

Table 1 Study on improvement of DPN by traditional Chinese medicine in mitochondrial apoptosis pathway

| 药物 | 来源 | 模型 | 干预方式 | 剂量 | 指标 | 文献 |
|---------|----------------------------|-----------------|------|---|--|------|
| 丹酚酸B | 丹参 | 雪旺细胞 | 细胞培养 | 0.1, 1, 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | Bcl-2 \uparrow , Bax \downarrow , Cyt C \downarrow , PARP 裂解 \downarrow , Caspase-9 \downarrow , Caspase-3 \downarrow | [36] |
| 丹酚酸B | 丹参 | 雪旺细胞 | 细胞培养 | 25, 50, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | ROS \downarrow , MDA \downarrow , Bcl-2 \uparrow , Bax \downarrow , AIF \downarrow , SOD \uparrow , 线粒体膜电位 \uparrow , Caspase-9 \downarrow , Caspase-3 \downarrow | [37] |
| 槲皮素 | 槐米、侧柏叶、高良姜、款冬花、桑寄生、三七、银杏等 | DRG 神经元 | 细胞培养 | 2.5, 5, 10 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ | Nrf2 \uparrow , HO-1 \uparrow , COX-2 \downarrow , iNOS \downarrow , Caspase-3 \downarrow , IL-6 \downarrow , TNF- α \downarrow , 抑制 NF- κ B 信号通路 | [38] |
| 芍药苷 | 白芍 | 大鼠雪旺细胞 | 细胞培养 | 1, 10, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | ROS \downarrow , MDA \downarrow , GST \uparrow , GSH-Px \uparrow , Nrf2 \uparrow , Bcl-2 \uparrow , Bax \downarrow , Caspase-3 \downarrow , 上调 Nrf2/ARE | [39] |
| 附子多糖 | 附子 | 大鼠雪旺细胞 | 细胞培养 | 1, 10, 100 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ | ROS \downarrow , SOD \uparrow , PGC-1 α \uparrow , AMPK \uparrow , CAT \uparrow , Nox1 \downarrow , AMPK \uparrow | [40] |
| 大黄素 | 大黄 | 大鼠神经元样细胞系 PC-12 | 细胞培养 | 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | p21 \downarrow , p16 \downarrow , Bax \downarrow , cleaved Caspase-3 和 Caspase-9 \downarrow , CyclinD $_1$ \uparrow , Bcl-2 \uparrow , Beclin-1 \downarrow , p62 \uparrow , LC3- I \downarrow , LC3- II \downarrow | [41] |
| 黄芪甲苷 | 黄芪 | DPN 大鼠 | 灌胃 | 0.06 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ | MDA \downarrow , cleaved Caspase-3 \downarrow , SIRT1 \uparrow , Drp1 \downarrow , 乙酰 p53 \downarrow , Bax/Bcl-2 \downarrow , Caspase-3 \downarrow | [42] |
| 筋脉通含药血清 | 菟丝子、女贞子、桂枝、延胡索、水蛭、细辛等 | 大鼠 DRG 神经元 | 细胞培养 | 2.5%, 5%, 10% | Bcl-2 \uparrow , Caspase-3 \downarrow , 线粒体膜电位 \uparrow | [43] |
| 周络通提取物 | 黄芪、桂枝、当归、生地黄、细辛等 | 雪旺细胞 | 细胞培养 | 5, 10 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ | Bcl-2 \uparrow , Bcl-xL \uparrow , Bax \downarrow , Bak \downarrow , Caspase-3 \downarrow , Akt \uparrow , nNOS \uparrow | [45] |
| 糖痹康 | 黄芪桂枝五物汤等 | DPN 大鼠 | 灌胃 | 4.28, 8.56, 17.12 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ | Drp1 \downarrow , Bcl-2 \uparrow , Bax \downarrow | [47] |
| 运脾和络汤 | 黄芪、赤芍、金银花、汉防己、苍术、当归、玄参、威灵仙 | DPN 大鼠 | 灌胃 | 10, 5, 2.5 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ | Drp1 \downarrow , Bcl-2 \uparrow , Bax \downarrow , Caspase-9 \downarrow , Caspase-3 \downarrow | [48] |
| 补阳还五汤 | 医林改错 | DPN 大鼠 | 灌胃 | 15, 8.75, 5.625 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ | cleaved Caspase-3 \downarrow , acetyl-p53 \downarrow , Drp1 \downarrow , Bax/Bcl-2 \downarrow | [49] |

注: \uparrow . 升高; \downarrow . 降低(表2,3同)。

表2 中药干预内质网凋亡途径改善DPN的相关机制

Table 2 Study on improvement of DPN by traditional Chinese medicine in reticulum apoptosis pathway

| 药物 | 来源 | 模型 | 干预方式 | 剂量 | 指标 | 文献 |
|---------------------|----------------------------|---------------|---------|--|--|------|
| 丹酚酸B | 丹参 | 大鼠雪旺细胞 | 细胞培养 | 0.1, 1, 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | LC3A/B \downarrow , Beclin1 \downarrow , 激活 JNK 通路 | [50] |
| 丹参酮 II _A | 丹参 | DPN 大鼠 | 注射 | 0.040 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ | 解除内质网应激介导的脊髓背角神经元回路 | [51] |
| 芍药苷 | 白芍 | DRG 神经元 | 细胞培养 | 1, 10, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | GRP78 \downarrow , IRE1 α \downarrow , p-IRE1 α \downarrow | [52] |
| 糖络宁 | 生黄芪、生地黄、狗脊、牛膝、木瓜、丹参、赤芍、延胡索 | DPN 大鼠 | 灌胃 | 5.45, 10.9 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ | GRP78 \uparrow , CHOP \downarrow , PERK \downarrow , Caspase-12 \downarrow , Caspase-3 \downarrow | [53] |
| | | 大鼠雪旺细胞 | 细胞培养 | 10%, 1%, 0.1% | Ca $^{2+}$ \downarrow , GADD34 \downarrow , Ero1 α \downarrow , p-eIF2 α \uparrow , p-IRE1 α /IRE1 α \downarrow , XBP-1 \downarrow | [54] |
| | | DPN 大鼠+大鼠雪旺细胞 | 灌胃+细胞培养 | 5.45, 10.9 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ | p-JNK \downarrow , Caspase-3 \downarrow , TRAF2 \downarrow | [55] |
| | | DPN 大鼠 | 灌胃 | | GRP78 \uparrow , Bcl-2 \uparrow , p-eIF2 α \uparrow , p-IRE1 α \downarrow , XBP-1 \downarrow , CHOP \downarrow , Bax \downarrow , Ero1 α \downarrow | [56] |
| | | DPN 大鼠 | 灌胃 | 5 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ | p-PI3K \uparrow , p-pI3K \uparrow , p-Akt \uparrow , p-pAkt \uparrow , p-PERK \downarrow , p-pPERK \downarrow | [57] |
| | | 大鼠雪旺细胞 | 细胞培养 | 10.9, 2.18 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ | 上调 p-PERK, Nrf2/ARE 通路, 下调 Chop 相关凋亡通路 | [58] |
| 芪归糖痛宁颗粒 | 黄芪、当归、生地黄、葛根、延胡索、鸡血藤、威灵仙等 | DPN 大鼠 | 灌胃 | 按 2:1:0.5 比例 | AGEs \downarrow , p-PERK \downarrow , CHOP \downarrow | [59] |

表3 中药干预死亡受体及其它凋亡途径改善DPN的相关机制

Table 3 Study on improvement of DPN by traditional Chinese medicine in death receptor and other apoptosis pathway

| 药物 | 来源 | 模型 | 干预方式 | 剂量 | 指标 | 文献 |
|---------|-------------------------|----------|------|---------------------------------------|---|------|
| 周络通 | 黄芪、桂枝、当归、生地、黄、细辛等 | DPN小鼠 | 灌胃 | 6.85, 3.43, 1.71 g·kg ⁻¹ | Bcl-2 ↑, Fas ↑, FasL ↑, Bax ↓, Caspase-3 ↓ | [60] |
| 桂枝芍药知母汤 | 《金匮要略》 | - | - | - | TNFR2, ILK及JAK通路 | [61] |
| 丹蛭降糖胶囊 | 太子参、生地黄、牡丹皮、菟丝子、泽泻、水蛭 | 人脐静脉内皮细胞 | 细胞培养 | 5%, 10%, 15% | Bax ↓, Cyt C ↓, cleaved Caspase-9 ↓, Fas ↓, cleaved Caspase-8 ↓, cleaved Caspase-3 ↓, Bcl-2 ↑ | [62] |
| 益气通络法 | 黄芪、桃仁、红花、怀牛膝、赤芍、威灵仙、当归等 | DPN大鼠 | 灌胃 | 25 g·kg ⁻¹ | Bax ↓, Caspase-3 ↓, HO-1 ↑ | [63] |
| 益糖康 | 黄芪、红参、黄精、丹参、葛根、赤芍、黄连等 | DPN大鼠 | 灌胃 | 0.25, 0.5, 1 mg·L ⁻¹ | p-ERK1/2 ↑, CREB ↑, p-CREB ↑, 抑制ERK/CREB信号通路 | [64] |
| 葛根素 | 葛根 | 大鼠雪旺细胞 | 细胞培养 | 0.1, 0.2, 0.5, 1 mmol·L ⁻¹ | LC3 II ↓, Beclin1 ↓, p62 ↑ | [65] |

[参考文献]

- [1] HICKS C W, SELVIN E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes[J]. Curr Diab Rep, 2019, 19(10): 86.
- [2] STRYCHARZ J, RYGIELSKA Z, SWIDERSKA E, et al. SIRT1 as a therapeutic target in diabetic complications[J]. Curr Med Chem, 2018, 25(9): 1002-1035.
- [3] LIANG W J, YANG H W, LIU H N, et al. HMGB1 upregulates NF-κB by inhibiting IKB-α and associates with diabetic retinopathy [J]. Life Sci, 2020, 241: 117146.
- [4] KE R, WANG Y, HONG S, et al. Endoplasmic reticulum stress related factor IRE1α regulates TXNIP/NLRP3-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy [J]. Exp Cell Res, 2020, 396(2): 112293.
- [5] 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.
- [6] 王玲, 董德勇, 孙悦, 等. 糖尿病不同病程大鼠背根神经节和坐骨神经细胞凋亡的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(2): 147-149.
- [7] SRINIVASAN S, STEVENS M, WILEY J W. Diabetic peripheral neuropathy: evidence for apoptosis and associated mitochondrial dysfunction [J]. Diabetes, 2000, 49(11): 1932-1938.
- [8] LIU Y P, SHAO S J, GUO H D. Schwann cells apoptosis is induced by high glucose in diabetic peripheral neuropathy[J]. Life Sci, 2020, 248: 117459.
- [9] XU Y R, DONG H S, YANG W X. Regulators in the apoptotic pathway during spermatogenesis: killers or guards?[J]. Gene, 2016, 582(2): 97-111.
- [10] 杨绍杰, 孟金萍, 屈祎, 等. 细胞凋亡信号传导通路的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(5): 297-301.
- [11] BOCK FJ, TAIT SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(2): 85-100.
- [12] HACKETT A R, STRICKLAND A, MILBRANDT J. Disrupting insulin signaling in Schwann cells impairs myelination and induces a sensory neuropathy [J]. Glia, 2020, 68(5): 963-978.
- [13] ZHANG X, ZHAO S, YUAN Q, et al. TXNIP, a novel key factor to cause Schwann cell dysfunction in diabetic peripheral neuropathy, under the regulation of PI3K/Akt pathway inhibition-induced DNMT1 and DNMT3a overexpression[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(7): 642.
- [14] MADHAVI Y V, GAIKWAD N, YERRA V G, et al. Targeting AMPK in diabetes and diabetic complications: energy homeostasis, autophagy and mitochondrial health [J]. Curr Med Chem, 2019, 26(27): 5207-5229.
- [15] ZHANG Q, LIANG X C. Effects of mitochondrial dysfunction via AMPK/PGC-1 α signal pathway on pathogenic mechanism of diabetic peripheral neuropathy and the protective effects of Chinese medicine [J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(5): 386-394.
- [16] 吴卓超, 宋英, 宋必卫. NF-κB介导线粒体依赖的神经细胞凋亡途径[J]. 癌变·畸变·突变, 2014, 26(1): 75-78.

- [17] DODINGTON D W, DESAI H R, WOO M. JAK/STAT-emerging players in metabolism [J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29(1): 55-65.
- [18] HAN J, BACK S H, HUR J, et al. ER-stress-induced transcriptional regulation increases protein synthesis leading to cell death [J]. Nat Cell Biol, 2013, 15(5): 481-490.
- [19] WU Y B, LI H Q, REN M S, et al. CHOP/ORP150 ratio in endoplasmic reticulum stress: a new mechanism for diabetic peripheral neuropathy [J]. Cell Physiol Biochem, 2013, 32(2): 367-379.
- [20] ABDULLAH A, RAVANAN P. The unknown face of IRE1 α -beyond ER stress [J]. Eur J Cell Biol, 2018, 97(5): 359-368.
- [21] SON S M, BYUN J, ROH S E, et al. Reduced IRE1 α mediates apoptotic cell death by disrupting calcium homeostasis via the InsP3 receptor [J]. Cell Death Dis, 2014, 5: e1188.
- [22] 张亮,徐敏,庄向华,等. 内质网应激与凋亡在糖尿病周围神经病变中的表达变化 [J]. 山东大学学报:医学版, 2017, 55(8): 13-17.
- [23] YANG W, TIFFANY-CASTIGLIONI E, KOH H C, et al. Paraquat activates the IRE1/ASK1/JNK cascade associated with apoptosis in human neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. Toxicol Lett, 2009, 191(2/3): 203-210.
- [24] 吕翠岩,徐敬海,孙文,等. 糖痹康对糖尿病大鼠坐骨神经 c-Jun 及 NT-3 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2): 560-564.
- [25] HO E C, LAM K S, CHEN Y S, et al. Aldose reductase-deficient mice are protected from delayed motor nerve conduction velocity, increased c-Jun NH2-terminal kinase activation, depletion of reduced glutathione, increased superoxide accumulation, and DNA damage [J]. Diabetes, 2006, 55(7): 1946-1953.
- [26] BROWNLEE M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism [J]. Diabetes, 2005, 54(6): 1615-1625.
- [27] MANTUANO E, HENRY K, YAMAUCHI T, et al. The unfolded protein response is a major mechanism by which LRP1 regulates Schwann cell survival after injury [J]. J Neurosci, 2011, 31(38): 13376-13385.
- [28] ASHKENAZI A, SALVESEN G. Regulated cell death: signaling and mechanisms [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2014, 30: 337-356.
- [29] OBROSOVA I G, LI F, ABATAN O I, et al. Role of poly (ADP-ribose) polymerase activation in diabetic neuropathy [J]. Diabetes, 2004, 53(3): 711-720.
- [30] AL-ROUQ F. Nerve conduction study and Fas mediated apoptosis of nerve cells in peripheral neuropathy in type 2 diabetes [J]. Int J Diabetes Mellitus, 2009, 1: 38-39.
- [31] GUILLOT R, BRINGUIER A F, POROKHOV B, et al. Increased levels of soluble Fas in serum from diabetic patients with neuropathy [J]. Diabetes Metab, 2001, 27(3): 315-321.
- [32] ROUQ F A, HAMMAD D, MEO S A. Protection of neuronal cell death against diabetes-induced apoptosis by Fas blocker ZB4 [J]. J Int Med Res, 2014, 42(4): 949-957.
- [33] BRENNER D, BLASER H, MAK T W. Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die [J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(6): 362-374.
- [34] DOSTERT C, GRUSDAT M, LETELLIER E, et al. The TNF family of ligands and receptors: communication modules in the immune system and beyond [J]. Physiol Rev, 2019, 99(1): 115-160.
- [35] 金涛,祝捷. 雪旺氏细胞凋亡在 TNFR I⁺ 鼠实验性自身免疫性神经炎发病机制中的作用 [J]. 吉林大学学报:学版, 2007, 33(2): 279-282.
- [36] SUN L Q, ZHAO J, ZHANG T T, et al. Protective effects of Salvianolic acid B on Schwann cells apoptosis induced by high glucose [J]. Neurochem Res, 2012, 37(5): 996-1010.
- [37] 王蒙,王倩倩,孙连庆. 丹参酚酸 B 对间歇性高糖乳鼠雪旺细胞损伤的改善 [J]. 西部医学, 2021, 33(10): 1418-1422.
- [38] SHI Y, LIANG X C, ZHANG H, et al. Quercetin protects rat dorsal root ganglion neurons against high glucose-induced injury *in vitro* through Nrf-2/HO-1 activation and NF- κ B inhibition [J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(9): 1140-1148.
- [39] YANG X, YAO W, SHI H, et al. Paeoniflorin protects Schwann cells against high glucose induced oxidative injury by activating Nrf2/ARE pathway and inhibiting apoptosis [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 185: 361-369.
- [40] WANG B B, WANG J L, YUAN J, et al. Sugar composition analysis of Fuzi polysaccharides by HPLC-MSn and their protective effects on schwann cells exposed to high glucose [J]. Molecules, 2016, 21(11): 1496.
- [41] FAN L, ZHANG H, LI X, et al. Emodin protects hyperglycemia-induced injury in PC-12 cells by up-regulation of miR-9 [J]. Mol Cell Endocrinol, 2018, 474: 194-200.
- [42] BEN Y, HAO J, ZHANG Z, et al. Astragaloside IV inhibits mitochondrial-dependent apoptosis of the

- dorsal root ganglion in diabetic peripheral neuropathy rats through modulation of the SIRT1/p53 signaling pathway [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 1647-1661.
- [43] 孙青,梁晓春,张宏,等. 筋脉通含药血清对高糖培养背根神经节神经元氧化应激及细胞凋亡的影响[J]. *中成药*, 2013, 35(7): 1390-1395, 1448.
- [44] YIN DH, LIANG XC, ZHAO LI, et al. Jinmaitong decreases sciatic nerve DNA oxidative damage and apoptosis in a streptozotocin-induced diabetic rat model [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(2): 778-786.
- [45] 梁俊清,徐海波,陈檬,等. 周络通提取物Z-6对高糖所致 Schwann 细胞损伤和 PI3K/Akt/nNOS 通路的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(10): 1778-1783.
- [46] 易文明,孙文,郭翔宇,等. 糖痹康对糖尿病周围神经病变大鼠氧化应激及细胞凋亡的影响[J]. *环球中医药*, 2015, 8(7): 798-802.
- [47] 易文明,孙文,郭翔宇,等. 糖痹康对 STZ 诱导的 DPN 大鼠坐骨神经细胞凋亡 Drp1 信号通路的影响[J]. *陕西中医*, 2015, 36(6): 757-759.
- [48] 翁思颖,柴可夫. 运脾和络汤对糖尿病大鼠坐骨神经 Drp-1 介导细胞凋亡线粒体途径的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(6): 2336-2339.
- [49] 贲莹,张天雅,田佳鑫,等. 基于 SIRT1/p53 介导的细胞凋亡途径探讨补阳还五汤对糖尿病周围神经病变的治疗作用及方中黄芪用量[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(2): 9-18.
- [50] WANG Q Q, ZHAI C, ZHU Y T, et al. Salvianolic acid B inhibits the development of diabetic peripheral neuropathy by suppressing autophagy and apoptosis [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(3): 417-428.
- [51] KONG D, GUO Z, YANG W, et al. Tanshinone II_A affects diabetic peripheral neuropathic pain via spinal dorsal horn neuronal circuitry by modulating endoplasmic reticulum stress pathways [J]. *Exp Clin Endocr Diab*, 2019, 128(1): 59-65.
- [52] ZHU Y, HAN S, LI X, et al. Paeoniflorin effect of schwann cell-derived exosomes ameliorates dorsal root ganglion neurons apoptosis through IRE1 α pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, doi: 10. 1155/2021/6079305.
- [53] 史浩田,姚伟洁,杨鑫伟,等. 糖络宁对糖尿病周围神经病变大鼠 PERK-CHOP-Caspase-12 通路的影响[J]. *环球中医药*, 2017, 10(3): 269-274.
- [54] YAO W, YANG X, ZHU J, et al. Tang-luo-ning, a traditional Chinese medicine, inhibits endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis of schwann cells under high glucose environment [J]. *Evid Based Complement Alternat Med: Ecam*, 2017, 2017: 5193548. DOI: 10. 1155/2017/5193548.
- [55] 李潇,王婷婷,杨鑫伟,等. 糖络宁对糖尿病周围神经病变中 IRE1-TRAF2-XBP-1 途径的影响[J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(11): 33-40.
- [56] 李潇,姚伟洁,杨鑫伟,等. 糖络宁对糖尿病周围神经病变大鼠坐骨神经功能及内质网应激 IRE1 α -XBP-1-CHOP 通路的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2019, 39(7): 841-847.
- [57] 陈枫,郭宇鑫,王利莹,等. 糖络宁对糖尿病周围神经病变大鼠细胞凋亡相关通路的影响[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(29): 4.
- [58] 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.
- [59] 刘蒙蒙. 芪归糖痛宁颗粒对 2 型糖尿病周围神经病变患者临床疗效观察及对模型大鼠 PERK、CHOP 表达影响[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2020.
- [60] 魏刚,王宏涛,张会欣,等. 周络通胶囊对糖尿病周围神经病变模型小鼠坐骨神经细胞凋亡的保护作用研究[J]. *中国药房*, 2013, 24(35): 3265-3268.
- [61] ZHAO N, LI J, LI L, et al. Molecular network-based analysis of guizhi-shaoyao-zhimu decoction, a TCM herbal formula, for treatment of diabetic peripheral neuropathy [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(6): 716-723.
- [62] 尤良震,吴袁元,尹昀东,等. 丹蛭降糖胶囊对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡及线粒体途径与死亡受体途径的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(8): 3675-3680.
- [63] 常庚,孙大勇,常风云,等. 益气通络法对糖尿病周围神经病变大鼠坐骨神经细胞凋亡和 HO-1 表达的影响[J]. *天津中医药大学学报*, 2014, 33(4): 216-218.
- [64] 郭仪. 益糖康调控 DPN 模型大鼠 BDNF/TrkB 系统抗 DRG 细胞凋亡的实验研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2017.
- [65] 李丹,谭云霞,喻保军,等. 过氧化氢酶[J]. *营养学报*, 2020, 42(3): 281-286.

[责任编辑 周冰冰]