p38 MAPK通路在糖尿病周围神经病变中的作用及中药干预的研究进展

杨鹏[1]，张程斐[2]，张亚奇[3]，彭川[4]，张秋娥[2]，吴丽丽[2]，秦灵灵[2]，刘铜华[2*]，穆晓红[3*]

（1. 陕西中医药大学 第一临床医学院，陕西 咸阳 712046；
2. 北京中医药大学 教育部中医养生学重点实验室，北京 100029；
3. 北京中医药大学 东直门医院，北京 100700；4. 成都中医药大学，成都 610075）

［摘要］ 糖尿病周围神经病变（DPN）是指糖尿病患者在排除其他原因后发生的周围神经功能障碍的症状和/或体征，DPN是糖尿病最常见的并发症之一，后期可导致残疾、足部溃疡、截肢等。其发病机制与高糖诱导的神经组织的炎症损伤、氧化应激、线粒体障碍，细胞凋亡关系密切。p38丝裂原活化蛋白激酶（p38 MAPK）信号通路是介导DPN神经组织炎症因子、氧化因子、凋亡因子表达等关键机制，高糖等因子激活p38 MAPK的磷酸化驱动诱发的炎症反应、氧化应激损伤和细胞凋亡，引起细胞脂质过氧化、蛋白质修饰、核酸受损，导致轴突变性和脱髓鞘改变。目前西医药治疗DPN存在明显不良反应、成瘾倾向等不足。近年来中医药在DPN的防治中的研究逐渐增多，中药干预p38 MAPK通路转导改善DPN的探索也取得了一定进展。该文搜集国内外近10年来关于p38 MAPK通路与胰岛素抵抗和周围神经病变的关系、其在DPN病理进程中参与炎症调节、氧化应激、多元醇途径调控、雪旺细胞凋亡等分子生物学机制进行归纳梳理总结；也对中药单体、中成药及中药复方基于p38 MAPK通路抑制DPN周围神经炎症反应、氧化损伤、细胞凋亡反应等途径，抗神经轴突变性和脱髓鞘改变，改善感觉神经和运动神经异常，减轻外周疼痛敏化，促进神经传导机制的相关文献进行整理，以期为临床防治DPN新药的开发提供参考和方向。

［关键词］ 糖尿病周围神经病变；炎症；氧化应激；细胞凋亡；p38丝裂原活化蛋白激酶（p38 MAPK）；中药；机制；研究进展

［中图分类号］ R2-0；R22；R242；R2-031；R285.5 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1005-9903（2023）09-0099-10

［doi］ 10.13422/j.cnki.syfjx.20230725 ［增强出版附件］ 内容详见 http://www.syfjxzz.com 或 http://cnki.net

［网络出版地址］ https://kns.cnki.net/kcms/detail//11.3495.R.20230131.1459.008.html

［网络出版日期］ 2023-01-31 17:36:16

Role of p38 MAPK Pathway in Diabetic Peripheral Neuropathy and Chinese Medicine Intervention: A Review

YANG Peng[1], ZHANG Chengfei[2], ZHANG Yaqi[3], PENG Chuan[4], ZHANG Qiue[2], WU Lili[2], QIN Lingling[2], LIU Tonghua[2*], MU Xiaohong[3*]

(1. *The First Clinical School of Medicine*, *Shaanxi University of Chinese Medicine*, *Xianyang* 712046, *China*; 2. *Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine* (*TCM*) *and Health Sciences*, *Ministry of Education*, *Beijing University of Chinese Medicine*, *Beijing* 100029, *China*;
3. *Dongzhimen Hospital*, *Beijing University of Chinese Medicine*, *Beijing* 100700, *China*;
4. *Chengdu University of TCM*, *Chengdu* 610075, *China*)

［收稿日期］ 2022-10-23

［基金项目］ 科技部中医药防治糖尿病国际联合研究中心（国家级国际联合研究中心）项目（2015B01022）；北京市中医药防治糖尿病国际科技合作基地项目；教育部中医药防治糖尿病及其并发症创新引智基地项目（B20055）；国家自然科学基金项目（81874467）

［第一作者］ 杨鹏，在读硕士，从事中医药防治老年病、内分泌及代谢性疾病的临床及基础实验研究，E-mail：2455813106@qq.com

［通信作者］ * 刘铜华，博士，教授，主任医师，博士生导师，从事中医药防治内分泌及代谢性疾病研究，E-mail：thliu@vip.163.com；
* 穆晓红，博士，主任医师，从事糖尿病并发症基础与临床研究，E-mail：muxiaohong2006@126.com

［**Abstract**］ Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is a symptom and/or sign of peripheral nerve dysfunction that occurs in patients with diabetes mellitus when other causes are excluded. DPN, one of the most common complications of diabetes mellitus, can lead to disability, foot ulcers, and amputation at a later stage. Its pathogenesis is closely related to high glucose-induced inflammatory damage, oxidative stress, mitochondrial disorders, and apoptosis in neural tissues. The p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) signaling pathway is a key mechanism mediating the expression of inflammatory factors, oxidative factors, and apoptotic factors of neural tissues in DPN. The inflammatory response, oxidative stress damage, and apoptosis, induced by the activation of p38 MAPK phosphorylation by factors such as high glucose, can cause cell lipid peroxidation, protein modification, and nucleic acid damage, which results in axonal degeneration and demyelination changes. The current treatment of DPN with western medicine has obvious shortcomings such as adverse effects and addictive tendencies. In recent years, the research on traditional Chinese medicine (TCM) in the prevention and treatment of DPN has gradually increased, and the exploration of Chinese medicine intervention in the p38 MAPK pathway transduction to improve DPN has advanced. The present study reviewed the relations of the p38 MAPK pathway with insulin resistance and peripheral neuropathy and summarized the molecular biological mechanisms involved in the pathological process of DPN, such as inflammation regulation, oxidative stress, polyol pathway regulation, and Schwann cell apoptosis in the past 10 years. In addition, the literature on Chinese medicine monomers, Chinese patent medicines, and Chinese medicine compounds in inhibiting inflammatory reactions, oxidative injury, and apoptosis of DPN peripheral nerves based on the p38 MAPK pathway, resisting axonal degeneration and demyelination changes, improving sensory and motor abnormalities, relieving peripheral pain sensitization, and facilitating nerve conduction mechanism to provide references for the development of new drugs for clinical prevention and treatment of DPN.

［**Keywords**］ diabetic peripheral neuropathy; inflammation; oxidative stress; apoptosis; p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK); Chinese medicine; mechanism; research progress

糖尿病周围神经病变(DPN)是指在排除糖尿病之外的原因引发的周围神经功能障碍的症状和/或体征[1]。临床主要表现为对称性肢体疼通、麻木、感觉异常[2-3]。DPN是糖尿病最常见的并发症之一[4]。糖尿病成人中约一半人群会出现神经疾病，其中约占75%的糖尿病神经疾病是DPN[5]。后期可导致残疾、足部溃疡、截肢等[6]。其发病机制与高糖驱动诱发的炎症反应、氧化应激损伤和线粒体功能障碍，引起细胞脂质过氧化、蛋白质修饰、核酸受损，导致轴突变性和脱髓鞘改变相关[7]。西医目前的治疗主要是强化血糖管理、营养神经、疼痛管理，临床指南推荐采用抗抑郁药、抗惊厥药或局部镇痛药对DPN神经疼痛进行管理[8-9]。短期内对疼痛的控制也呈现良好效果，但是也存在明显的不良反应、成瘾倾向等不足[10]。随着中医药现代化的不断进展，中药干预DPN的优势逐渐显现，中药治疗具有未病先防、标本兼顾、整体论治的优势。中药通过抑制p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路激活，抑制周围神经细胞氧化应激、炎症损伤、线粒体障碍、细胞凋亡，干预DPN进程的研究逐渐增多，本文对中药调控p38 MAPK信号通路改善DPN的作用机制的研究进展进行整理，以期为中药治疗DPN新药的思路和开发提供参考和方向。

1 p38 MAPK的结构组成和信号转导

MAPK信号通路结构由细胞外信号相关激酶(ERK1/2)、Jun氨基末端激酶(JNK1/2/3)、p38 MAPK和细胞外信号调节激酶5(ERK5)共同组成[11]。MAPK级联信号通道在调节细胞增殖、分化、凋亡和应激反应等过程中发挥关键作用[12]。p38*s*不同亚型包括(p38α、p38β、p38γ和p38δ)，p38 MAPK在调控炎症、细胞周期调节、细胞死亡、发育、分化、衰老和肿瘤等机制中具有重要作用[13-14]。p38 MAPK不同的亚型在各组织种具有不同的表达模式，p38α在大多数细胞类型中普遍表达，其他亚型表达呈现组织特异性；如大脑中的p38β，骨骼肌p38γ和内分泌腺p38δ[15]。MAP激酶激酶(MAPKK)包括丝裂原活化蛋白激酶激酶(MKK)3、MKK6、MKK4等介导对活化环苏氨酸-甘氨酸-酪氨酸(TGY)基序的双重磷酸化，在特定酪氨酸和苏氨酸位点上对MAPK磷酸化是经典的激活p38

MAPK机制，非经典p38 MAPK激活机制包括转化生长因子-β-活化蛋白激酶1（TAK1）-结合蛋白1（TAB1）与p38α相互作用，引发p38α磷酸化激活[16-17]。

2 p38 MAPK与糖尿病周围神经病变之间的联系

炎症反应、氧化应激反应、细胞凋亡等是DPN重要的发病机制，与神经脱髓鞘改变、雪旺细胞损伤、痛觉敏化、传导异常等密切相关[18-19]。越来越多的研究表明高糖激活的p38 MAPK信号通路介导的炎症因子、氧化应激因子、细胞凋亡因子等的上调诱导的周围神经元细胞损伤驱动DPN的进程。

2.1 p38 MAPK与周围神经病变的关系　越来越多的研究显示p38 MAPK信号通路的转导与周围神经疾病关系密切。有研究显示在紫杉醇诱导的小鼠周围神经病变中，引起坐骨神经中晚期糖基化终末产物受体（RAGE）和选择趋化因子受体（CXCR4）表达升高的巨噬细胞生成增多，进而巨噬细胞通过活性氧（ROS）/p38 MAPK/核转录因子-κB（NF-κB）/组蛋白乙酰转移酶（HAT）通路介导高迁移率族蛋白B1（HMGB1）的释放在周围神经病变进程中发挥重要作用[20]。有学者通过体内外实验进一步证实了抑制RAGE/p38 MAPK/NF-κB p65信号通路，进而下调HMGB1的表达，上调神经生长因子（NGF）和神经突蛋白-1（neuritin-1）的表达，从而保护DPN大鼠坐骨神经雪旺细胞[21]。另外有研究表明肿瘤坏死因子-α（TNF-α）的表达与DPN神经痛密切相关，促进TNF可溶性受体（p55）表达可以下调背根神经节（DRG）、脊髓背角中p38 MAPK通路传递，抑制TNF-α的表达，显著改善DPN痛觉敏感[22]。有学者研究Toll样受体4（TLR4）/p38 MAPK信号通路的激活促进了大鼠雪旺细胞的凋亡，而抑制其转导可以下调胱天蛋白酶（Caspase）-3、Caspase-7、白细胞介素（IL）-6、TNF-α、IL-1β因子的水平，上调B细胞淋巴瘤-2（Bcl-2）、B细胞淋巴瘤-XL（Bcl-XL）因子的含量，抑制坐骨神经雪旺细胞凋亡和炎症损伤，修复神经损伤[23]。有研究表明大鼠背根神经节（DRG）和脊髓背角（SDH）中嘌呤能配体门控离子通道7受体（P2X7R）表达和p38 MAPK磷酸化的上调参与周围神经病变进程，P2X7R和p38 MAPK分子在周围神经痛觉敏感中发挥关键作用；另外抑制p38 MAPK通路的转导，可以下调P2X7R、TNF-α、IL-1β因子的表达，抑制周围神经炎症反应，缓解神经疼痛[24]。有学者研究发现右美托咪定（Dex）可通过介导瞬时受体电位通道C6（TRPC6）/p38 MAPK信号通路的转导，抑制TRPC6的表达和p38 MAPK的磷酸化，下调炎症因子水平，显著改善大鼠背根神经节（DRG）热退缩潜伏期（TWL）与机械退缩阈值（MWT），减轻周围神经痛觉敏感异常[25]。另有学者也证实抑制MAPK信号通路的激活，下调p38 MAPK、磷酸化（p）-JNK、p-ERK蛋白的表达，降低炎症因子TNF-α、IL-1β和IL-6含量，抗大鼠坐骨神经和脊髓背角炎症反应，缓解疼痛[26]。由此可知，p38 MAPK是周围神经病变进程中的关键靶点。

2.2 p38 MAPK与胰岛素抵抗之间的关系　众多研究表明，p38 MAPK信号通路与胰岛素抵抗机制关系密切。有研究发现阻断p38 MAPK信号通路的传递可以抑制肝脏氧化应激，改善高脂诱导建立的ApoE基因敲除（$ApoE^{-/-}$）小鼠胰岛素抵抗模型的糖脂代谢[27]。有研究表明过氧化物酶1（PRDX1）具有促进p38 MAPK通路的转导参与肝脏胰岛素抵抗的进程[28]。在具有胰岛素抵抗的大鼠骨骼肌成肌细胞（L6）中研究发现，苹果酸铬通过介导p38 MAPK/磷脂酰肌醇3-激酶（PI3K）/过氧化物酶体增殖物激活受体γ（PPARγ）信号通路的传导，改善胰岛素抵抗[29]。在高脂饮食诱导的肥胖小鼠中研究表明阻断p38 MAPK /过氧化物酶体增殖物激活的受体γ共激活因子-1α（PGC-1α）通路的激活，可以下调肝脏中的p-p38 MAPK、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶（PEPCK）、PGC-1α和葡萄糖-6-磷酸酶（G6Pase）蛋白的表达水平，抑制糖异生、改善胰岛素抵抗[30]。有学者研究表明豌豆衍生肽可以抑制ROS/p38 MAPK信号通路的转导，减轻氧化应激损伤，显著减轻胰岛素抵抗的人源肝癌细胞（IR-HepG2）细胞胰岛素抵抗水平[31]。在原代小鼠肝细胞中，线粒体电子转运链复合体Ⅰ（ETC-CⅠ）可以促进ROS/p38 MAPK信号通路活化，抑制胰岛素信号通路传递，诱导肝脏胰岛素抵抗加剧[32]。棕榈酸酯诱导建立的的HepG2细胞的胰岛素抵抗模型过程中，烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶3（NOX3）/JNK/p38 MAPK通路的激活可能发挥关键作用[33]。由此可知p38 MAPK信号通路是胰岛素抵抗的关键靶点。

2.3 p38 MAPK介导糖尿病周围神经病变的研究

2.3.1 p38 MAPK调控DPN周围神经炎症反应　众多的研究表明炎症损伤是驱动DPN周围神经损伤的重要环节。另外在链脲佐菌素（STZ）诱导建立的DPN小鼠模型中发现，棕榈酰乙醇酰胺（PEA）可以阻断脊髓小胶质细胞激活（IBA-1）/p38 MAPK/NF-κB信号通路的转导，下调氧化应激因子和细胞凋亡因子的表达，改善运动神经和感觉神经异常，

营养神经，缓解DPN[34]。在STZ诱导建立的大鼠DPN模型中，钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂恩格列吡嗪（EMPA）具有干预腺苷酸活化蛋白激酶（AMPK）/p38 MAPK/NF-κB信号通路转导，促进p-AMPK蛋白表达，抑制p-p38 MAPK、p-NF-κB p65蛋白的表达，上调超氧化物歧化酶（SOD）活性，下调丙二醛（MDA）、TNF-α、IL-1β活性，减少DPN坐骨神经氧化应激和炎症损伤，改善神经传导，抗神经组织脱髓鞘改变，保护DPN神经组织[35]。另有学者体内外研究证实阿魏酸可以抑制大鼠脊背神经根Ras同源基因家族成员A（RhoA）/p38 MAPK通路的转导，下调炎症因子瞬时受体电位锚蛋白1型（TRPA1）、瞬时受体电位香草素1（TRPV1）含量，抑制炎症反应，减轻神经损伤，缓解周围神经热痛觉异常；另有学者发现TRPV1因子在DPN背根神经节有髓神经纤维中处于高表达状态[36-37]。综上，调控p38 MAPK通路可以下调炎症因子表达，降低炎症反应，减轻DPN周围神经损伤，因此p38 MAPK是防治DPN周围神经系统炎症损伤的关键靶点。

2.3.2 p38 MAPK调控DPN周围神经氧化应激　研究显示糖尿病周围神经病变中抗氧化酶的下调及还原型谷胱甘肽的降低导致氧化应激损伤，诱导糖尿病周围神经髓鞘病变和神经节空泡神经病变，导致神经缺血、神经传导异常，因此氧化应激是DPN病理进程的重要一环[38]。有研究发现MAPK的激活在DPN神经损伤中发挥关键作用，高糖、氧化应激因子均可通过激活MAPK引起神经细胞凋亡损伤，在高糖培养和氧化因子刺激的DRG神经元中p38 MAPK信号通路均被激活，导致神经细胞活力受到抑制，而p38通路特异性抑制剂干预可以阻断高糖和氧化因子的诱导；在SZT诱导建立的糖尿病大鼠DRG中和糖尿病人腓肠神经中p38 MAPK分子的表达被明显上调[39]。有研究发现在STZ诱导的糖尿病大鼠中，坐骨神经轴突中JNK和p38被激活，高糖环境下各种应激因子从外周传递到神经元胞体，诱发神经元氧化应激，引起坐骨神经退行性病变及痛觉敏感；而神经营养因子-3可以阻断高糖诱导的坐骨神经轴突中JNK和p38的活化[40]。有研究表明高糖诱发的渗透应激、氧化应激、糖基化等激活MAPK磷酸化，引起神经营养障碍，导致神经传导异常；p38 MAPK磷酸化和核迁移在糖尿病大鼠背根神经节（DRG）感觉神经元中被明显活化导致感觉神经电流密度下降，抑制了神经传导，而p38抑制剂则改善大鼠感觉神经传导[41]。综上，干预p38 MAPK通路转导可抑制氧化应激损伤，改善DPN周围神经病理损伤和传导异常，因此p38 MAPK是阻断DPN周围神经氧化损伤进程的重要节点。

2.3.3 p38 MAPK调控DPN周围神经多元醇途径　有研究表明醛糖还原酶、12/15-脂氧合酶和MAPKs是DPN发病机制中的关键因子，并且3种因子之间存在相互作用；在STZ诱导建立的大鼠DPN模型中，p38 MAPK通路在背根神经节（DRG）中被显著激活，而采用p38抑制剂、醛糖还原酶抑制剂和胰岛素对DPN大鼠干预治疗后，抑制了p38 MAPK向下游因子的传导，减少多元醇途径流量，保护神经，改善DRG神经传导[42-43]。另有研究显示醛糖还原酶抑制剂可以上调超氧化物歧化酶，过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的表达，抑制氧化应激和多元醇途径，改善DPN髓鞘神经和雪旺细胞病理损伤[44]。还有研究显示醛糖还原酶抑制剂可以抑制多元醇途径，促进大鼠雪旺细胞中神经生长因子（NGF）的分泌，改善糖尿病神经病变[45]。另外有学者研究证实多元醇途径的激活与糖尿病坐骨神经损伤密切相关[46]。CHENG等[47]进一步研究发现在糖尿病大鼠椎间盘中，多元醇途径可能通过激活p38 MAPK通路的传导，促进椎间盘（IVD）细胞外基质降解。综上所述，调控p38 MAPK的传导，抑制多元醇途径流量，保护DPN周围神经损伤，因此p38 MAPK是改善DPN神经损伤的重要介导因子。

2.3.4 p38 MAPK调控DPN周围神经雪旺细胞凋亡　研究显示DPN周围神经病变的损伤与雪旺细胞凋亡关系密切[48-49]。在糖尿病中葡萄糖衍生的甲基乙二醛（MG）通过激活p38 MAPK通路的转导，下调谷胱甘肽的表达，导致雪旺细胞的凋亡，而p38 MAPK抑制剂则阻断了甲基乙二醛（MG）诱导的雪旺细胞凋亡[50-51]。另外众多的研究表明雪旺细胞损伤是DPN周围神经损伤进程中的关键环节，而p38 MAPK因子是介导雪旺细胞损伤的重要靶点。研究显示雪旺细胞构成周围神经髓鞘轴突形成的主要组成部分，同时还可以产生神经营养因子参与轴突之间的传递作用；另外实验证实高糖刺激小鼠雪旺细胞分泌外泌体促进神经元远端轴突内化，阻碍轴突生长，导致DPN周围神经损伤[52]。有研究显示BMP7对外周髓鞘基因表达具有负性调节作用，BMP7通过促进p38 MAPK通路的转导进而来下调雪旺细胞中髓鞘基因的表达水平，而采用p38 MAPK抑制剂或者敲除p38 MAPK基因可以上调雪

旺细胞中髓鞘基因的表达[53]；研究表明HMGB1抑制剂能够调控高糖培养的雪旺细胞中RAGE/p38 MAPK/NF-κB p65信号通路的转导，抑制雪旺细胞中HMGB1、TNF-α、Caspase-3的表达，抑制炎症损伤和细胞凋亡，减轻DPN雪旺细胞损伤[54]。综上，干预p38 MAPK通路传导可以抑制雪旺细胞凋亡，改善DPN周围神经病理和功能，因此p38 MAPK是防治DPN周围神经雪旺细胞损伤的关键靶点。

2.3.5 p38 MAPK调控DPN周围神经感觉神经 在STZ诱导的糖尿病大鼠中研究发现，细胞外信号调节蛋白激酶（ERK）、p38和JNK磷酸化在脊髓和背根神经节表达被上调与神经痛觉过敏相关；而MAPK激酶抑制剂干预后则降低了神经痛觉敏感度；进一步研究发现糖尿病神经疼痛性痛觉过敏的具体机制与神经元和小胶质细胞中脊髓有丝分裂原激活蛋白激酶的激活，引起*N*-甲基-*D*-天冬氨酸（NMDA受体）离子通道活化诱发下游因子级联反应传导导致神经疼痛敏感，而阻断NMDA受体可以抑制神经痛敏感度，并抑制MAPK磷酸化的表达[55]。另有研究表明在糖尿病神经病理性疼痛（DNP）的动物模型脊髓背索和背根神经节中，MAPKs相关蛋白被广泛表达，引起中枢和外周疼痛敏化[56]。还有研究在6~12周龄db/db小鼠DPN模型中发现后爪表皮神经纤维密度（IENFD）与机械性异常疼痛呈特异性正相关，神经生长因子/p38信号通路的激活促进了后爪IENFD的上调，介导了机械性异常疼痛的增加，而p38抑制剂SB203580则下调神经纤维的再生，从而降低DPN小鼠神经机械痛敏感性[57]。有学者深入研究p38抑制剂SB203580阻断机械性异常疼痛的机制，采用SB203580鞘内注射干预db/db小鼠DPN模型发现能够明显缓解械性异常疼痛，其机制是阻断p38信号通路的转导，抑制腰背根神经节（LDRG）中TNF-α、诱导型一氧化氮合酶（iNOS）和环氧合酶-2（COX-2）的表达，减轻炎症损伤，缓解DPN[58]。还有体外实验研究也证实p38抑制剂SB239063干预DPN动物模型可以保护神经元，改善感觉神经传导[59]。综上p38 MAPK是调控DPN周围神经感觉神经异常的重要靶点。

由上可知，p38 MAPK通路是介导DNP的关键因子，在DNP进程中高糖等激活p38 MAPK通路的转导引起下游信号炎症因子、氧化应激因子、多元醇途径、凋亡因子的表达，诱发背根神经节、坐骨神经等周围神经损伤，发生脱髓鞘改变、雪旺细胞损伤等结构病理变化，引起中枢和外周疼痛敏化，神经传导异常等。因此p38 MAPK分子是干预DNP的关键靶点，阻断p38 MAPK信号激活是阻止周围神经氧化应激、炎症反应、细胞凋亡损伤及多元醇途径，保护DPN神经结构和功能中具有重要作用。

3 中药通过p38 MAPK通路干预DPN研究

中医学认为DPN属于血痹、痛证、麻木、痿证等范畴，基本病机为本虚标实证，本虚为阴阳气血亏虚，标实为瘀血痹阻脉络，其病位在肢体脉络，兼及肝脾肾，治法分为补气、化养阴、温经、补肾、活血化瘀通络[60]。

3.1 中药复方 ①通心络胶囊，组方为人参、赤芍、蜈蚣、水蛭、土鳖虫、蝉蜕、全蝎、冰片等，具有益气化瘀，通络止痛之功[61]。王超等[62]使用通心络胶囊干预KK/Upj-Ay DPN小鼠，发现能改善小鼠痛觉症状，提高运动神经传导速度，进一步研究显示其具有下调p38 MAPK信号通路的传导，促进坐骨神经SOD、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）蛋白的表达，抑制氧化应激，改善DPN小鼠神经损伤。②乌芪通络胶囊，由黄芪、葛根、生地黄、制草乌、玄参、丹参共同组方而成。在经腹腔注射STZ诱导建立的SD大鼠DPN模型中发现，乌芪通络胶囊能抑制大鼠背根神经节中p38 MAPK蛋白的表达，从而改善DPN脊背根神经氧化应激损伤[63]。③温通活血乳膏，主要由川芎、桂枝、红花、地龙等药物组成。冯程程等[64]研究发现温通活血乳膏能改善Wistar大鼠DPN模型坐骨神经髓鞘及空泡样变性等病理结构损伤，促进感觉神经传导、降低机械痛缩足时间，降低坐骨神经中p-p38 MAPK的蛋白表达水平，这说明温通活血乳膏可能通过调控p38 MAPK信号通路的传导改善大鼠DPN病理及功能损伤。④知葛通脉汤，主要由黄芪、菝葜、制五味子、天花粉、知母、葛根、山药、白术、玉米须、僵蚕等共同组成。丁亚琴等[65]发现知葛通脉汤能抑制MAPK/ERK信号通路的转导，下调背根神经节p38 MAPK、p-p38 MAPK、ERK、p-ERK蛋白及mRNA的表达水平，从而缓解STZ诱导建立的SD大鼠DPN模型神经损伤。⑤木丹颗粒，组方为黄芪、三七、延胡索、赤芍、苏木、川芎、鸡血藤、红花、丹参，具有补气化瘀、通络止痛之效。周密等[66]研究木丹颗粒对DPN的保护作用，发现其不但可以抑制TLR4/髓样分化因子88（MyD88）/NF-κB信号通路的转导，还可以调控TLR4/p38 MAPK通路的传递，进而显著下调坐骨神经中TLR4、MyD88、NF-κB和p38 MAPK mRNA和蛋白的表达水平，减少下游炎症因子TNF-α、IL-6生

成，抑制炎症反应，从而纠正STZ诱导建立的SD大鼠DPN模型坐骨神经脱髓鞘改变，缓解DPN。⑥益气活血通络汤，主要由黄芪、葛根、地黄、茯苓、当归、威灵仙、灯芯草组成，具有调补气阴，通络止痛之用。在STZ诱导的DNP大鼠模型中发现，益气活血通络汤能调控脊髓和背根神经节神经元中小胶质细胞的凋亡信号调节激酶1（ASK1）/MKK3/p38 MAPK信号通路传导，明显降低ASK1、MKK3、p38蛋白的表达水平，下调TNF-α、IL-6和IL-1β因子水平，抑制神经元炎症反应，抗脱髓鞘改变，抑制中枢疼痛敏化，进而上调机械痛阈值（MWT），改善运动神经传导速度（MNCV）[67]。⑦补阳还五汤，出自《医林改错》，组成为黄芪、当归、川芎、红花、桃仁、赤芍、地龙等，具有补气养血、活血通络之功。暴鹏等[68]研究发现补阳还五汤能下调db/db DPN小鼠背根神经节中TLR4、p-P38、磷酸化IκB激酶-α（p-IκB-α）和p-p65蛋白表达水平，抑制TLR4/MAPK/NF-κB通络的激活，减少炎症因子TNF-α、IL-6和IL-1β的表达，进而降低背根神经节炎症反应，缓解小鼠DPN。⑧糖痹康颗粒，主要由黄芪、桂枝、女贞子、黄连、黄芩等组成。吕翠岩等[69-70]用STZ诱导建立SD DPN大鼠模型，发现糖痹康能够阻碍p38 MAPK信号通路转导，降低血浆炎症因子TNF-α的生成，抑制大鼠坐骨神经炎症反应，改善DPN病理损伤；另外体外使用糖痹康干预高糖培养的大鼠坐骨神经雪旺细胞进一步证实能够抑制p38 MAPK信号通路激活，抑制TNF-α、可溶性血管间内皮细胞黏附分子-1（sVCAM-1）的表达水平，进而减轻炎症损伤，保护DPN坐骨神经细胞。倪洪岗等[71]采用糖痹康干预STZ诱导建立的DPN SD大鼠模型，发现能够调控背神经节中p38 MAPK/凋亡相关蛋白Bcl-2/活化的Caspase-3（cleaved Caspase-3）信号通路的转导，降低p38 MAPK、p-p38 MAPK、Caspase-3蛋白的表达，升高Bcl-2蛋白的表达，抑制神经节细胞凋亡，保护DPN大鼠周围神经。⑨糖络宁浸膏，方药组成为黄芪、生地黄、山萸肉、狗脊、丹参等。在STZ诱导建立的DPN大鼠模型中，李步满等[72]研究糖络宁浸膏能降低坐骨神经和血清中氧化因子MDA水平，提高抗氧化因子SOD含量，减轻DPN大鼠坐骨神经氧化应激损伤，其机制可能与抑制p38 MAPK/p-p46JNK/p-ERK1/2信号通路激活相关。另外朱雨菲等[73]采用体外细胞实验也证实糖络宁对高糖培养的大鼠背根神经节神经元细胞的保护作用，其具有抑制细胞凋亡，下调p-JNK1、p-p38 MAPK、p-c-Jun蛋白的表达水平。⑩加味补肝汤，主要由枸杞子、麦冬、木瓜、川芎、丹参、当归、熟地黄、天花粉、桑寄生、白芍组成[74]。在STZ诱导建立的DPN大鼠模型中研究发现加味补肝汤能改善神经传导速度，进一步机制研究揭示其能够调控大鼠脊髓背神经根中NF-κB/p38 MAPK信号通路转导，下调血清氧化因子MDA含量，上调抗氧化因子谷胱甘肽水平，减轻DPN大鼠脊髓背根神经氧化应激损伤[75]。

3.2 中药提取物 ①葫芦巴碱，是从葫芦巴中分离出的生物碱类成分，药理研究发现具有降糖、降脂、神经保护等功效[76]。在STZ联合高脂高糖诱导建立的DPN大鼠模型中发现，葫芦巴碱能够调控胰高血糖素样肽-1受体（GLP-1R）/p38 MAPK信号通路的传递，降低GLP-1、GLP-1R mRNA及蛋白的表达，抑制p-p38 MAPK的活性，进而提高抗氧化物歧化酶活性因子的表达和减少氧化因子MDA的含量，抑制大鼠坐骨神经氧化应激损伤，从而改善坐骨神经脱髓鞘病理改变，保护雪旺细胞，缓解DPN[77]。②黄芩素，是从黄芩中分离出的一种黄酮类化合物，具有抑制炎症反应、抗氧化应急损伤、保护神经等作用[78]。有学者研究采用黄芩素干预STZ诱导建立的C57Bl6/J小鼠DPN模型发现，能够改善小鼠热痛觉和触觉，促进神经传导，与其抑制p38 MAPK信号通路的激活，减轻坐骨神经氧化应激损伤相关[79]。③延胡索乙素，是从延胡索分离出的活性成分，具有抗炎、镇痛等药理功效。体内外实验证实延胡索乙素对DPN神经的保护作用，在高脂高糖联合STZ诱导建立大鼠DPN模型和脂多糖体外诱导建立BV2小胶质细胞活化炎症模型，延胡索乙素具有介导p38 MAPK通路抑制M1极化，下调大鼠脊髓小胶质细胞中IL-1β、一氧化氮（NO）、TNF-α和IL-6因子的含量，抑制神经炎症损伤，改善DPN神经疼痛敏化[80]。④红芪多糖，是红芪中提取出的活性成分，现代药理研究发现其具有抑制炎症损伤、抗氧化应激反应、调节免疫等药理作用，广泛应用于糖尿病并发症治疗[81]。李圆等[82]研究发现红芪多糖能改善DPN ob/ob小鼠坐骨神经脱髓鞘病理改变，其机制可能与抑制p-p38 MAPK/p38 MAPK/IL-6信号通路的激活，抑制p-p38 MAPK、IL-6蛋白表达，抑制DPN坐骨神经炎症损伤相关。

由上可知，中药单体、中成药及中药复方通过调控能够TLR4/p38 MAPK、ASK1/MKK3/p38 MAPK、TLR4 /MAPK/NF- κB、p38 MAPK/Bcl-2/

cleaved Caspase-3、NF-κB/p38 MAPK、GLP-1R/p38 MAPK、p38 MAPK/IL-6信号通路的转导，抑制神经细胞炎症因子、氧化应激因子、细胞凋亡因子的表达，改善DPN神经组织病理损伤。同时通过调控p38 MAPK信号通路改善DPN的中药单体、中成药及中药复方中，其主要功效多为补气活血通络之药。这与DPN的病机阴阳气血亏虚、瘀血痹阻脉络相互吻合。中药干预p38 MAPK通路改善DPN机制见增强出版附加材料。

4 总结与展望

综上所述，p38 MAPK信号通路的转导在DPN的进程中具有重要作用，所以p38 MAPK有望成为中医药干预DPN周围神经损伤，改善神经病理损伤的潜在靶点。基于p38 MAPK通路的调控保护DPN周围神经的研究已成为众多学者的焦点，本文中涉及到的药品通心络胶囊、乌芪通络胶囊、温通活血乳膏、知葛通脉汤、木丹颗粒、益气活血通络汤、补阳还五汤、糖痹康、糖络宁浸膏、加味补肝汤、葫芦巴碱、黄芩素、延胡索乙素、红芪多糖通过抑制p38 MAPK通路的激活，减轻DPN神经细胞炎症反应、氧化应激和细胞凋亡，抗脊髓脱髓鞘改变，纠正轴突病理损伤，改善外周疼痛敏化、热痛觉异常、神经传导，缓解DPN。因此p38 MAPK抑制剂可能是开发中药新药治疗DPN的重要突破点，但是p38 MAPK抑制剂的实验和临床研究仍有诸多的瓶颈亟待解决，众多的科学研究显示p38 MAPK抑制剂是治疗急慢性炎症、癌症、心脏疾病、神经疾病等疾病的潜在药物，但是其具有严重的不良反应和安全性问题，大部分药物未能通过临床试验，其原因可能是p38 MAPK抑制剂对其他激酶或非激酶靶点的脱靶效应或剂量相关造成的，有待进一步深入研究突破[83]。中药抑制p38 MAPK靶点改善DPN的研究目前虽然取得一定进展，但还存在诸多的不足，①关于中药调控p38 MAPK干预DPN的研究偏少，且多偏于复方对DPN治疗的研究，也较少涉及体外的细胞实验；②文献中药复方组成药物众多，成分复杂，各种成分之间的协同与拮抗等相互作用不明，以及中药复方中主要是哪些成分在影响p38 MAPK的传导，还有这些成分是作用于p38 MAPK通路磷酸化的哪些具体靶点和环节不明；③DPN进程中涉及到各种的机制，p38 MAPK是如何与其他信号机制进行协同、串扰、相互影响的研究偏少；④中药干预DPN的药理毒理学、药代动力学、体内代谢途径等不明；⑤中药干预p38 MAPK改善DPN仍停留在基础研究阶段，缺乏临床应用研究，无循证医学验证其有效性和安全性。下一步应加大关于调控p38 MAPK干预DPN的体内外研究以及中药单体干预p38 MAPK防治DPN研究，进一步运用现代分子生物技术探索p38 MAPK干预DPN进程的机制，进行临床试验，开展循证医学随机对照实验，为防治DPN中药新药的开发提供方向和依据。

［参考文献］

［1］ HOLMES C J, HASTINGS M K. The Application of exercise training for diabetic peripheral neuropathy［J］. J Clin Med, 2021, 28, 10(21): 5042.

［2］ YU Y. Gold standard for diagnosis of DPN［J］. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 719356.

［3］ TAY J S, KIM Y J. Efficacy of moxibustion in diabetes peripheral neuropathy［J］. Medicine (Baltimore), 2021, 100(49): e28173.

［4］ LIU X, XU Y, AN M, et al. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: A Meta-analysis［J］. PLoS One, 2019, 14(2): e0212574.

［5］ RAFIULLAH M, SIDDIQUI K. Pharmacological treatment of diabetic peripheral neuropathy: An update［J］. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2022, 21(10): 884-900.

［6］ KHDOUR M R. Treatment of diabetic peripheral neuropathy: A review［J］. J Pharm Pharmacol, 2020, 72(7): 863-872.

［7］ ROMÁN-PINTOS L M, VILLEGAS-RIVERA G, RODRÍGUEZ-CARRIZALEZ A D, et al. Diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus: Inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function［J］. J Diabetes Res, 2016, 2016: 3425617.

［8］ HU H Q, HUANG H, HUANG J, et al. Case report: Successful outcome for refractory diabetic peripheral neuropathy in patients with ultrasound-guided injection treatment［J］. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 735132.

［9］ FAN J, JEFFERY M M, HOOTEN W M, et al. Trends in pain medication initiation among patients with newly diagnosed diabetic peripheral neuropathy, 2014-2018［J］. JAMA Netw Open, 2021, 4(1): e2035632.

［10］ JINGXUAN L, LITIAN M, JIANFANG F. Different drugs for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: A Meta-analysis［J］. Front Neurol, 2021, 12: 682244.

［11］ SUN Y, LIU W Z, LIU T, et al. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation,

migration, senescence and apoptosis [J]. J Recept Signal Transduct Res, 2015, 35(6): 600-604.

[12] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis [J]. Exp Ther Med, 2020, 19(3): 1997-2007.

[13] BONNEY E A. Mapping out p38 MAPK [J]. Am J Reprod Immunol, 2017, 77(5): 12652.

[14] COULTHARD L R, WHITE D E, JONES D L, et al. p38 (MAPK): Stress responses from molecular mechanisms to therapeutics [J]. Trends Mol Med, 2009, 15(8): 369-379.

[15] CUADRADO A, NEBREDA A R. Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling [J]. Biochem J, 2010, 429(3): 403-417.

[16] GE B, GRAM H, DI PADOVA F, et al. MAPKK-independent activation of p38alpha mediated by TAB1-dependent autophosphorylation of p38alpha [J]. Science, 2002, 295(5558): 1291-1294.

[17] REMY G, RISCO A M, IÑESTA-VAQUERA F A, et al. Differential activation of p38 MAPK isoforms by MKK6 and MKK3 [J]. Cell Signal, 2010, 22(4): 660-667.

[18] RISTIKJ-STOMNAROSKA D, RISTESKA-NEJASHMIKJ V, PAPAZOVA M. Role of inflammation in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7(14): 2267-2270.

[19] 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.

[20] SEKIGUCHI F, DOMOTO R, NAKASHIMA K, et al. Paclitaxel-induced HMGB1 release from macrophages and its implication for peripheral neuropathy in mice: Evidence for a neuroimmune crosstalk [J]. Neuropharmacology, 2018, 141: 201-213.

[21] SHI M, ZHANG X, ZHANG R, et al. Glycyrrhizic acid promotes sciatic nerves recovery in type 1 diabetic rats and protects Schwann cells from high glucose-induced cytotoxicity [J]. J Biomed Res, 2022, 36(3): 181-194.

[22] ORTMANN K L, CHATTOPADHYAY M. Decrease in neuroimmune activation by HSV-mediated gene transfer of TNFα soluble receptor alleviates pain in rats with diabetic neuropathy [J]. Brain Behav Immun, 2014, 41: 144-151.

[23] ZHANG D, LI X, JING B, et al. α-Asarone attenuates chronic sciatica by inhibiting peripheral sensitization and promoting neural repair [J]. Phytother Res, 2023, 37(1): 151-162.

[24] GUO Y, XU X, HUANG J, et al. The actions and mechanisms of P2X7R and p38 MAPK activation in mediating bortezomib-induced neuropathic pain [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 8143754.

[25] XU S, YI Y, WANG Y, et al. Dexmedetomidine alleviates neuropathic pain via the TRPC6-p38 MAPK pathway in the dorsal root ganglia of rats [J]. J Pain Res, 2022, 15: 2437-2448.

[26] YE G, LIN C, ZHANG Y, et al. Quercetin alleviates neuropathic pain in the rat CCI model by mediating AMPK/MAPK pathway [J]. J Pain Res, 2021, 14: 1289-1301.

[27] WANG C, ZHANG H X, XING H Y, et al. Oxymatrine alleviates oxidative stress in fat-induced insulin resistance mice by suppressing p38 MAPK pathway [J]. Chin J Chin Mater Med, 2016, 41(15): 2872-2876.

[28] TANG Z, XIA N, YUAN X, et al. PRDX1 is involved in palmitate induced insulin resistance via regulating the activity of p38 MAPK in HepG2 cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 465(4): 670-677.

[29] FENG W, DING Y, ZHANG W, et al. Chromium malate alleviates high-glucose and insulin resistance in L6 skeletal muscle cells by regulating glucose uptake and insulin sensitivity signaling pathways [J]. Biometals, 2018, 31(5): 891-908.

[30] FANG P, SUN Y, GU X, et al. Baicalin ameliorates hepatic insulin resistance and gluconeogenic activity through inhibition of p38 MAPK/PGC-1α pathway [J]. Phytomedicine, 2019, 64: 153074.

[31] ZHU Y, ZHANG H, WEI Y, et al. Pea-derived peptides, VLP, LLP, VA, and LL, improve insulin resistance in HepG2 cells via activating IRS-1/PI3K/Akt and blocking ROS-mediated p38 MAPK signaling [J]. J Food Biochem, 2020, 44(11): e13454.

[32] AL-LAHHAM R, DEFORD J H, PAPACONSTANTINOU J. Mitochondrial-generated ROS down regulates insulin signaling via activation of the p38 MAPK stress response pathway [J]. Mol Cell Endocrinol, 2016, 419: 1-11.

[33] GAO D, NONG S, HUANG X, et al. The effects of palmitate on hepatic insulin resistance are mediated by NADPH Oxidase 3-derived reactive oxygen species through JNK and p38 MAPK pathways [J]. J Biol Chem, 2010, 285(39): 29965-29973.

[34] 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.

[35] ABDELKADER N F, ELBASET M A, MOUSTAFA P E, et al. Empagliflozin mitigates type 2 diabetes-associated peripheral neuropathy: A glucose-independent effect through AMPK signaling[J]. Arch Pharm Res, 2022, 45(7): 475-493.

[36] ZHANG D, JING B, CHEN Z, et al. Ferulic acid alleviates sciatica by inhibiting peripheral sensitization through the RhoA/p38 MAPK signalling pathway[J]. Phytomedicine, 2022, 106: 154420.

[37] SHIDA K, OHSAWA M, TAKAHASHI S, et al. Peripheral neuropathy in the pre-diabetic state of the type 2 diabetes mouse model (TSOD mice) involves TRPV1 expression in dorsal root ganglions[J]. IBRO Neurosci Rep, 2022, 12: 163-169.

[38] LOW P A, NICKANDER K K, TRITSCHLER H J. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy[J]. Diabetes, 1997, 46(Suppl 2): S38-42.

[39] PURVES T, MIDDLEMAS A, AGTHONG S, et al. A role for mitogen-activated protein kinases in the etiology of diabetic neuropathy[J]. FASEB J, 2001, 15(13): 2508-2514.

[40] MIDDLEMAS A, DELCROIX J D, SAYERS N M, et al. Enhanced activation of axonally transported stress-activated protein kinases in peripheral nerve in diabetic neuropathy is prevented by neurotrophin-3[J]. Brain, 2003, 126(Pt 7): 1671-1682.

[41] TOMLINSON D R, GARDINER N J. Diabetic neuropathies: Components of etiology[J]. J Peripher Nerv Syst, 2008, 13(2): 112-121.

[42] STAVNIICHUK R, SHEVALYE H, HIROOKA H, et al. Interplay of sorbitol pathway of glucose metabolism, 12/15-lipoxygenase, and mitogen-activated protein kinases in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy[J]. Biochem Pharmacol, 2012, 83(7): 932-940.

[43] PRICE S A, AGTHONG S, MIDDLEMAS A B, et al. Mitogen-activated protein kinase p38 mediates reduced nerve conduction velocity in experimental diabetic neuropathy: Interactions with aldose reductase[J]. Diabetes, 2004, 53(7): 1851-1856.

[44] LI Q R, 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.

[45] OHI T, SAITA K, FURUKAWA S, et al. Therapeutic effects of aldose reductase inhibitor on experimental diabetic neuropathy through synthesis/secretion of nerve growth factor[J]. Exp Neurol, 1998, 151(2): 215-220.

[46] SHINDO H, TAWATA M, AIDA K, et al. The role of cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate and polyol metabolism in diabetic neuropathy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1992, 74(2): 393-398.

[47] CHENG X, NI B, ZHANG Z, et al. Polyol pathway mediates enhanced degradation of extracellular matrix via p38 MAPK activation in intervertebral disc of diabetic rats[J]. Connect Tissue Res, 2013, 54(2): 118-122.

[48] 陈彦旭,何流,宋小彪,等. 雪旺细胞凋亡与糖尿病周围神经病变的相关性[J]. 生命的化学,2022,42(1):27-33.

[49] 冉丽莎,吴亚曾,劳筱清,等. 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[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(5):256-265.

[50] FUKUNAGA M, MIYATA S, LIU B F, et al. Methylglyoxal induces apoptosis through activation of p38 MAPK in rat Schwann cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 320(3): 689-695.

[51] FUKUNAGA M, MIYATA S, HIGO S, et al. Methylglyoxal induces apoptosis through oxidative stress-mediated activation of p38 mitogen-activated protein kinase in rat Schwann cells[J]. Ann N Y Acad Sci, 2005, 1043: 151-157.

[52] JIA L, CHOPP M, WANG L, et al. Exosomes derived from high-glucose-stimulated Schwann cells promote development of diabetic peripheral neuropathy[J]. FASEB J, 2018, 32(12): fj201800597R.

[53] LIU X, ZHAO Y, PENG S, et al. BMP7 retards peripheral myelination by activating p38 MAPK in Schwann cells[J]. Sci Rep, 2016, 6: 31049.

[54] SHI M, SONG J, CHEN Y N, et al. HMGB1 inhibition protects schwann cells from high glucose-induced cytotoxicity[J]. Diabetes, 2022, 71(Supplement_1): 456.

[55] DAULHAC L, MALLET C, COURTEIX C, et al. Diabetes-induced mechanical hyperalgesia involves spinal mitogen-activated protein kinase activation in neurons and microglia via *N*-methyl-*D*-aspartate-dependent mechanisms[J]. Mol Pharmacol, 2006, 70(4): 1246-1254.

[56] ZHANG X, SHEN L, HUANG Y G. Research advances in mitogen-activated protein kinases in central and peripheral sensitization of diabetic

neuropathic pain [J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2019, 41(1): 118-123.

[57] CHENG H T, DAUCH J R, HAYES J M, et al. Nerve growth factor/p38 signaling increases intraepidermal nerve fiber densities in painful neuropathy of type 2 diabetes [J]. Neurobiol Dis, 2012, 45(1): 280-287.

[58] CHENG H T, DAUCH J R, OH S S, et al. p38 mediates mechanical allodynia in a mouse model of type 2 diabetes[J]. Mol Pain, 2010, 6: 28.

[59] AGTHONG S, TOMLINSON D R. Inhibition of p38 MAP kinase corrects biochemical and neurological deficits in experimental diabetic neuropathy[J]. Ann N Y Acad Sci, 2002, 973: 359-362.

[60] 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. 糖尿病周围神经病变病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2021, 62(18): 1648-1656.

[61] 潘力, 梁松. 通心络胶囊临床应用进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(14): 1591-1593.

[62] 王超, 张会欣, 邢邯英, 等. 通心络胶囊抑制p38 MAPK磷酸化抑制糖尿病周围神经病变小鼠氧化应激[J]. 中国药理学通报, 2015(5): 726-729, 730.

[63] 栗明, 丁常宏. 乌芪通络胶囊对糖尿病周围神经病变大鼠背根神经节JNK1/2和p38 MAPK蛋白表达的影响[J]. 中医药学报, 2014, 42(2): 26-28.

[64] 冯程程, 叶婷, 徐利娟, 等. 温通活血乳膏对2型糖尿病周围神经病变大鼠坐骨神经p-38MAPK的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(8): 1824-1827.

[65] 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.

[66] 周密, 姚伟洁. 木丹颗粒对糖尿病周围神经病变大鼠TLR4相关通路的调控作用研究[J]. 西部中医药, 2021, 34(10): 52-56.

[67] WANG F, TANG H, MA J, et al. The effect of Yiqi Huoxue Tongluo decoction on spinal cord microglia activation and ASK1-MKK3-p38 signal pathway in rats with diabetic neuropathic pain [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 2408265.

[68] 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.

[69] 吕翠岩, 张胜容, 徐暾海, 等. 糖痹康对糖尿病大鼠坐骨神经p38丝裂素活化蛋白激酶及血浆肿瘤坏死因子-α表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(3): 67-69.

[70] 吕翠岩, 张胜容, 赵文景, 等. 糖痹康对高糖环境下大鼠雪旺细胞p38 MAPK、TNF-α及sVCAM-1表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(2): 396-400.

[71] 倪洪岗, 杨娟, 李莉, 等. 糖痹康对糖尿病大鼠背根神经节组织氧化应激、细胞凋亡的影响及机制[J]. 山东医药, 2018, 58(46): 42-45.

[72] 李步满, 高彦彬, 夏晶, 等. 糖络宁浸膏对糖尿病大鼠周围神经氧化应激及下游MAPKs信号转导通路的影响[J]. 中医杂志, 2015, 56(8): 694-698.

[73] 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.

[74] 陈泽奇, 李杰玉, 黄娟, 等. 加味补肝汤对糖尿病大鼠周围神经病变的保护作用及机制[J]. 山东医药, 2010, 50(4): 9-11.

[75] WANG Y, CHEN Z, YE R, et al. Protective effect of Jiaweibugan decoction against diabetic peripheral neuropathy[J]. Neural Regen Res, 2013, 8(12): 1113-1121.

[76] ZHOU J, CHAN L, ZHOU S. Trigonelline: A plant alkaloid with therapeutic potential for diabetes and central nervous system disease [J]. Curr Med Chem, 2012, 19(21): 3523-3531.

[77] ZHOU J Y, ZHOU S W. Protection of trigonelline on experimental diabetic peripheral neuropathy [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 164219.

[78] GUPTA S, BUTTAR H S, KAUR G, et al. Baicalein: Promising therapeutic applications with special reference to published patents [J]. Pharm Pat Anal, 2022, 11(1): 23-32.

[79] STAVNIICHUK R, DREL V R, SHEVALYE H, et al. Baicalein alleviates diabetic peripheral neuropathy through inhibition of oxidative-nitrosative stress and p38 MAPK activation[J]. Exp Neurol, 2011, 230(1): 106-113.

[80] CHENG L Z, ZHOU J M, MA J L, et al. Tetrahydropalmatine alleviated diabetic neuropathic pain by inhibiting activation of microglia via p38 MAPK signaling pathway [J]. Chin J Chin Mater Med, 2022, 47(9): 2533-2540.

[81] 贾妙婷, 李成义, 孙天雄, 等. 红芪多糖药理作用研究新进展[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(6): 235-239.

[82] 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.

[83] MADKOUR M M, ANBAR H S, EL-GAMAL M I. Current status and future prospects of p38α/MAPK14 kinase and its inhibitors [J]. Eur J Med Chem, 2021, 213: 113216.

[责任编辑　张丰丰]