

· 综述 ·

## 从神经微环境探讨调和营卫法治疗糖尿病周围神经病变的作用机制

冷玉琳<sup>1</sup>, 杜联<sup>2</sup>, 刘晓可<sup>1</sup>, 朱建伟<sup>1</sup>, 高泓<sup>1</sup>, 谢春光<sup>1</sup>, 富晓旭<sup>1\*</sup>

(1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610075; 2. 成都中医药大学, 成都 610075)

**[摘要]** 良好的神经微环境是改善受损神经、促进轴突修复再生的重要基础,神经微环境破坏与神经营养因子缺乏、微循环障碍、免疫异常等密切相关,是导致糖尿病周围神经病变(DPN)的重要病理环节。中医学认为,营卫失调是DPN发生发展的关键病机,或营卫不足,或营卫不通,或营卫不和,均可导致营卫气血交会失常,进而津凝为痰,血凝为瘀,痰瘀互结,痹阻脉络,肢体不仁。“调营卫、畅中焦”以促进营卫交会、畅通气血是主要治疗思路,临证使用调和营卫法治疗DPN疗效显著。目前,营卫失调的实质研究多局限于微循环障碍等,调和营卫法治疗DPN的作用机制尚不明确,缺乏深入探讨。众多研究均证实,营、卫的循行分布、生理特性、功能与神经、免疫、代谢物质、微循环等密切相关。基于营卫的现代医学实质,笔者认为从神经微环境角度探讨营卫内涵具有科学依据,调和营卫法是既继承传统理论又符合DPN现代发病机制认识的治疗法则,助卫和营、开畅中焦能改善神经微环境从而发挥恢复受损神经的作用,其机制可能与调节神经营养因子、免疫活性物质、代谢产物、微循环障碍有关。

**[关键词]** 调和营卫法; 神经微环境; 糖尿病周围神经病变; 营卫学说

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)21-0220-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201961

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200723.1139.019.html>

**[网络出版日期]** 2020-7-23 13:31

### Explore Ying and Wei Regulating Therapy on Diabetic Peripheral Neuropathy from Perspective of Neural Microenvironment

LENG Yu-lin<sup>1</sup>, DU Lian<sup>2</sup>, LIU Xiao-ke<sup>1</sup>, ZHU Jian-wei<sup>1</sup>, GAO Hong<sup>1</sup>, XIE Chun-guang<sup>1</sup>, FU Xiao-xu<sup>1\*</sup>

(1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610075, China;

2. Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China)

**[Abstract]** A good neural microenvironment is an important basis for improving the damaged nerves and promoting axonal repair and regeneration. The destruction of neural microenvironment, closely related to the lack of neurotrophic factors, microcirculation disorders and immune abnormalities, is the key pathogenesis leading to diabetic peripheral neuropathy (DPN). In traditional Chinese medicine, disharmony between Ying and Wei is considered as the key pathology in the development of DPN. It may be manifested as Ying and Wei deficiency, or Ying and Wei impassability, or Ying, Wei, Qi and blood intersection disorders, all of which may cause body fluid condensed into phlegm, blood into blood stasis, further leading to the mutual knot of phlegm and blood stasis, meridian obstruction, numbness and pain of limbs. "Regulating Ying and Wei and tonifying spleen and stomach" is the main therapeutic idea to promote intersection between Ying and Wei and unblock Qi

**[收稿日期]** 20191220(017)

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81973585);四川省科技厅重点研发项目(2019YFS0022);四川省中医药管理局科学技术研究专项(2018KF003)

**[第一作者]** 冷玉琳, 硕士, 从事中医药防治内分泌代谢病的临床研究, E-mail: 645166691@qq.com

**[通信作者]** \* 富晓旭, 博士, 讲师, 从事中医药防治内分泌代谢病的临床与基础研究, E-mail: fxxtcm@foxmail.com

and blood. The method has a significant effect on DPN. However, the current studies on the mechanism of regulating Ying and Wei in the treatment of DPN are still in lack of in-depth discussion, and the studies are mostly limited to the microcirculation disorders. Numerous studies have confirmed that the courses and distribution, physiological characteristics, functions of Ying and Wei are closely related to nerve, immune, metabolic substances and microcirculation. Based on the modern medicine essence of Ying and Wei, the author thinks that the discussion on connotation of the Ying and Wei from the perspective of neural microenvironment has a scientific basis, and regulating Ying and Wei is not only inherited from the traditional Chinese medicine theory, but also conforms to the modern understanding on DPN pathogenesis and treatment. Regulating Ying and Wei and smoothing middle-jiao can improve neural microenvironment and give play to the role of restoring damaged nerve, and its mechanism may be related to regulating neurotrophic factors, immune active substances, metabolites, and microcirculation dysfunction.

**[Key words]** regulating Ying and Wei; neural microenvironment; diabetic peripheral neuropathy; Ying and Wei theory

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病常见慢性并发症之一,我国超过60%糖尿病患者患DPN,神经功能检查提示60%~90%糖尿病患者存在神经病变<sup>[1-2]</sup>,临床以远端对称性多发性神经病变为最常见类型,主要表现为肢端感觉、运动障碍,呈对称性疼痛或麻木,或步入踩棉,或如蚁行,或伴发凉、灼热感,甚则肌肉萎缩无力,肢体不用。DPN的发病机制主要与高糖毒性、多元醇途径活跃、糖基化终产物增加、氧化应激、微血管病变等有关,西医治疗以纠正代谢紊乱,改善神经营养,抗氧化应激,改善微循环为主<sup>[3-8]</sup>。然而二甲双胍等降糖药存在引起维生素B12缺乏从而损伤神经的矛盾<sup>[9-11]</sup>;快速降糖容易导致急性痛性神经病变<sup>[12]</sup>;鼠神经生长因子对修复受损神经有一定作用但药物快速代谢产生的血管疼痛可使患者难以耐受<sup>[13-14]</sup>。根据患者临床表现与病机特点,DPN可归属于中医学“脚气”“血痹”“麻木”“痛证”及“风不仁”等范畴。中医药治疗DPN有平稳降糖、改善临床症状、修复受损神经等优势,其中调和营卫法论治DPN疗效显著,然虽有临床研究及散在医案经验报道,其作用机制缺乏深入探讨。营卫学说的现代医学实质不局限于微循环,还包括神经、免疫活性物质及代谢产物等,共同构成神经微环境。文章将从神经微环境角度深入探讨调和营卫法治疗DPN的作用机制,并对营卫与神经微环境的相关性进行论述,以期揭示调和营卫法改善受损神经微环境的效应实质,为营卫现代医学实质研究进行补充。

## 1 营卫学说与神经微环境的关系

### 1.1 卫的分布、功能与免疫系统、神经系统密切相关

免疫防御是机体抵抗致病微生物的侵袭、维持

机体健康的重要生理功能,与卫气护卫机体、抵御外邪的功能一致,众多研究证实卫气的物质基础包含免疫细胞及免疫活性物质等,李娜<sup>[15]</sup>发现高温、风寒寒热交替刺激制作出的卫气虚动物模型具有白细胞介素-2(IL-2)升高、胸腺组织环磷酸腺苷(cAMP)含量上升等免疫状态失调的特征;Th, Ts, B细胞及自然杀伤细胞(NK cell)等免疫细胞数量呈昼夜波动节律<sup>[16]</sup>,与卫气“昼行于阳、夜行于阴”的特性密切相关<sup>[17]</sup>。卫气慄疾滑利、游走透窜,既与营同行脉中,亦行于脉外,其分布可从免疫细胞运动轨迹和活动范围得以体现,若遇病原微生物侵袭,免疫细胞即可穿过血管内皮到达周围组织,吞噬、消灭入侵的致病微生物,单核细胞穿出血管后又可演变成巨噬细胞,提示卫气的物质基础可能是循环于血液-淋巴液体系中的中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞等免疫细胞及免疫活性物质<sup>[18-19]</sup>。周学海《读医随笔·气血精神论》有言:“卫气者,本于命门,达于三焦。”机体非特异性免疫具有“先天性”,白细胞、单核巨噬系统均源于骨髓造血干细胞,而肾主骨生髓,提示卫气源于先天、与肾相关,与“卫出下焦”不谋而合,中医学卫气包含了免疫学诸多功能特征。

通过寒热交替刺激制作卫气虚模型,免疫能力下降的同时发生了神经传导功能的改变,包括周围神经中神经生长因子减少、皮肤及脑组织中P物质降低及神经元细胞凋亡增加,说明卫气虚损不仅包含免疫功能低下,也引起神经系统改变,卫气除了共识的免疫功能外还行使神经感应传导信息功能<sup>[15]</sup>。《黄帝内经·素问·痹论》阐释卫气的分布“循皮肤之中,分肉之间,熏于肓膜,散于胸腹。”《黄帝

内经·灵枢·本藏》阐释卫气基本功能：“卫气者，所以温分肉，充皮肤，肥腠理，司开阖者也。卫气和则分肉解利……腠理致密矣。”卫气多种功能特性与现代医学神经系统的分布和作用近似，如“慄疾滑利”的特点与神经系统的快速反应功能相合；卫气“循皮肤之中”，能感应外界信息并传递体内，与感觉神经末梢接受外界刺激并上传中枢相似；“熏于盲膜，散于胸腹”提示内在的脏腑功能活动的信息有赖卫气传导，与内脏神经的分布与功能一致；“温分肉，充皮肤，肥腠理，司开阖”提示卫气涵盖了温度感受器、体温调节及皮肤感觉、防御功能，神经系统生理功能有赖卫气温养，故卫气充足、正常运行是神经系统实现正常传导功能的条件。

**1.2 营的形质与功能涵盖微循环及代谢物质** 微循环是循环系统的重要环节，不仅构成血液循环的重要通路，也是营养供应、物质代谢、能量交换的场所，通过体内血液、淋巴液、组织液的流动，能有效充分地组织细胞的物质能量信息交换。既往认为微循环障碍是血瘀证的基本病理改变之一<sup>[20]</sup>，临床及科研工作中发现，从营卫失调角度来辨治微循环障碍具有价值，微循环及微循环内的代谢物质为“营”的现代医学实质赋予更为丰富的科学内涵。中医学“营卫”包含形质与功能，其中“营”之营养五脏六腑、泌津化血等功能相当于微循环营养、物质交换过程，故《黄帝内经·素问·痹论》言：“营者，水谷之精气也，和调于五脏，洒陈于六腑，乃能入于脉也。故循环上下，贯五脏，络六腑也。”营主内守而属阴，卫主外卫而属阳，或同行脉中，或并脉而行，卫气推动、固护营血，对微循环起到调节微血管运动、血管通透性、微循环血量的作用。现代医学研究聚焦于分子水平，注重对单个指标的观测<sup>[21]</sup>；而中医把营、卫作为不可分离的整体，注重物质、形态及功能作用，重视营卫间的相互联系与作用及动态平衡变化，营卫的现代医学实质涵盖神经、免疫、代谢物质、微血管等，共同构成神经微环境稳态。

## 2 营卫失调是DPN核心病机

营卫失调的概念始于《黄帝内经》，发展于《伤寒杂病论》，经过后世发挥逐渐成为机体阴阳失衡的核心病机<sup>[22]</sup>，包括营卫不足、营卫不通、营卫不和，①营卫不通，营卫乃气血之体，以流通为用。《黄帝内经·素问·痹论》曰：“病久入深，荣卫之行涩，经络时疏，故不痛，皮肤不营，故为不仁。”消渴患者燥热内盛，煎熬阴液，血液黏稠，经络失于滑利，则津枯血涩，气血滞而不行，营卫不通，脉络不畅，故而

肢体麻木疼痛。营卫不通除运行障碍之外还包含生理调节功能失常，营运不周多表现为血细胞聚集或血液黏稠度增高等血液流变学异常；卫气阻遏，失于推动可表现为血液流速减慢、微血管舒缩运动异常。营卫相互影响不可分离，故需同时考虑这两个方面。②营卫不足，消渴日久五脏虚弱，中焦气血生化乏源则营卫化生不足，内不能输注脏腑，外不能达于四末，肢体失于荣养以而成成本病。故《黄帝内经·素问·逆调论》言：“荣气虚则不仁，卫气虚则不用，荣卫俱虚，则不仁且不用。”而营血不足易血行迟缓，引起脉络瘀滞，卫气不足的同时伴见卫阳虚弱，则推动、调节微循环的功能下降，加重微循环障碍<sup>[23]</sup>，如《读医随笔·气血精神论》有言：“凡人之身，卫气不到则冷；荣气不到则枯。”③营卫不和，营卫不和是营卫某一方面功能失调导致动态平衡被打破，其病理形式主要表现为营强卫弱、营弱卫强。喻昌在《医门法律》有“营卫有一偏盛，其患即不可胜言”的叙述，卫强营弱指“荣气虚，卫气实”，卫气功能过亢，气血交汇失常，血气不宣流，营阴涩滞；营强卫弱指营气不弱，卫气不足，以致卫气失固，营阴不循常道而外泄，反映于微循环则见微血管通透性升高，出现局部渗出。《黄帝内经·灵枢·上膈》曰：“卫气不营，邪气居之。”营卫失调是痰瘀形成的重要病理环节。若营卫气化交会失常，津凝为痰，血凝为瘀，痰瘀互结，脉络闭阻；又可因营卫虚弱，脏腑失养而致脏腑功能衰退，津液输布失常、气血运行紊乱，从而使痰浊、瘀血等病理产物在体内积聚，经脉闭阻，不通则痛(图1)，故张介宾在《景岳全书·非风》有“凡经络之痰，盖即津血之所化”之言。综上，营卫失调是DPN发病的核心病机，营卫调和则经络通畅，气血渗灌、津液代谢正常，痰、瘀不生，阴阳平衡，脏气冲和，百病不生。

## 3 神经微环境破坏是DPN的关键发病机制

神经微环境的研究是现代医学的前沿领域之一，近年来，随着基础及临床研究的不断深入，揭示神经损伤的病理实质与局部微环境紊乱有关。神经组织存在高度分化、再生能力低等特点<sup>[24]</sup>，周围神经损伤后改善局部微环境是修复治疗关键，尽早进行微环境重建、促进神经轴突再生及功能恢复是治疗核心。神经微环境破坏与神经营养因子(NTFs)缺乏、免疫反应、微循环障碍、代谢产物异常密切相关<sup>[25-27]</sup>，且相互之间存在交互的影响。神经生长因子(NGF)由神经纤维支配的靶细胞分泌，能调节蛋白质和核酸代谢促进神经生长发育，并可通

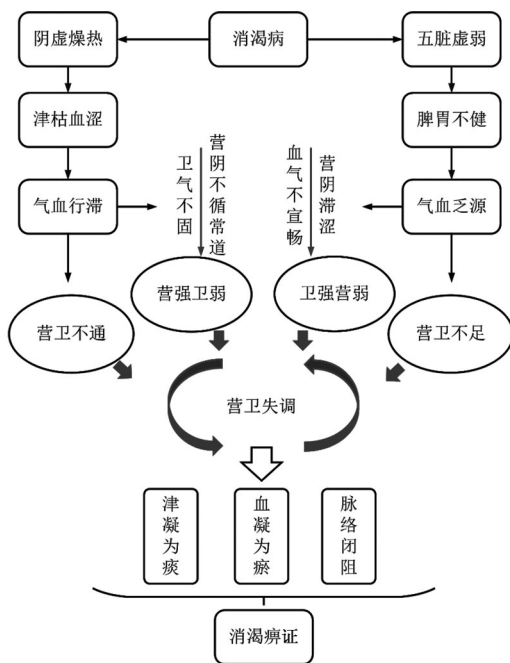


图1 从营卫失调探讨糖尿病周围神经病变核心病机  
Fig. 1 Discussion on core pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy from imbalance of Ying and Wei

过影响细胞信号传导通路阻断氧化应激<sup>[28-29]</sup>。而高糖毒性损害施万细胞(SCs)导致NGF合成减少,影响微丝、微管等神经结构的合成,使得神经轴索受损变形及继发性脱髓鞘<sup>[30-33]</sup>。且实验证明卫气虚证模型NGF减少,再次佐证卫气的现代医学实质是构成神经微环境的重要部分。DPN患者周围神经免疫球蛋白沉积及补体系统的激活,可引起神经萎缩,退变,消失,脱髓鞘等损害,免疫反应对神经再生具有促进或抑制的双重效应,调节免疫能促进周围神经微环境修复<sup>[34-36]</sup>。高糖毒性引起氧化应激增强、多元醇通路代谢活跃、蛋白质非酶糖基化,并造成花生四烯酸减少,扩血管性前列腺素E<sub>1</sub>(PGE<sub>1</sub>), E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)及前列环素(PGI<sub>2</sub>)下降,引起缺血缺氧性神经损害<sup>[37-38]</sup>。微循环障碍包括微血管障碍、微血流障碍,周围神经主要由微血管供血,高糖毒性可致滋养血管出现毛细血管内皮细胞增生肥大、管腔狭窄、透明变性、毛细血管减少、小血管闭塞、新生血管形成等结构异常,而氧化应激、蛋白糖基化异常、血小板激活、纤维蛋白原增加、血管活性因子减少等可导致微血流障碍,造成微循环灌流量不足,神经细胞缺血、缺氧,组织代谢障碍,加上山梨醇、糖基化终末产物(AGEs), PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>等代谢物质异常,NTFs减少,共同导致神经传导障碍,最终引起周围神经病变<sup>[39-43]</sup>。DPN发病与NTFs缺乏、免疫异常、微循环障碍、代谢物质异常引起的神经微

环境破坏密切相关,符合中医学营卫学说的现代医学实质,在分子水平上体现了中医的整体观;神经微环境稳态失衡切合DPN营卫失调的关键病机,故调和营卫是既继承传统理论又符合DPN现代发病机制认识的治疗法则,临床以调和营卫法治疗DPN效果显著,能改善患者甲襞微循环,增加血流速度、降低血液黏稠度,使细胞解聚、降低血脂、减少周围渗出,说明从营卫角度治疗DPN是有效方法<sup>[20]</sup>,通过调和营卫可发挥类似现代医学改善微循环、营养神经、调节免疫的作用,对治疗DPN大有裨益。

#### 4 DPN治应调营卫、畅中焦

调和营卫法的应用不限于太阳中风证,其实质是“调中焦,畅化源,盛谷气,祛邪气”(《金匱方歌括》)<sup>[44]</sup>,振奋中焦气血之化源,故外感内伤皆可用之。调和营卫法以桂枝、芍药为代表药对,桂枝味辛而能发散,善温通卫阳、行营通滞;芍药味酸而能收敛,张元素言其能“和血脉,收阴气”,善敛阴养营、利血柔筋、柔肝和中。两药合用阴阳相配,气血兼顾,散收相合,营卫并调。《黄帝内经·灵枢·营卫生会》提出“人受气于谷,谷入于胃,以传与肺,五脏六腑,皆以受气,其清者为营,浊者为卫。”脾失健运则营卫化生乏源,且消渴日久气血阴阳亏虚,故益气健脾是调和营卫的基石,切中本病正虚之病机。临证当佐以黄芪、白术、生姜、大枣等补益脾胃、调畅中焦之品,其中黄芪可壮脾胃以益营卫之源,宣行卫表以实卫助阳,《神农本草经疏》赞其能“浚三焦之根,利营卫之气,故凡营卫间阻滞,无不尽通”<sup>[45]</sup>,故为治疗本病之要药。生姜辛温发散,不独专于发表,亦行脾之津液而和营卫,可宣达卫阳、畅通气血,意在“治血先治气,气行则血行”;大枣甘平,益气补中,滋脾生津;姜、枣相合,补脾和胃,开畅中焦而助卫和营。黄芪桂枝五物汤以“调和营卫第一方”桂枝汤为基础方,而去甘缓之甘草,重用和营之滞、助卫之行之生姜,加用补脾胃、和营卫之黄芪,此乃治疗本病黄芪桂枝五物汤更胜桂枝汤之处。营卫失调是本病的关键病理环节,而基础病消渴以正虚为本,故“调和营卫、畅达中焦”是切中病机的治法,临证可视营、卫虚实通滞进退加减,补虚泻实,使得营卫交会,气血贯通,阴阳调和。

#### 5 小结

综上所述,良好的神经微环境是受损神经修复再生的重要基础,神经微环境破坏与NTFs缺乏、微循环障碍、免疫异常等密切相关,是DPN发病的重要病理环节。中医学认为,营卫失调是DPN的核心

病机,临证应调和营卫以促进营卫气血生化交会,开畅中焦以助营卫化源,发挥促进NTFs,调节免疫活性物质、改善微循环障碍等作用,从而改善神经微环境稳态,恢复受损神经。神经微环境的调控是研究调和营卫治法及方药治疗DPN作用机制的良好切入点,也是进一步揭示营卫失调证候本质的新的研究方向。

[参考文献]

[1] 张涛静,龚燕冰,周晖,等. 糖尿病周围神经病变的中西医结合诊治[J]. 中华中医药杂志,2014,29(8):2433-2436.

[2] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 糖尿病周围神经病变诊疗规范(征求意见稿)[J]. 中国糖尿病杂志,2009,17(8):638-640.

[3] PIAO Y, LIANG X. Chinese medicine in diabetic peripheral neuropathy: experimental research on nerve repair and regeneration[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, doi: 10.1155/2012/191632.

[4] SZTANEK F, MOLNÁRNÉ MOLNÁR Á, BALOGH Z. The role of oxidative stress in the development of diabetic neuropathy[J]. Orv Hetil, 2016, 157(49): 1939-1946.

[5] HOSSEINI A, ABDOLLAHI M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives[J]. Oxid Med Cell Longev, 2013, doi: 10.1155/2013/168039.

[6] JAMWAL S, SHARMA S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders[J]. Inflamm Res, 2018, 67(5): 391-405.

[7] RACHANA K S, MANU M S, ADVIRAO G M. Insulin influenced expression of myelin proteins in diabetic peripheral neuropathy[J]. Neurosci Lett, 2016, doi: 10.1016/j.neulet.2016.06.067.

[8] SOHAIL M U, ALTHANI A, ANWAR H, et al. Role of the gastrointestinal tract microbiome in the pathophysiology of diabetes mellitus[J]. J Diabetes Res, 2017, doi: 10.1155/2017/9631435.

[9] SAHIN M, TUTUNCU N B, ERTUGRUL D, et al. Effects of metformin or osiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B<sub>12</sub> in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Complications, 2007, 21(2):118-123.

[10] LIU K W, DAI L K, JEAN W. Metformin-related vitamin B12 deficiency[J]. Age Ageing, 2006, 35(2): 200-201.

[11] WILE D J, TOTH C. Association of metformin,

elevated homocysteine and methylmalonic acid levels, and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy[J]. Diabetes Care, 2010, 33(1):156-161.

[12] 张会峰,徐丹丹,袁慧娟,等. 应用胰岛素快速控制血糖引发急性痛性神经病变五例报道及文献复习[J]. 中华内分泌代谢杂志,2013,29(5):382-385.

[13] 胡海棠,林英勇,扈会平. 鼠神经生长因子随机双盲安慰剂对照I II III期临床试验中注射部位疼痛的综合分析[J]. 中国药物警戒,2010,7(7):397-400.

[14] 沈宋炎. 随身灸治疗注射用鼠神经生长因子所致疼痛34例[J]. 上海针灸杂志,2015,34(9):90.

[15] 李娜. 卫气与神经传导相关性的理论和实验研究[D]. 武汉:湖北中医学院,2009.

[16] EARLY J O, CURTIS A M. Immunometabolism: is it under the eye of the clock? [J]. Semin Immunol, 2016, 28(5):478-490.

[17] 谢世平,武兴伟,许前磊,等. “脾为之卫”谈艾滋病的治疗[J]. 中华中医药杂志,2013,28(7):1936-1939.

[18] 顾恪波,孙桂芝. “卫气”与免疫相关性研究进展[J]. 江苏中医药,2012,44(10):75-77.

[19] 刘啸,祝彼得,冯雪梅,等. 从造血与免疫的关系探讨营卫本质及交会机理[J]. 甘肃中医学院学报,2005, 22(3):11-13.

[20] 马丽. 黄芪桂枝五物汤加味方治疗血痹证微循环障碍的临床研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2003.

[21] 夏菲菲,李春香,于彦彩,等. 中医营卫与西医代谢免疫的时间节律性比较研究[J]. 山东中医药大学学报,2018,42(5):402-407.

[22] 李雯雯,贾维,沈沛成,等. 调和营卫法治疗IgA肾病的理论探微[J]. 中国中医基础医学杂志,2017,23(1):53-54,62.

[23] 王殿俊. 微循环与中医中药研究[J]. 微循环学杂志, 1999,9(2):3-5.

[24] 王世炜,刘松. 周围神经损伤修复的研究进展[J]. 中华神经外科杂志,2014,30(4):419-422.

[25] 张婧,丁文龙. 神经营养因子在神经损伤修复中的作用机制[J]. 神经解剖学杂志,2014,30(6):709-714.

[26] 张在强,曹世俭,王拥军. 实验性糖尿病大鼠坐骨神经损伤后神经再生微环境变化[J]. 首都医科大学学报,2009,30(5):664-670.

[27] 姚东东,张洁元,刘彬,等. 周围神经损伤修复微环境的研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志,2015,29(9):1167-1172.

[28] 卫重娟,程焱,梁浩,等. 神经生长因子对糖尿病神经病变大鼠神经肽和神经传导速度的影响[J]. 中华神经医学杂志,2013,12(8):779-782.

[29] 卫重娟,程焱,孔晓冬,等. 血清神经生长因子在糖尿病性周围神经病变发病中的作用[J]. 中华老年医学

- 杂志, 2009, 28(11): 887-889.
- [30] FREEMAN R S, BURCH R L, CROWDER R J, et al. NGF deprivation-induced gene expression: after ten years, where do we stand[J]. *Prog Brain Res*, 2004, 146: 111-126.
- [31] LOBSIGER C S, TAYLOR V, SUTER U. The early life of a Schwann cell[J]. *Biol Chem*, 2002, 383(2): 245-253.
- [32] 吴剑涓. 神经生长因子的药理作用及临床应用进展[J]. *中国药房*, 2009, 20(35): 2779-2782.
- [33] 李六一. 2型糖尿病患者周围神经损害的神经电生理检测[J]. *中国临床康复*, 2004(15): 2859.
- [34] ROSOKLIJA G B, DWORK A J, YOUNGER D S, et al. Local activation of the complement system in endoneurial microvessels of diabetic neuropathy [J]. *Acta Neuropathol*, 2000, 99(1): 55-62.
- [35] 侯宁宁. 链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠外周神经病变免疫损伤和环孢素A的抑制作用[D]. 天津: 天津医科大学, 2007.
- [36] 湛剑飞, 丁萍, 沈晶, 等. 针刺对糖尿病周围神经病变垂体——肾上腺轴激素和免疫细胞因子的影响[J]. *中国针灸*, 2002(4): 255-257.
- [37] ZHU T, MENG Q, JI J, et al. Toll-like receptor 4 and tumor necrosis factor-alpha as diagnostic biomarkers for diabetic peripheral neuropathy[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 585: 28-32.
- [38] FIORETTO P, DODSON P M, ZIEGLER D, et al. Residual microvascular risk in diabetes: unmet needs and future directions[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6(1): 19-25.
- [39] KILO S, BERGHOF M, HILZ M, et al. Neural and endothelial control of the microcirculation in diabetic peripheral neuropathy [J]. *Neurology*, 2000, 54(6): 1246-1252.
- [40] WADA R, NISHIZAWA Y, YAGIHASHI N, et al. Effects of OPB-9195, anti-glycation agent, on experimental diabetic neuropathy [J]. *Eur J Clin Invest*, 2001, 31(6): 513-520.
- [41] EL-MESALLAMY H O, HAMDY N M, EZZAT O A, et al. Levels of soluble advanced glycation end product receptors and other soluble serum markers as indicators of diabetic neuropathy in the foot [J]. *J Investig Med*, 2011, 59(8): 1233-1238.
- [42] KARACHALIAS N, BABAEI-JADIDI R, AHMED N, et al. Accumulation of fructosyllysine and advanced glycation end products in the kidney, retina and peripheral nerve of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Biochem Soc Trans*, 2003, 31(6): 1423-1425.
- [43] 张会欣, 魏刚, 王宏涛, 等. 周络通胶囊对糖尿病周围神经病变小鼠坐骨神经糖基化终末产物及受体的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(23): 168-172.
- [44] 陈修园. 金匱方歌括[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007: 119.
- [45] 缪希雍. 神农本草经疏[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1997: 245.

[责任编辑 张丰丰]