

中药干预糖尿病神经痛相关信号通路研究进展

何志军¹, 魏晓涛^{2*}, 张玉昌¹, 刘涛¹, 王威威²

(1. 甘肃省中医院, 兰州 730050;

2. 甘肃中医药大学, 兰州 730000)

[摘要] 糖尿病神经痛(DNP)是最常见的糖尿病周围神经系统并发症之一,具有治疗难度大、迁延难愈的特点,在临床上多表现为疼痛阈值降低、肢体末端神经性疼痛、异常性疼痛。既往研究表明,核转录因子- κ B(NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、Toll样受体4(TLR4)、核转录因子E₂相关因子2(Nrf2)、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)等信号通路作为最经典细胞信号通路,可通过抑制炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)的释放和活性、调控炎症介导因素[如活性氧(ROS)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧合酶-2(COX-2)、NF- κ B抑制蛋白(I κ B)],抑制神经源性炎症、破坏周围神经持续病损状态、修复病损的周围神经达到治疗DNP的效果。通过查阅大量现代医学研究文献发现,无论是中药单体、中药复方治疗DNP均与上述信号通路有着直接或间接的关系,并通过调控相关信号通路的关键蛋白分子表达,达到控制神经源性炎症,保护糖尿病周围神经病理性损伤,治疗DNP的作用。该文通过对国内外研究现状进行总结,旨在为中医药治疗DNP的深入研究提供参考依据,也为临床中医药保护病损的糖尿病周围神经、治疗DNP提供新的思路。

[关键词] 糖尿病神经痛(DNP); 信号通路; 中医; 中药; 综述

[中图分类号] R242;R856.2;R587.1;R255.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)17-0275-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221794

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220630.1853.012.html>

[网络出版日期] 2022-07-01 15:23

Chinese Herbal Medicines Intervene in Signaling Pathways Associated with Diabetic Neuropathic Pain: A Review

HE Zhijun¹, WEI Xiaotao^{2*}, ZHANG Yuchang¹, LIU Tao¹, WANG Weiwei²

(1. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China;

2. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] Diabetic neuropathic pain (DNP) is one of the common complications of diabetic peripheral neuropathy, which is difficult to be cured. The clinical manifestations of DNP include reduced pain threshold, neuropathic pain in extremities, and abnormal pain. Studies have demonstrated that nuclear factor-kappa B (NF- κ B), mitogen-activated protein kinase (MAPK), Toll-like receptor 4 (TLR4), nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathways are involved in the treatment of DNP by inhibiting the activation and release of inflammatory cytokines [e.g., tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and interleukin (IL)], regulating inflammation-mediating factors [e.g., reactive oxygen (ROS), inducible nitric oxide synthase (iNOS), cyclooxygenase (COX-2), and NF- κ B inhibitor (I κ B)], suppressing neurogenic inflammation, destroying the persistent damage of peripheral nerves, and repairing damaged peripheral nerves. The literature of modern medical research has demonstrated that the treatment of DNP with Chinese herbal medicines is associated with the signaling pathways above. They can treat

[收稿日期] 2022-03-28

[基金项目] 甘肃省重点研发计划项目(21YF5FA021)

[第一作者] 何志军,主任医师,从事中药防治骨伤科疾病研究,E-mail:hjzj0931@126.com

[通信作者] *魏晓涛,在读硕士,从事中药防治骨伤科疾病研究,E-mail:1091889919@qq.com

DNP by regulating the expression of key proteins in the signaling pathways to control neurogenic inflammation and repair diabetic peripheral neuropathic damage. By summarizing the available studies, this review aims to provide a reference for the in-depth research on Chinese herbal medicines in the treatment of DNP and give new insights into the protection of diabetic peripheral nerves and the treatment of DNP with Chinese herbal medicines.

[Keywords] diabetic neuropathic pain (DNP); signaling pathway; Chinese medicine; Chinese herbal medicines; review

糖尿病是以持续性高血糖为特征的慢性代谢性疾病之一。长期血糖未得到有效控制,将会导致周围神经的持续性慢性损害。研究显示,糖尿病神经痛(DNP)作为最常见的糖尿病神经性慢性损害的病变之一,在临床上超过30%的糖尿病患者受神经性疼痛的侵害^[1-2]。DNP在临床上多表现为远端肢体神经病理性疼痛、痛觉过敏和超敏,发作时疼痛剧烈,甚至可能出现焦虑、抑郁等心理变化^[3],且随着DNP的逐渐加重可出现肌肉萎缩、深浅反射减弱、瘫痪、坏疽等表现。因其较大治疗难度及高致残率^[4],治疗DNP在临床上具有一定挑战性^[5]。经久未愈DNP将严重影响患者生存质量^[6-7]。

近年来对中医药治疗DNP机制的研究指数级上升,许多相关研究证实中医药可通过干预糖尿病周围神经病变相关信号通路^[8],发挥抑制细胞凋亡、调节氧化应激^[9]、控制神经源性炎症反应^[10-11]的作用,达到延缓甚至是治疗DNP的效果。目前,中药治疗DNP与相关信号通路的研究成果斐然,本文通过阅读众多数据库报道,总结了中医药对DNP相关信号通路的调控作用,旨在为中医药治疗DNP提供参考和思路,并为后续深入研究提供参考。

1 核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路

NF- κ B是启动炎症反应的主要转录因子之一,是一种广泛存在并具有多向性调节作用的蛋白质分子。在机体高血糖状态期间,NF- κ B可使NF- κ B抑制蛋白(I κ B)蛋白激活、磷酸化并被蛋白酶体降解,释放出NF- κ B二聚体^[12]。神经元细胞炎症反应过程的起始和扩增的前提介质促炎细胞因子白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的过量产生,导致NF- κ B活性的持续增强^[13],NF- κ B活性增强又可引起周围神经源性炎症反应,并激活胶质细胞^[14],增加促炎介质的释放,这一系列过程循环往复,形成炎症反应的恶性循环,并在该过程中不断释放神经介质,增强神经纤维对疼痛刺激敏感性^[15]。有研究表明,炎症因子参与糖尿病诱导的异位疼痛和痛觉过敏,且DNP小鼠腰椎脊髓中NF- κ B

显著增强^[16]。因此,中药通过减少炎症因子释放,抑制NF- κ B信号通路激活,抑制促炎介质释放,阻断炎症反应的恶性循环,缓解神经源性炎症反应,治疗DNP。

赵正林等^[17]通过人参皂苷Rg₁对DNP大鼠模型周围神经的氧化应激实验,发现人参皂苷Rg₁通过抑制NF- κ B信号通路,可抑制NF- κ B蛋白表达,恢复坐骨神经传导速度,降低活性氧(ROS)水平,修复病损的神经纤维结构,发挥保护神经组织、减轻神经炎症、有效治疗DNP的作用。LIM等^[18]研究发现,葛根素可通过抑制NF- κ B信号通路,抑制DNP大鼠血清中TNF- α 、IL-6表达,抑制NF- κ B活化,下调诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧合酶-2(COX-2)、TNF- α 和IL-6等因子表达,抑制神经元炎症反应,发挥保护神经病变、缓解DNP的作用。程思宇等^[19]研究发现,当归四逆汤可通过下调NF- κ B信号通路,抑制促炎细胞因子IL-6、IL-1 β 和TNF- α 及NF- κ B蛋白和mRNA的表达,保护、修复DNP大鼠神经,恢复坐骨神经传导,并降低DNP大鼠血糖,延缓DNP的发生发展^[20]。方颖等^[21]研究发现黄芪桂枝五物汤可抑制NF- κ B激活,降低大鼠血清中IL-1 β 、TNF- α 水平,阻断NF- κ B信号通路相关蛋白的表达,从而达到减少促炎因子释放,减轻神经炎症,治疗DNP的作用。赵静^[22]通过研究发现,芪归通络颗粒可通过抑制NF- κ B信号通路,降低DNP大鼠血清中的IL-6、TNF- α 水平,下调DNP大鼠坐骨神经中NF- κ B和I κ B的蛋白含量及其mRNA表达量,并恢复坐骨神经传导速度,缩短大鼠足底热敏反应时间,达到减轻神经组织炎症损伤、治疗DNP的效果。

2 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路

MAPK信号通路包括细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)、c-Jun氨基末端激酶1/2/3(JNK1/2/3)、p38 MAPK和ERK等4条途径。MAPK信号通路与肿瘤、炎症、氧化应激密切相关^[23],参与外周炎症或组织、神经损伤后的痛觉过敏的产生和维持,是炎

症转导网络中重要的通路之一^[24-25],在炎症疼痛的发生发展中发挥重要作用。研究发现,MAPK信号通路同样以一种重要的身份介导着糖尿病神经病理性疼痛的产生发展^[25]。因此,阻断神经源性炎症中转信号通路,将中断对下游炎症相关信号因子的激活,从而抑制神经源性炎症,改善周围神经持续病损的状态,缓解或治疗DNP。

李圆等^[26]通过观察红芪多糖对DNP小鼠坐骨神经的影响,发现红芪多糖可通过MAPK信号通路改善坐骨神经脱髓鞘病变,抑制p38 MAPK及IL-6的蛋白表达,起到改善炎症反应对神经损害的作用,对DNP的治疗具有一定效果^[27]。陈波等^[28]通过丹参川芎嗪注射液治疗DNP大鼠的相关研究,发现DNP大鼠脊髓组织处于高炎症因子表达状态。证实了丹参川芎嗪注射液通过抑制MAPK信号通路,改善大鼠的机械痛、热痛,下调大鼠背根神经节中IL-1 β 、MAPK蛋白及其mRNA表达,发挥减轻神经组织炎症、治疗DNP的效果^[29]。丁亚琴等^[30]通过观察不同剂量知葛通脉汤对DNP模型鼠的影响,发现知葛通脉汤组磷酸化(p)-p38 MAPK、p-ERK活性和蛋白表达水平明显低于模型组,高剂量组p-p38 MAPK、p-ERK活性和蛋白表达水平较较低剂量组显著降低。该研究表明,知葛通脉汤可降低p-p38 MAPK、p-ERK活性和蛋白表达水平,抑制背根神经节MAPK通路,对DNP治疗起到重要作用。朱雨菲等^[31]通过研究糖络宁对高糖环境下大鼠背根神经节神经元(DRGn)细胞凋亡及MAPK信号通路的影响,发现糖络宁组细胞凋亡水平及p-JNK1、p-c-Jun、p38 MAPK蛋白表达明显低于高糖组,并且糖络宁对细胞凋亡及MAPK信号通路的作用与高糖刺激下相反,这表明,糖络宁可通过抑制MAPK信号通路来降低DRGn细胞凋亡水平,从而延缓DNP进展。

3 Toll样受体4(TLR4)信号通路

经典的TLR4通路主要是参与脂多糖(LPS)的识别和转导^[32-33],参与机体慢性炎症反应具体包括LPS在机体内通过活化TLR4,降解I κ B,而后进入核内促进炎症细胞因子包括TNF- α 、IL-6等的转录,进一步形成局部炎症扩大的级联效应^[34],并对外周神经系统造成损害。然而,TLR4通路的抑制可减少炎症因子,有助于减轻DNP大鼠的糖尿病神经性疼痛^[35-36]。由于TLR4通路与NF- κ B信号通路在机体慢性炎症、周围神经神经炎症的作用机制方面有着密不可分的关系。因此,TLR4通路与NF- κ B信

号通路对于糖尿病周围神经病变的影响治疗,同样有着巨大的相似性,甚至是影响TLR4与NF- κ B信号通路的中医药可相互影响、相互搭配组成专方、特效方,对DNP起到意想不到的治疗效果。

ZHAO等^[37]在评估槲皮素对DNP大鼠抗炎作用的实验中,发现槲皮素可通过下调TLR4信号通路表达,抑制TNF- α 表达,改善DNP大鼠的机械痛戒断阈值、改善坐骨神经病损并恢复坐骨神经传导速度。发挥了抗炎、神经保护和治疗DNP的作用。周夏慧等^[38]研究发现,当归多糖可通过阻断TLR4信号通路的转导,显著抑制TLR4 mRNA表达,降低DNP大鼠血清中IL-6、TNF- α 及C反应蛋白(CRP)水平,改善DNP大鼠周围神经损伤状态,减轻神经氧化应激损伤,治疗DNP。何流等^[39]通过研究红芪多糖对DNP小鼠相关信号通路的实验,发现红芪多糖可通过抑制TLR4炎症信号通路,抑制DNP小鼠血清中TLR4蛋白和mRNA表达,改善神经髓鞘细胞炎症,修复DNP小鼠外周神经,起到减轻神经组织的炎症反应,缓解神经损伤,治疗DNP的作用。暴鹏等^[40]研究发现,补阳还五汤可通过抑制TLR4信号通路的活化,缩短DNP小鼠足底热敏反应时间,下调血清中IL-6、IL-1 β 和TNF- α 及背根神经节中TLR4表达,达到缓解DNP小鼠周围神经病变、治疗DNP的效果。王芬等^[41]通过观察葛根芩连汤对DNP小鼠炎症因子指标的影响,发现葛根芩连汤可通过抑制TLR4炎症通路,抑制给药组TNF- α 、IL-6及TLR4蛋白表达,达到缓解小鼠周围神经病理性炎症疼痛、治疗DNP的效果。

4 核转录因子E₂相关因子2(Nrf2)信号通路

Nrf2属于cap'n'collar调节蛋白家族,是一种对氧化还原状态异常敏感的转录因子,是调节细胞氧化应激的重要转录因子之一。Nrf2能够改善机体氧化应激状态,提高机体细胞活性,保持氧化还原稳态。机体持续的高糖状态导致ROS增多,使机体发生氧化应激并暂时激活Nrf2信号通路;高血糖应激还可诱导细胞外相关激酶ERK激活并抑制Nrf2的持续活化,使其活性降低,导致机体抗氧化防御功能受损。此外,Nrf2活性下降还会降低脱氧酶的含量,如血红素加氧酶-1(HO-1)和醌氧化还原酶-1(NQO-1),引起氧化应激,进而引起周围神经病损累积、影响神经组织的血氧状态,并可提高机体对疼痛的敏感性,伴随周围神经疼痛的发生发展^[42]。因此,Nrf2信号通路可通过减轻周围神经源性疼痛、抑制氧化应激反应、抑制神经细胞凋亡等方

式缓解DNP,故而Nrf2信号通路是未来研发治疗DNP相关药物的重要靶点。

BACHEWAL等^[43]通过桑色素对链脲佐菌素(STZ)诱导的DNP大鼠药理作用的研究,发现桑色素可通过Nrf2信号通路提高DNP大鼠坐骨神经中Nrf2及下游HO-1、NQO-1蛋白表达,显著逆转DNP大鼠神经传导障碍,改善病变神经传导速度和神经血流^[44],清除ROS,提高热、机械痛觉阈值,发挥保护病变神经、缓解DNP的作用。CHEN等^[45]研究发现,鱼藤素不仅可降低DNP大鼠血糖水平降低,还可通过Nrf2信号通路,增强糖尿病神经病变大鼠背根神经节中Nrf2和HO-1蛋白及炎症因子IL-6和TNF- α 表达,抑制过敏的机械和热痛觉及冷异常性疼痛,恢复神经传导速度,缓解糖尿病神经病变大鼠疼痛,改善受损神经组织,达到延缓DNP的效果。研究发现,姜黄素可通过激活Nrf2信号通路,增强糖尿病大鼠坐骨神经内Nrf2及HO-1蛋白表达,抑制ROS和TNF- α 等炎症因子的释放生成,改善DNP大鼠的周围神经炎性疼痛,发挥抗氧化、抗炎作用,延缓DNP的发生发展^[46-47]。向庆伟等^[48]通过温经活血方对DNP大鼠保护机制的研究发现,温经活血方可通过激活Nrf2信号通路,抑制氧化应激反应,改善DNP大鼠坐骨神经中轴突萎缩变性、髓鞘溶解,升高DNP大鼠的机械痛与热痛阈值及血清中超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平,增强坐骨神经中Nrf2、HO-1、NQO-1蛋白表达,达到治疗DNP的效果。

5 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路

PI3K/Akt通路作为一种细胞内信号转导通路,广泛表达于中枢神经系统的疼痛调节通路中,是痛觉过敏的关键靶点^[49]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)作为细胞自噬的主要负调控因子之一。PI3K/Akt通路的激活促进mTOR下游效应蛋白的磷酸化,进而导致自噬活性的损伤^[49]。相反,抑制PI3K/Akt信号通路可显著降低mTOR的磷酸化,增强自噬活性,减轻神经性疼痛^[50-51]。根据大量实验结果及相关研究文献的结论,阻断PI3K/Akt信号通路可通过增加自噬活性来减轻疼痛反应,达到缓解神经源性炎症,治疗DNP。

张玲^[52]通过观察穿山龙对DNP小鼠坐骨神经的影响,发现穿山龙可激活PI3K/Akt信号通路,显著增强小鼠坐骨神经PI3K、p-Akt蛋白表达,提高DNP小鼠机械痛、热痛阈值,缓解DNP小鼠周围神

经痛性病变,缓解DNP。祁乐等^[53]研究发现,乌头汤可通过激活PI3K/Akt信号通路,上调PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt蛋白表达,显著提高DNP大鼠热痛阈值,改善大鼠糖尿病不同程度周围神经病变损伤、保护外周神经,治疗DNP。阿布都沙拉木·阿布都热衣木等^[54]研究发现,复方芪鹰颗粒可通过抑制PI3K/Akt通路蛋白的磷酸化,显著提高DNP大鼠机械性缩足反应阈值和热缩足潜伏期、抑制的p-PI3K/PI3K和p-Akt1/Akt1蛋白表达水平、缓解背角萎缩和神经元病变坏死,减少神经元细胞凋亡,发挥治疗DNP的作用。

6 总结

综上所述,中药单体、中药复方均可通过调控多种信号通路达到抑制炎症因子的释放和活性,调整炎症介导因素,抑制细胞凋亡,增强细胞自噬,减轻神经源性疼痛,保护损伤的周围神经,治疗DNP的作用。经大量研究发现,中医药治疗DNP所涉及的多种信号通路并非独立发挥作用,如mTOR为PI3K/Akt及AMPK信号通路下游因子,Akt因子可影响MAPK、NF- κ B信号通路;与此同时,TLR4信号通路作为NF- κ B上游信号通路,激活转化生长因子- β 活化激酶1(TAK1)磷酸化围观相关蛋白(MAP)酶与I κ B激酶(IKK)复合物,活化的IKK复合物再磷酸化I κ B激酶,I κ B激酶被降解,解除抑制,启动NF- κ B的表达,使效应细胞分泌IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子,上述这些信号通路之间互相作用,这仍需要未来的一些相关研究来完善、理清其错综复杂的关系网。中药单体及中药复方调控信号通路对DNP的作用机制及研究靶点总结见表1和表2。

DNP具有病程长,难治愈的特点。现阶段,治疗DNP主要是从控制血糖、营养神经及改善微循环等角度治疗,但因药物疗效微弱且不良反应大而存在局限性^[55]。然而,中药在防治糖尿病周围神经病变、DNP方面具有疗效明显、多靶点、多途径、不良反应小的特点。因此,深入研究信号通路在DNP中的作用机制,研发出更有效防治DNP的药物是日后的研究重点。而目前国内外有关中医药调节DNP相关信号通路的研究仍存在问题:①目前中医药的现代医学研究把从单药或是天然药物提纯单体当成主流中医药研究手段,丢失传统中医辨证施治,组药配方特色,多味中药联合运用的机制研究也许是未来研究方向。②中医药多途径,多靶点,整体性的特点决定了其治疗疾病信号导通路可能

表1 中药单体对DNP相关信号通路的调控作用

Table 1 Regulatory effect of traditional Chinese medicines (TCM) monomer on DNP-related signaling pathway

中药	调控通路	作用机制	参考文献
人参皂苷	抑制NF-κB信号通路	抑制细胞凋亡及NF-κB信号通路,降低ROS水平,减轻氧化应激反应。	[17]
葛根素	抑制NF-κB信号通路	抑制TNF-α和IL-6表达,下调iNOS、COX-2、TNF-α和IL-6等炎症介质,抑制NF-κB活化	[18]
红芪多糖	抑制TLR4信号通路;抑制MAPK信号通路	抑制DNP大鼠血清中TLR4蛋白和mRNA表达;抑制坐骨神经中p38 MAPK及IL-6的蛋白表达	[26,39]
丹参川芎嗪注射液	抑制MAPK信号通路	下调大鼠背根神经节中IL-1β、MAPK蛋白及其mRNA表达	[28]
槲皮素	抑制TLR4信号通路	下调DNP大鼠坐骨神经TLR4的表达,抑制TNF-α表达,恢复坐骨神经传导速度及减轻坐骨神经呈空泡样改变,染色褪色,尼氏小体减少等形态学变化	[37]
当归多糖	抑制TLR4信号通路	下降DNP大鼠血清中IL-6、MBP、TNF-α及CRP含量,抑制TLR4 mRNA表达	[38]
桑色素	激活Nrf2信号通路	增加大鼠坐骨神经中Nrf2表达,增加下游HO-1、NQO-1蛋白表达,清除ROS	[43-44]
鱼藤素	激活Nrf2信号通路	上调大鼠坐骨神经中Na ⁺ -K ⁺ -ATP酶水平,增强背根神经节中Nrf2和HO-1蛋白及炎症因子IL-6和TNF-α表达	[45]
姜黄素	激活Nrf2信号通路	增强大鼠坐骨神经内Nrf2及HO-1蛋白表达,抑制ROS和TNF-α等炎症因子的释放生成	[46-47]
穿山龙	激活PI3K/Akt信号通路	增强小鼠坐骨神经PI3K、p-Akt蛋白表达,提高DNP小鼠机械痛、热痛阈值	[52]

表2 中药复方对DNP相关信号通路的调控作用

Table 2 Regulatory effect of Chinese herbal compound on DNP-related signaling pathway

中药复方	调控通路	作用机制	参考文献
当归四逆汤	抑制NF-κB信号通路	抑制IL-6、IL-1β、TNF-α、NF-κB蛋白及其mRNA的表达,下调NF-κB信号通路	[19-20]
黄芪桂枝五物汤	抑制NF-κB信号通路	降低大鼠血清中IL-1β、TNF-α含量,抑制NF-κB蛋白表达、抑制NF-κB激活及其引发TNF-α触发的氧化应激和过度炎症反应	[21]
芪归通络颗粒	抑制NF-κB信号通路	抑制NF-κB信号通路,降低血清中的IL-6、TNF-α水平,下调DNP大鼠坐骨神经中NF-κB和IκB蛋白含量及其mRNA表达量	[22]
知葛通脉汤	抑制MAPK通路	降低p-p38 MAPK、p-ERK活性和蛋白表达水平	[30]
糖络宁	抑制MAPK信号通路	降低DRGn细胞凋亡水平,抑制p-JNK1、p-c-Jun、p38 Mapk蛋白表达	[31]
补阳还五汤	抑制TLR4信号通路	下调血清中IL-6、IL-1β和TNF-α及背根神经节中TLR4表达	[40]
葛根苓连汤	抑制TLR4信号通路	抑制TNF-α、IL-6及TLR4蛋白表达	[41]
温经活血方	激活Nrf2信号通路	提高坐骨神经中Nrf2、HO-1、NQO-1蛋白相对表达量,升高DNP大鼠的机械痛与热痛阈值及血清中SOD和GSH-Px水平	[48]
乌头汤	激活PI3K/Akt信号通路	上调PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt蛋白表达,提高DNP大鼠热痛阈值	[53]
复方芪鹰颗粒	激活PI3K/Akt信号通路	抑制的p-PI3K/PI3K和p-Akt1/Akt1蛋白表达水平,缓解背角萎缩和神经元病变坏死,降低背角脊髓神经元凋亡指数	[54]

不仅仅参与某一表型,其复杂性与交叉性也许是未来研究的重点与难点,同时中医药对其他类型神经痛的级联反应与关系也许是未来研究方向。③目前的研究主要以实验性研究为主,缺乏大样本的临床研究及循证数据,且中医药对DNP及其他类型神经痛作用机制复杂,未来应在循证医学指导下开展一系列临床研究,积极利用分子生物学和网络药理学等新兴技术及肠道微生态理论,加强中医药作用成分及作用机制研究,为中医药全面治疗DNP提供依据。

[参考文献]

- [1] FELDMAN E L, CALLAGHAN B C, POP-BUSUI R, et al. Diabetic neuropathy [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1):41.
- [2] LIAMPAS A, REKATSINA M, VADALOUCA A, et al. Pharmacological management of painful peripheral neuropathies: A systematic review [J]. Pain Ther, 2021, 10(1):55-68.
- [3] ZHANG Y H, HU H Y, XIONG Y C, et al. Exercise for neuropathic pain: A systematic review and expert consensus [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8:

- 756940.
- [4] HAAS A V, MCDONNELL M E. Pathogenesis of cardiovascular disease in diabetes [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47(1):51-63.
- [5] 张美珍,郝晓晖,李晓文,等. 益气活血通络法治疗糖尿病周围神经病变Meta分析[J]. *世界中医药*, 2021, 16(5):708-716, 720.
- [6] SELVARAJAH D, KAR D, KHUNTI K, et al. Diabetic peripheral neuropathy: Advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(12):938-948.
- [7] ZAKIN E, ABRAMS R, SIMPSON D M. Diabetic neuropathy [J]. *Semin Neurol*, 2019, 39(5):560-569.
- [8] LI X, WANG H, ZHOU X, et al. Acupuncture combine with Tuina for diabetic peripheral neuropathy: A protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(48):e28042.
- [9] SANDIREDDY R, YERRA V G, ARETI A, et al. Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy: Futuristic strategies based on these targets [J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014:674987.
- [10] STINO A M, RUMORA A E, KIM B, et al. Evolving concepts on the role of dyslipidemia, bioenergetics, and inflammation in the pathogenesis and treatment of diabetic peripheral neuropathy [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2020, 25(2):76-84.
- [11] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 糖尿病前期病证结合诊疗指南(2021-03-02) [J]. *世界中医药*, 2021, 16(4):533-538.
- [12] WILLIAMS L M, GILMORE T D. Looking down on NF- κ B [J]. *Mol Cell Biol*, 2020, 40(15):e00104-e00120
- [13] VINCENZI A, GOETTERT M I, VOLKEN DE SOUZA C F. An evaluation of the effects of probiotics on tumoral necrosis factor (TNF- α) signaling and gene expression [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2021, 57:27-38.
- [14] QIU C, YUAN Z, HE Z, et al. Lipopolysaccharide preparation derived from porphyromonas gingivalis induces a weaker immuno-inflammatory response in BV-2 microglial cells than escherichia coli by differentially activating TLR2/4-mediated NF- κ B/STAT3 signaling pathways [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, doi: 10.3389/fcimb.2021.606986.
- [15] Du L, WANG L, WANG B, et al. A novel compound AB38b attenuates oxidative stress and ECM protein accumulation in kidneys of diabetic mice through modulation of Keap1/Nrf2 signaling [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020(3):358-372.
- [16] IMPELLIZZERI D, PERITORE A F, CORDARO M, et al. The neuroprotective effects of micronized PEA (PEA-m) formulation on diabetic peripheral neuropathy in mice [J]. *FASEB J*, 2019, 33(10):11364-11380.
- [17] 赵正林,张春晶,李淑艳,等. 人参皂苷Rg₁对糖尿病大鼠周围神经氧化应激以及凋亡的影响[C]//中国生物化学与分子生物学会. 中国生物化学与分子生物学会2019年全国学术会议论文集. 太原:出版者不详, 2019:99.
- [18] LIM H S, KIM Y J, KIM B Y, et al. The anti-neuroinflammatory activity of tectorigenin pretreatment via downregulated NF- κ B and ERK/JNK pathways in BV-2 microglial and microglia inactivation in mice with lipopolysaccharide [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:462.
- [19] 程思宇,周晓晶,李欣,等. 基于NF- κ B信号通路探究当归四逆汤对糖尿病大鼠周围神经病变保护作用机制 [J]. *长春中医药大学学报*, 2019, 35(1):128-131.
- [20] LIU M, QIANG Q H, LING Q, et al. Effects of Danggui Sini decoction on neuropathic pain: Experimental studies and clinical pharmacological significance of inhibiting glial activation and proinflammatory cytokines in the spinal cord [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2017, 55(5):453-464.
- [21] 方颖,王亚东,周雯,等. 黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病变大鼠模型 AGES/RAGE/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(13):52-58.
- [22] 赵静. 芪归通络颗粒对糖尿病周围神经病变患者临床干预及对大鼠NF- κ B、I κ B α mRNA表达的影响 [D]. 合肥:安徽中医药大学, 2018.
- [23] WANG Z, LI S, CAO Y, et al. Oxidative stress and carbonyl lesions in ulcerative colitis and associated colorectal cancer [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, doi:10.1155/2016/9875298.
- [24] OBEID S, WANKELL M, CHARREZ B, et al. Adiponectin confers protection from acute colitis and restricts a B cell immune response [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(16):6569-6582.
- [25] ZHOU J, DU X, LONG M, et al. Neuroprotective effect of berberine is mediated by MAPK signaling

- pathway in experimental diabetic neuropathy in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 774: 87-94.
- [26] 李圆, 金智生, 何流, 等. 红芪多糖对糖尿病周围神经病变 ob/ob 小鼠丝裂原活化蛋白激酶信号通路的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(21): 2929-2932.
- [27] YANG L, XU F, ZHANG M, et al. Role of LncRNA MALAT-1 in hypoxia-induced PC12 cell injury via regulating p38MAPK signaling pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 670: 41-47.
- [28] 陈波, 刘文雄. 丹参川芎嗪对糖尿病大鼠神经病理性疼痛的改善效果观察[J]. *山东医药*, 2020, 60(4): 39-42.
- [29] SHINJYO N, PARKINSON J, BELL J, et al. Berberine for prevention of dementia associated with diabetes and its comorbidities: A systematic review [J]. *JIM*, 2020, 18(2): 125-151.
- [30] 丁亚琴, 李琦, 吴坚, 等. 知葛通脉汤对糖尿病周围神经病变大鼠背根神经节 MAPK/ERK 通路的影响[J]. *四川中医*, 2019, 37(10): 33-36.
- [31] 朱雨菲, 郭宇鑫, 王利莹, 等. 高糖环境下糖络宁对大鼠背根神经节神经元细胞凋亡水平及 MAPKs 信号通路的影响[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(4): 9-13.
- [32] CAO C, YIN C, SHOU S, et al. Ulinastatin protects against LPS-induced acute lung injury by attenuating TLR4/NF- κ B pathway activation and reducing inflammatory mediators [J]. *Shock*, 2018, 50(5): 595-605.
- [33] XU J, LU C, LIU Z, et al. Schizandrin B protects LPS-induced sepsis via TLR4/NF- κ B/MyD88 signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(4): 1155-1163.
- [34] 李春林, 张翥, 曾荣荣, 等. 黄连水提物对 LPS 诱导的猪肠道上皮细胞 IL-1 β 、IL-6、TNF- α mRNA 表达及 NF- κ B/MAPK 信号通路的调控作用[J]. *中国兽医学报*, 2020, 40(2): 361-368.
- [35] SUN Q, ZHANG B Y, ZHANG P A, et al. Downregulation of glucose-6-phosphate dehydrogenase contributes to diabetic neuropathic pain through upregulation of toll-like receptor 4 in rats [J]. *Mol Pain*, 2019, doi: 10.1177/1744806919838659.
- [36] LIU P, YUAN H B, ZHAO S, et al. Activation of GABA (B) receptor suppresses diabetic neuropathic pain through Toll-like receptor 4 signaling pathway in the spinal dorsal horn [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 6016272.
- [37] ZHAO B, ZHANG Q, LIANG X, et al. Quercetin reduces inflammation in a rat model of diabetic peripheral neuropathy by regulating the TLR4/MyD88/NF- κ B signalling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 912: 174607.
- [38] 周夏慧, 王庆来, 朱雪梅, 等. 当归多糖对 DPN 大鼠 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路抑制影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2018, 23(12): 1340-1347.
- [39] 何流, 金智生, 张磊, 等. 红芪多糖对糖尿病周围神经病变 ob/ob 小鼠高迁移率族蛋白 1-Toll 样受体 4 信号通路的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(7): 657-660.
- [40] 暴鹏, 李雪, 孙丽莎, 等. 补阳还五汤抑制 TLR4 信号通路减轻 db/db 糖尿病小鼠周围神经病变炎症反应 [J]. *山西医科大学学报*, 2020, 51(2): 153-157.
- [41] 王芬, 张丽萍, 王锐, 等. 葛根芩连汤对 KKAY 糖尿病小鼠 TLR4/IKK β /NF- κ B 信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(6): 1-6.
- [42] PÖLÖNEN P, JAWAHAR DEEN A, LEINONEN H M, et al. Nrf2 and SQSTM1/p62 jointly contribute to mesenchymal transition and invasion in glioblastoma [J]. *Oncogene*, 2019, 38(50): 7473-7490.
- [43] BACHEWAL P, GUNDU C, YERRA V G, et al. Morin exerts neuroprotection via attenuation of ROS induced oxidative damage and neuroinflammation in experimental diabetic neuropathy [J]. *Biofactors*, 2018, 44(2): 109-122.
- [44] YERRA V G, ARETI A, KUMAR A. Adenosine monophosphate-activated protein kinase abates hyperglycaemia-induced neuronal injury in experimental models of diabetic neuropathy: Effects on mitochondrial biogenesis, autophagy and neuroinflammation [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3): 2301-2312.
- [45] CHEN J, LIU W, YI H, et al. The natural rotenoid deguelin ameliorates diabetic neuropathy by decreasing oxidative stress and plasma glucose levels in rats via the Nrf2 signalling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(3): 1164-1176.
- [46] CAILLAUD M, CHANTEMARGUE B, RICHARD L, et al. Local low dose curcumin treatment improves functional recovery and remyelination in a rat model of sciatic nerve crush through inhibition of oxidative stress [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 139: 98-116.
- [47] 杨敏, 翟光喜. 姜黄素对糖尿病及其并发症的作用及机制研究进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2019, 38(2): 65-70.

- [48] 向庆伟,刘进进,彭朗,等.温经活血方对糖尿病周围神经病变大鼠 Nrf2/HO-1/NQO1 信号通路的影响[J].中医药导报,2022,28(1):31-35.
- [49] LUTZ B M, NIA S, XIONG M, et al. mTOR, a new potential target for chronic pain and opioid-induced tolerance and hyperalgesia [J]. Mol Pain, 2015, 11:32.
- [50] GUO J R, WANG H, JIN X J, et al. Effect and mechanism of inhibition of PI3K/Akt/mTOR signal pathway on chronic neuropathic pain and spinal microglia in a rat model of chronic constriction injury [J]. Oncotarget, 2017, 8(32):52923-52934.
- [51] CHEN H, HU Y, XIE K, et al. Effect of autophagy on allodynia, hyperalgesia and astrocyte activation in a rat model of neuropathic pain[J]. Int J Mol Med, 2018, 42(4):2009-2019.
- [52] 张玲.穿山龙薯蓣皂苷对 PDPN 小鼠坐骨神经 PI3K/AKT/mTOR 信号通路影响的研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2020.
- [53] 祁乐,马运涛,吴深涛.乌头汤对糖尿病周围神经病变大鼠背根神经节 PI3K/AKT 信号通路影响研究[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(9):23-27.
- [54] 阿布都沙拉木·阿布都热衣木,刘涛,任海迪,等.基于 PI3K/Akt 信号通路探讨复方芪藤颗粒对糖尿病神经病理性疼痛大鼠的影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(23):2518-2522.
- [55] 董妍妍.中医药治疗糖尿病周围神经病变的研究进展[J].江西中医药大学学报,2020,32(3):118-120.

[责任编辑 王鑫]

·书讯·

晚期非小细胞肺癌患者实施人文关怀护理的探讨 ——评《现代肿瘤疾病诊疗与护理》

人性化护理是护理学的重要部分,是以患者为中心,注重患者疾病的同时关注患者的心理需求,完善“以人为本”。提高整体护理质量,在整体护理工作中做好人性化护理。护理工作应以“关心”为核心,以“人性化”的服务理念贯穿于整个护理工作中,用爱心和责任心去关心每一个患者,是护理工作的核心理念和核心使命,用人性化的护理不断提高护理服务质量,有效的护理可以提高患者的应激反应和恢复身体功能。

《现代肿瘤疾病诊疗与护理》由王秀娟主编,吉林科学技术出版社2017年出版。本书重点向介绍了肿瘤疾病的一般常规护理、常见症状护理、常见疾病护理,常用检查和治疗护理。涵盖了肿瘤专科新技术、新治疗的护理,操作技术,肿瘤放疗治疗护理,肿瘤介入治疗护理等。肿瘤护理是一门涉及多学科的综合专科护理。随着现代医学的飞速发展,肿瘤护理实践的范围及工作内容也随之扩展与延伸。肿瘤专科护士不仅在外科手术、化疗、放疗及生物治疗中发挥作用,还要注重肿瘤患者的心理护理、康复护理、临终关怀及社会支持等。同时,由于肿瘤患者涉及各个年龄段,肿瘤专科护士还应掌握不同年龄患者的特点,因人施护。从事肿瘤专科的护士需经过系统的专业培训,熟练掌握本科相关知识及操作技能并应用于临床。该书分七篇三十二章,简述了恶性肿瘤常出现的各种合并症,牵涉脏腑器官较多,症状复杂,涵盖了肿瘤外科综合治疗的理论和外科治疗技术。探讨人文关怀对晚期非小细胞肺癌护理质量及患者心理影响,非小细胞肺癌术后放疗中应用临床肿瘤护理程序及肿瘤专科护理的特点,改善癌性疲乏状况、提高患者生活质量、降低并发症。临床肿瘤护理部分,介绍了临床肿瘤专科护理的特点,临床肿瘤护理的基本内容和护理措施,对主要护理重点、难点问题的理论与方法进行介绍。针对肿瘤临床治疗方法、原则,在现有理论基础上新加入了新的研究成果。各论详细介绍了常见肿瘤引起的疼痛护理,康复护理及在肿瘤患者常见症状和并发症的治疗及护理措施。护士面对癌症患者要了解其心理状况,给患者创造良好的治疗环境,与患者经常性的沟通交流,进行患者心理健康教育,使患者树立战胜疾病的自信心,减轻不良反应,提高其生活质量。非小细胞肺癌可以通过外科、放疗、化疗法来实现,目前以铂类为基础的两药联合化疗作为治疗晚期非小细胞肺癌的标准。放疗是非小细胞肺癌的重要治疗方法,尤其是不能接受化疗的患者,效果良好。肺癌患者化疗期间往往会有恐惧的情绪,这个时候就要和肺癌患者进行情绪交流,保证治疗的依从性。很多的肺癌患者伴随癌痛,除了服用镇痛药外,还可以通过情绪的舒缓或者转移注意力的方式来进行护理。在日常护理的基础上,肺癌晚期患者的临床心理干预护理,以沟通、疏通、解释、鼓励等,给予患者一个发泄情绪的环境,让患者了解自己的身体状况,以便尽快康复。如果对晚期非小细胞肺癌患者进行人性化的护理,可以减轻患者的紧张情绪。如何将人文关怀运用于晚期非小细胞肺癌患者呢?重视培养护理人员的人文关怀的意识和工作能力,进行人文关怀的专业训练,提高护士热爱护理事业的道德情操,进而提升护理工作质量和患者的满意度。与患者进行良好的交流,用心、用情感为患者服务,同时把爱心、温暖给予患者,使患者感受到人文关爱,身心愉悦,促进身体康复。加强对患者及家属的关怀和教育,保证患者在舒适的生活环境中生活,同时要注意观察患者的情绪波动,做好记录,让患者及家属和医护人员进行积极沟通,给患者更多的鼓励,缓解心理压力,从而进一步改善晚期肺癌患者的生存质量。

《现代肿瘤疾病诊疗与护理》内容具体实用、条理清晰规范,具有可操作性和指导性,是一本很好的肿瘤专科临床护理工作指南,可供医院肿瘤科及相关科室护士及护理人员参考阅读。

(作者薛庆丽,邯郸市人民医院,河北邯郸 056001)