

中医药治疗糖尿病周围神经病变相关信号通路的研究进展

姚思成¹, 孙宇², 张锡玮³, 杨永菊³, 陈崇民^{2*}, 关雪峰^{1*}

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110085; 2. 沈阳市骨科医院, 沈阳 110044;

3. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110033)

[摘要] 糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病较为常见的并发症之一,该病程较长,神经疼痛等症状严重的影响了患者的生活质量。DPN与体内高糖有关,还与炎症、氧化应激、细胞凋亡、细胞自噬等有关,涉及磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、Janus激酶(JAK)/信号转导及转录活化因子(STAT)、核转录因子- κ B(NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等多条信号通路。目前DPN的治疗多以控制血糖,营养神经等对症治疗为主,但效果并不理想。因此选择一种合理的、有效的药物来预防、治疗DPN变显得尤为重要。近些年来,中医药在治疗DPN方面发挥了重要作用,探索中医药治疗DPN的机制研究较多,并发现一些中药单体和中药复方能够调控信号通路防治DPN。笔者通过对参与DPN相关信号传导通路及中医药对相关通路的调节等研究成果进行综述,旨在为临床治疗DPN提供参考依据。

[关键词] 糖尿病; 周围神经病变; 中医药; 信号通路; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11;R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)09-0261-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222439

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20221205.1249.001.html>

[网络出版日期] 2022-12-05 17:03:36

Signaling Pathways Related to Diabetic Peripheral Neuropathy Treated by Chinese Medicine: A Review

YAO Sicheng¹, SUN Yu², ZHANG Xiwei³, YANG Yongju³, CHEN Chongmin^{2*}, GUAN Xuefeng^{1*}

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shenyang 110085, China;

2. Shenyang Orthopedic Hospital, Shenyang 110044, China;

3. The Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110033, China)

[Abstract] Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is one of the common complications of diabetes. The disease has a long course with nerve pain and other symptoms, seriously affecting the quality of life of patients. DPN is related to high glucose *in vivo*, inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy, involving phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT), nuclear factor- κ B (NF- κ B), mitogen-activated protein kinase (MAPK), and other signaling pathways. At present, the treatment of DPN mainly focuses on symptomatic treatments such as blood glucose control and neurotrophic therapy, but the effect is not ideal. Therefore, it is particularly important to select a reasonable and effective drug to prevent and treat DPN. In recent years, Chinese medicine has played an important role in the treatment of DPN. Many studies have explored the mechanism of Chinese medicine in the treatment of DPN, and it has been found that some Chinese medicine monomers and compounds can regulate signaling pathways to prevent and treat DPN. This paper reviewed the research results of signaling pathways

[收稿日期] 2022-06-07

[基金项目] 辽宁省科学技术计划项目(2019JH8/10300091)

[第一作者] 姚思成, 硕士, 住院医师, 从事运动医学及神经损伤研究, E-mail: yaosc6688@163.com

[通信作者] * 陈崇民, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 从事运动医学研究, E-mail: 1295886309@qq.com;

* 关雪峰, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事中医药防治骨关节病研究, E-mail: lnzygxf@163.com

involved in DPN and the regulation of related pathways by Chinese medicine, aiming to provide references for the clinical treatment of DPN.

[Keywords] diabetes; peripheral neuropathy; Chinese medicine; signaling pathways; research progress

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病(DM)较为常见的并发症之一,约有50%以上DM患者会发展为DPN^[1]。DPN是指DM患者在没有其他病因的情况下,出现周围神经功能障碍的相关症状,临床中有部分患者在诊断DM时已经出现周围神经损伤的情况^[2]。DPN的病因至今尚未十分明确。相关研究分析其病因是由多种因素构成。除了DM患者体内高糖之外,炎症、胰岛素抵抗也会成为其诱因之一^[3]。代谢紊乱和血管损害在糖尿病周围神经损伤中起着重要作用,也与神经营养因子、遗传等相关^[4]。DPN临床表现多为针刺样疼痛、烧灼样疼痛等,严重影响了患者的正常生活^[5]。且此病症治疗效果不佳,病程长,治疗费用昂贵,对患者本人及其家庭都是极为沉重的负担。DPN还是DM患者糖尿病足截肢的原因之一^[6]。所以预防和治疗DPN的研究显得尤为重要。

目前现代医学对于DPN治疗多采取控制血糖、给予神经营养剂等,但效果并不理想^[7]。中医在预防、治疗DPN方向具有比较多的经验。在中医经典中虽然没有DPN的病名,但其属于中医消渴症的并发症。可归属于消渴症的痹症、不仁、麻木等并发症^[8]。病因多为饮食不节、情志失调等,患者多阴津亏虚、燥热偏盛,阴虚为本燥热为标,瘀血贯穿了疾病的始终^[9]。汤宗明教授认为气营不足、瘀滞四末、络脉失养是主要病机^[10]。仝小林院士认为DPN以气虚、阴虚、阳虚为本,以瘀血络滞、风寒湿邪外侵为标,络滞贯穿于整个病程^[11]。钟欢等^[12]认为经脉损伤、痰浊壅盛、气血虚弱是DPN病因。此病迁延日久可以导致气阴两虚、阴阳两虚,也可能因阴津亏虚导致血液黏稠,加之气虚无力运动血液,而至血瘀,久病入络,痰瘀内停。其病变脏腑在肺、胃、肾^[13]。中医药治疗此类疾病取得了较为满意的临床效果。中医药具有多层次、多靶点的优势,为DPN的治疗提供了新的思路。但还未有文章就中医药调节信号通路治疗DPN变进行详细的阐述,因此研究中医药调节相关信号通路治疗DPN具有十分重要的意义。本文结合国内外相关文献对于中医药调节信号通路治疗DPN相关基础研究进展予以阐述,以期寻求有效的治疗药物提供有力参考。

1 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路

1.1 PI3K/Akt信号通路与DPN的关系 PI3K发现于1998年。其具有双重活性丝氨酸/苏氨酸激酶和磷脂酰激酶双重活性脂类激酶亚家族成员^[14]。是细胞内具有多种功能的传感器。Akt是PI3K下游的蛋白激酶^[15]。其参与细胞增殖生长,对血管生成具有一定意义,参与生长因子、细胞因子的产生。Akt细胞通路与神经元自噬和凋亡具有一定关系。随着PI3K被激活,细胞内的Ca²⁺浓度也会升高^[16],其促进了细胞增殖和细胞迁移,可以修复受到损伤的神经与血管。根据目前研究PI3K与DPN的关系较为密切,影响着DPN的发生发展。高糖通过细胞外信号由其受体传递至细胞内,其酪氨酸位点磷酸化,激活下游靶因子Akt。人体内糖的代谢与PI3K/Akt信号通路具有一定关系,其是细胞凋亡的细胞内靶点。DPN的发生与细胞凋亡有关,PI3K/Akt信号通路可以调控胱天蛋白酶(Caspase)家族的磷酸化得以实现调控细胞凋亡的目的^[17]。

1.2 中医药治疗DPN与PI3K/Akt信号通路的关系

姜黄素提取自植物姜黄根茎,是一种酚类化合物^[18]。其具有祛风活血、行气行血、通经络、止疼等众多功效。现代医学证明姜黄素除了抗微生物、抗肿瘤的作用外,还有抗氧化、抗炎等作用。在食品工程中其还广泛的作为天然食用色素使用。李凯等^[19]的实验证明姜黄素可以调节PI3K/Akt信号通路,抑制Akt,影响细胞自噬的发生,促进髓鞘的再生,以此达到保护周围神经的作用。

中药复方糖痹康(黄芪、桂枝、女贞子、黄芩、黄连等)是刘铜华教授基于黄芪桂枝五物汤优化而来,是根据刘教授多年临床经验所得^[20]。其可以改善DPN,提高患者生活质量。吕翠岩等^[21]使用DM大鼠,给予糖痹康干预,实验结果显示糖痹康组大鼠Akt、磷酸化(p)-Akt、PI3K、p-PI3K蛋白表达量显著降低,表明糖痹康具有抑制PI3K/Akt信号通路,从而抑制细胞凋亡的作用,是其可以改善DPN的因素之一。通过上述研究表明姜黄素、糖痹康抑制PI3K/Akt信号通路分别调控下游Beclin、微管相关蛋白1轻链3(LC3) I、LC3 II、血纤维蛋白(Fibrin)、S100、PMP 22蛋白的表达,影响细胞凋亡

或自噬,保护神经细胞。

2 Janus 激酶(JAK)/信号转导及转录活化因子(STAT)信号通路

2.1 JAK/STAT 信号通路与 DPN 的关系 JAK/STAT 信号通路通过 Janus 激酶与其他酪氨酸激酶的磷酸化激活 STAT^[22]。其参与细胞的增殖分化凋亡等。JAK 家族包括 JAK1、JAK2、JAK3, STAT 家族包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6。此通路在一般情况下处于抑制状态。在一些病理状态下可以使 JAK/STAT 信号通路激活,其与神经病理性疼痛具有一定关系。另外有些研究表明抑制此通路可以对抗氧化应激。

2.2 中医药治疗 DPN 与 JAK/STAT 信号通路的关系 穿山龙薯蓣皂苷提取于植物穿山龙。穿山龙是薯蓣科植物,根茎入药。别名穿地龙、穿山骨等,主要成分为薯蓣皂苷。穿山龙主要分布于我国北方地区,薯蓣皂苷是一种天然存在的植物甾醇皂苷,其作用包括降血脂、降血糖等。还具有抗氧化、抗炎等作用。李建^[23]研究表明穿山龙薯蓣皂苷可抑制 JAK/STAT 信号通路,达到缓解氧化应激及炎症反应从而达到保护神经,减轻神经病理性疼痛。

3 核因子 E₂相关因子 2(Nrf2)信号通路

3.1 Nrf2 信号通路与 DPN 的关系 Nrf2 是重要的核转录因子,Nrf2 信号通路在体内具有抗氧化的作用,正常情况下 Nrf2 与 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Keap1)蛋白结合,处于非活性状态。此通路激活后,Nrf2 转移至细胞核,从而发挥抗氧化的作用^[24]。许多实验研究表明 Nrf2 信号通路以及 DPN 关系密切。

3.2 中医药治疗 DPN 与 Nrf2 信号通路的关系 糖络宁(黄芪、丹参、狗脊、川牛膝、玄胡、木瓜、赤芍、鸡血藤等)是首都医科大学高彦彬教授的经验方,在临床中针对 DPN 具有较为满意的效果^[25]。姚伟洁等^[26]实验表明其可以抑制肌醇需求激酶 1 α (IRE1 α)蛋白表达从而抑制细胞凋亡。糖络宁可以上调 Keap1、Nrf2 蛋白的表达量,增强机体抗氧化应激的能力。李小华^[27]对穿山龙薯蓣皂苷作用于 DPN 小鼠进行研究,研究表明穿山龙薯蓣皂苷对 Nrf2 信号通路具有调节作用,改善氧化应激从而达到保护周围神经的作用。张岩^[28]也进行了相关实验,证明糖痹康具有调节 Nrf2 信号通路,延缓氧化应激的作用。通过上述研究表明穿山龙薯蓣皂苷、糖痹康、糖络宁激活 Nrf2 信号通路分别调控下游血红素加氧酶-1(HO-1)、醌氧化还原酶 1(NQO1)、谷

氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基(GCLC)、Keap1 等蛋白的表达,影响凋亡或者氧化应激,保护神经细胞。

4 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路

4.1 mTOR 信号通路与 DPN 的关系 mTOR 是一种非典型的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,属于大分子蛋白,mTOR 信号通路受到上游的多种通路调控,已知的 mTOR 上游有 3 条信号通路,生长因子信号通路、能量变化影响通路及某些种类氨基酸(aa)对 mTOR 的激活通路^[29]。上文所提到的 PI3K/Akt 即为 mTOR 的生长因子信号通路的上游。mTOR 是氨基酸与三磷酸腺苷(ATP)二者的感受器,其活性与自噬体的形成和成熟密切相关,激活 mTOR 信号通路可抑制自噬,抑制该信号通路可诱导细胞自噬。该信号通路神经再生有着密切的联系。

4.2 中医药治疗 DPN 与 mTOR 信号通路的关系

中药枸杞子中的成分枸杞多糖对 DPN 具有缓解作用。枸杞子的主要活性成分为枸杞多糖,具有提高免疫、抗炎、降低血脂、降低血糖的作用^[30]。相关研究称枸杞多糖具有抗氧化应激和清除过量自由基的方式保护周围神经。刘思阳^[31]对枸杞多糖干预 DM 大鼠进行实验,实验结果表明枸杞多糖可以降低 mTOR、p-mTOR、p70 核糖体蛋白 S6 激酶(p70S6K)、p-p70S6K 等蛋白的表达量,提高髓鞘碱性蛋白(MBP)、微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)、自噬相关分子酵母 Atg6 同系物(Beclin1)蛋白的表达量。说明枸杞多糖可以抑制 mTOR 信号通路的活性,促进细胞自噬,从而保护周围神经。

5 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路

5.1 MAPK 信号通路与 DPN 的关系 MAPK 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。MAPK 通路是介导细胞外信号引起细胞核反应的信号传导系统,在炎症、肿瘤、神经系统等领域发挥着重要作用^[32]。MAPK 信号通路包括 4 条传导通路分别为细胞外调节蛋白激酶(ERK)通路、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)通路、细胞外调节蛋白激酶 5(ERK5)通路^[33]。人们对其中的 JNK 通路的研究也较多,研究表明其与胰岛素的合成有关,与 DM 及其并发症 DPN 也有一定的关系。

5.2 中医药治疗 DPN 与 MAPK 信号通路的关系

红芪多糖是中药红芪的提取物,其有减轻胰岛素抵抗等作用^[34]。红芪是多序岩黄芪的根茎,其外皮红润,称为红芪,是甘肃的道地药材,最早记录于《神农本草经》中,具有扶正固本、益气补血等效果。红芪多糖多用微波超声波提取法、酶提取法等提

取。其有抗氧化、抗肿瘤、调节脂质、调节血糖、保护神经的作用。有研究表明其可以减轻DPN小鼠神经脱髓鞘的损伤。李圆等^[35]使用红芪多糖治疗糖尿病周围神经病变小鼠,取得了较为满意的效果,红芪多糖降低了p38 MAPK、磷酸化p38丝裂原活化蛋白激酶(p-p38 MAPK)、白细胞介素-6(IL-6)蛋白表达,减轻了炎症反应,保护小鼠的坐骨神经。

木丹颗粒(黄芪、醋延胡索、三七、赤芍、丹参、川芎、红花、苏木和鸡血藤)能够降低血脂,改善DPN患者生活质量。此方具有补气活血、通络止痛之功。方中黄芪为君药,补气行血。臣药为延胡索与三七,活血止痛。方中其余各药组成佐药和使药,其具有活血化瘀,通络止痛之效。周密等^[36]实验表明,木丹颗粒具有抑制MAPK通路改善炎症反应,改善DPN患者周围神经结构和功能的损伤。

通络糖泰方(黄芪、当归、水蛭、川牛膝、玄参、赤芍、地骨皮、白芥子、蚕沙、冰片)在临床中取得了较为满意的效果。此方具有补气活血,祛痰化瘀,宣痹通络的疗效。方中黄芪补益脾肺之气。当归补血和血,止痛润燥。水蛭破血逐瘀消癥。牛膝、玄参、赤芍、蚕沙均有活血化瘀之功。地骨皮凉血退蒸,白芥子利气豁痰,冰片清热止痛。段金娜^[37]使用通络糖泰方干预DPN大鼠,表明通络糖泰方具有抑制MAPK通路,降低Caspase-3的表达,从而减少神经细胞凋亡的作用,且该药在实验中效果优于二甲双胍与弥可保。另外张翕宇等^[38]研究表明,姜黄素对DPN大鼠也具有较为满意的效果,其可以抑制MAPK信号通路,减轻炎症反应,从而保护周围神经。通过上述研究表明红芪多糖、木丹颗粒、通络糖泰方、姜黄素可以抑制MAPK信号通路分别调控下游IL-6、JNK、磷酸化c-Jun氨基末端激酶(p-JNK)、Caspase-3、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、磷酸化细胞外调节蛋白激酶(p-ERK1/2)、Beclin、LC3、血清钙结合蛋白(S100)等蛋白的表达,降低凋亡或者降低炎症反应,从而保护神经细胞。

6 转化生长因子- β (TGF- β)信号通路

6.1 TGF- β 信号通路与DPN的关系 TGF- β 属于调节细胞生长和分化的TGF- β 超家族,其由30多种因子组成。分为两个不同的分支,其中一个家族包括抑制素(inhibin)、活化素(activin)等,TGF- β 属于此家族,另一个家族包括骨形成蛋白(BMP),抗苗勒氏管激素(AMH)等^[39]。TGF- β 信号通路在胞内的效应物是Smad蛋白,其能够被受体激活,并能转移到细胞核中,进而调节转录反应^[40]。TGF- β_1 影响

谷胱甘肽形成和维持相关的基因,促进炎症因子的激活,促进成纤维细胞的分裂与增殖、胶原蛋白合成以及抑制胶原酶降解,使细胞外基质过度沉积,导致DPN的发生^[41]。张巧莲等^[42]对108例糖尿病患者血液中TGF- β 进行研究,结论表明DPN患者血液中TGF- β 水平高于健康人,且高于DM患者。

6.2 中医药治疗DPN与TGF- β 信号通路的关系

蒙花散(密蒙花、天花粉、桑叶、菊花、山茱萸、红花和木贼)是老中医张运华发明的专利方,在临床应用上其取得了良好的临床效果。临床研究证明蒙花散对糖尿病视网膜病变有良好的临床疗效。柯向梅等^[43]对蒙花散治疗糖尿病周围神经损伤进行了研究,将大鼠分为模型组、二甲双胍组、蒙花散低剂量组、蒙花散中剂量组、蒙花散高剂量组。实验结果显示相对于模型组蒙花散中、高剂量组大鼠TGF- β_1 等蛋白表达显著降低。蒙花散改善糖尿病周围神经损伤可能与其干预TGF- β 信号通路有关。

周络通胶囊(黄芪、桂枝、当归、生地黄、细辛等)具有通络止痛功效,在治疗糖尿病周围神经病变方面具有较为满意的效果。张会欣等^[44]对40只小鼠进行随机分组,使用周络通胶囊干预DPN小鼠,实验结果显示其可以降低小鼠TGF- β_1 等蛋白表达水平,保护神经细胞。上述研究表明蒙花散、周络通胶囊可通过抑制TGF- β 信号通路,减轻细胞外基质沉积,减缓神经髓鞘增厚,延缓神经损伤进程。

7 糖基化终末产物(AGEs)/糖基化终末产物受体(RAGE)信号通路

7.1 AGEs/RAGE信号通路与DPN的关系 AGEs是一组稳定的、无均一结构的共价化合物,其组成有羧甲基赖氨酸、羧乙基赖氨酸等^[45]。AGEs在体内除了人体自身可以合成以外,平时的饮食也有摄入,贮藏于人体的肝、肾、血管内皮细胞中。有研究表明人体血糖升高时,其增长速度提高。RAGE是AGEs的受体之一,正常情况下在人体内表达量较低,主要在人体的肾脏中表达较多,其表达量与炎症、肿瘤、血糖有一定关系。

7.2 中医药治疗DPN与AGEs/RAGE信号通路的关系 芪葛通络方(黄芪、葛根、当归、生地黄、桂枝、五味子、地龙)治疗DM并发症具有较好的临床疗效。方中黄芪与葛根合用为君药补气益阴。桂枝温阳通络,生地黄养阴清热,为臣药。当归与五味子为佐药,益气养阴,补血活血。使药为地龙,化瘀生新。本方具有补气益阴,活血通络止痛的功效。刘业惠^[46]对DPN大鼠使用芪葛通络方进行干

预,结果表明,芪葛通络方可以抑制 AGEs/RAGE 信号通路,保护神经纤维,减少神经细胞受损,维持神经完整性,对 DPN 具有预防治疗作用。

8 核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路

8.1 NF- κ B 信号通路与 DPN 的关系 NF- κ B 存在着两种反馈调节机制,分别为正反馈调节和负反馈调节^[47]。正反馈调节为激活 NF- κ B,促使释放更多的 TNF- α 和 IL-1,会增强炎症反应。负反馈在于两方面,一方面激活 NF- κ B 后,产生炎症反应的同时,核转录因子- κ B 抑制蛋白(I κ B)和 p105 的基因转录亦被上调。p50 同源二聚体生成也有增多,会抑制 NF- κ B 的活性。另一方面脂多糖(LPS)、肿瘤坏死因子(TNF)和 IL-1 能刺激 IL-10 产生。IL-10 能阻断某些细胞 NF- κ B 的活化。NF- κ B 蛋白,参与神经细胞凋亡,还可导致神经损伤后严重炎症免疫反应;并且可趋化巨噬细胞游走,提高周围神经炎症因子水平,与 DPN 的产生有着密切的关系。

8.2 中医药治疗 DPN 与 NF- κ B 信号通路的关系

糖末宁(元胡、当归、苏木等)是辽宁中医药大学附属医院教授于世家的方剂。四藤一仙汤(络石藤、钩藤、鸡血藤等)是北京中医研究院教授祝湛予的方剂。活络止消方(水蛭、土鳖虫等)是北京中医药大学东直门医院吕仁和教授的方剂。以上3种方剂,临床中应用较多,都取得了良好的效果。冷锦红^[48]对3种方剂进行了基础实验,分别干预 DPN 大鼠,结果显示,与模型组比较,用药组大鼠的坐骨神经损伤较小,坐骨神经传导速度得到提高。其抑制 NF- κ B 信号通路,提高了核因子抑制因子(I κ B α)等蛋白的表达。

补阳还五汤(黄芪、当归、芍药、地龙、川芎、红花、桃仁)补气活血通络,临床中常用于治疗中风后遗症等。张天雅等^[49]从氧化应激角度探讨补阳还五汤对 DPN 大鼠的治疗作用,结果显示,补阳还五汤可以减缓 DPN 的发展,其机制与抑制 NF- κ B 信号通路激活,抑制氧化应激及过度的炎症反应有关。

当归四逆汤(当归、桂枝、芍药、细辛、通草、大枣、炙甘草)出自于伤寒论,主治血虚寒厥证,临床中也用来治疗冻疮、肩周炎、周围神经病变等。其功效为温经散寒,养血通脉。程思宇^[50]对当归四逆汤治疗 DPN 的机制进行了实验。实验结果显示,与模型组比较,当归四逆汤组大鼠的神经传导速度有提高,NF- κ B 表达量下降,炎症因子 IL-6、TNF- α 下降。当归四逆汤能够有效地降低大鼠血糖。其机制与抑制 NF- κ B 通路有关。

益气活血通络方(黄芪、当归、葛根、生地黄、鸡血藤、延胡索)为安徽中医药大学附属第一医院的院内制剂,在临床应用中效果良好。江爱娟等^[51]对其治疗 DPN 的机制进行了基础实验探究。益气活血通络方可降低 NF- κ B、I κ B 激酶 β (IKK β)、I κ B α 、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的表达。益气活血通络方治疗 DPN 与其抑制 NF- κ B 信号通路有关。另外吕翠岩等^[52]对 DPN 大鼠使用糖痹康进行干预,其可以抑制 NF- κ B 信号通路以达到保护坐骨神经的目的。研究者使用红芪多糖也进行了类似的实验,红芪多糖也可以下调 NF- κ B 的表达,在保护 DPN 大鼠坐骨神经方面也取得了可喜的效果。木丹颗粒、芪葛通络方也可以抑制 NF- κ B 通路保护坐骨神经,缓解 DPN 进程。通过上述研究表明红芪多糖、糖末宁煎剂、四藤一仙汤、活络止消方、黄芪桂枝五物汤、当归四逆汤、糖痹康、木丹颗粒、芪葛通络方、益气活血通络方可以抑制 NF- κ B 信号通路分别调控下游 IL-1 β 、I κ B α 、IL-6、TNF- α 等蛋白的表达,抑制氧化应激及过度的炎症反应,保护神经细胞。

9 小结与展望

随着中医对 DPN 的认识不断深化,2010 年《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》由国家中医药管理局颁布。其中 DPN 的中医病名正式确定为“消渴病痹症”。现在“消渴病痹症”已成为中医界临床推广使用的“合法”中医病名。

DPN 病理改变主要表现为神经脱髓鞘或轴索变性。研究表明代谢紊乱、神经营养缺乏、血液微循环等机制最终都会引起神经纤维的损伤。中医认为 DPN 患者阴津亏虚、燥热偏盛,阴虚为本燥热为标,瘀血贯穿了疾病的始终。中医治疗 DPN 的中药和复方有效成分多为补益药、活血药,辅以滋阴、通络止痛药,有活血化瘀,通络止痛等功效,其可以改善周围神经的代谢、营养及血液微循环的状态,并抑制或激活信号通路来从细胞凋亡、细胞自噬、氧化应激等方面保护周围神经。中医药(中药或复方)可以调节多种信号通路来治疗 DPN,如 PI3K/Akt 通路 JAK/STAT 通路、NF- κ B 通路、MAPK 通路等。其中治疗 DPN 方剂的配伍各有特点,冷锦红的研究 3 组方剂各有特色,分为辛味通络组、藤类通络组、虫类通络组。辛味通络组选用的是糖末宁,药物组成为元胡、当归、苏木等。藤类通络组选用的是四藤一仙汤,药物组成为络石藤、钩藤、鸡血藤等。虫类通络组选用的方剂为活络止消方,药物组成为水蛭、土鳖虫等。3 组方剂都是各个临床医院

的经验方,临床效果显著。通过对上述信号通路的研究,使医师对中医药治疗DPN有了更深入的认识。

中医药治疗DPN取得辉煌的成就的同时也面临着各种挑战。其一,中药及复方成分较多,作用靶点众多,有些中药及复方并不只调节一条通路,一条信号通路可能受到多味中药的调控,二者之间关系复杂,有些研究只进行了体内实验,还需要更细致地更严谨地去探究有效成分,以及作用靶点。其二,患者体质各异,中药方剂配伍种类繁多,不利于探究其作用机制。一些中药方剂为各地方医院院内制剂,未有大范围推广的临床数据,中医理论中地理方位对于人体体质的影响较大,若盲目推广,其方剂临床疗效有待观察。其三,中药及复方的不良反应、服用禁忌等尚不完善,还需要更多的对照实验,以提高其药物应用的安全性。综上所述,中药有很大潜力被开发为单独使用或与其他治疗方法结合使用的治疗DPN药物。中医药是我国的伟大宝库,期待更多的有价值的基础和临床研究出现,为DPN的治疗提供理论基础。

[参考文献]

- [1] ZENKER J, ZIEGLER D, CHRAST R. Novel pathogenic pathways in diabetic neuropathy[J]. Trends Neurosci, 2013, 36(8): 439-449.
- [2] ZIEGLER D, PAPANAS N, SCHNELL O, et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy[J]. J Diabetes Investig, 2021, 12(4): 464-475.
- [3] 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.
- [4] HAYDEN M R, TYAGI S C. Neural redox stress and remodeling in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and diabetic neuropathy[J]. Med Sci Monit, 2004, 10(12): RA291-RA307.
- [5] NASH J, ARMOUR M, PENKALA S. Acupuncture for the treatment of lower limb diabetic peripheral neuropathy: A systematic review [J]. Acupunct Med, 2019, 37(1): 3-15.
- [6] STINO A M, SMITH A G. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome[J]. J Diabetes Investig, 2017, 8(5): 646-655.
- [7] KHDOUR M R. Treatment of diabetic peripheral neuropathy: A review[J]. J Pharm Pharmacol, 2020, 72(7): 863-872.
- [8] 王沐瑶. 刘敏教授六经辨治消渴病及消渴病痹症的经验探析[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [9] 杨杨, 任建功. 痛性糖尿病神经病变中医辨证分型治疗概况[J]. 环球中医药, 2018, 11(3): 475-479.
- [10] 严兴茂, 汤宗明. 黄芪桂枝五物汤在糖尿病周围神经病变中的运用[J]. 光明中医, 2018, 33(15): 2160-2162.
- [11] 赵锡艳, 刘阳, 赵锡锋, 等. 全小林从风痰阻络论治糖尿病动眼神经麻痹1例分析[J]. 安徽中医药大学学报, 2014, 33(1): 34-35.
- [12] 钟欢, 吴安林, 汪厚莲, 等. 从“瘀”论糖尿病周围神经病的针灸治疗?[J]. 中国针灸, 2017, 37(2): 199-201.
- [13] 张永文, 韩康生, 程燕. 糖尿病周围神经病变的中医病因病机及证治[J]. 吉林中医药, 2014, 34(6): 561-564.
- [14] CARNERO A, BLANCO-APARICIO C, RENNER O, et al. The PTEN/PI3K/Akt signalling pathway in cancer, therapeutic implications[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2008, 8(3): 187-198.
- [15] ZHU L, DU W, LIU Y, et al. Prolonged high-glucose exposure decreased SREBP-1/FASN/ACC in Schwann cells of diabetic mice via blocking PI3K/Akt pathway [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(4): 5777-5789.
- [16] LU M, YI T, XIONG Y, et al. Cortex Mori Radicis extract promotes neurite outgrowth in diabetic rats by activating PI3K/Akt signaling and inhibiting Ca^{2+} influx associated with the upregulation of transient receptor potential canonical channel 1 [J]. Mol Med Rep, 2020, 21(1): 320-328.
- [17] 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.
- [18] GUPTA S C, PATCHVA S, AGGARWAL B B. Therapeutic roles of curcumin: Lessons learned from clinical trials[J]. AAPS J, 2013, 15(1): 195-218.
- [19] 李凯, 马锴. 姜黄素对大鼠坐骨神经损伤后神经再生过程中细胞自噬的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(4): 365-368.
- [20] 吕翠岩, 毛颖秋, 张竹华, 等. 糖痹康对糖尿病大鼠细胞因子表达的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(6): 741-743.
- [21] 吕翠岩, 张胜容, 徐瞰海, 等. 糖痹康对糖尿病周围神经病变大鼠坐骨神经PI3K/Akt信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3710-3713.
- [22] XUN S, ZHENG R. Dexmedetomidine alleviates neuropathic pain by regulating JAK/STAT pathway in

- rats[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(3): 2277-2283.
- [23] 李建. 穿山龙提取物薯蓣皂苷对PDPN小鼠坐骨神经JAK/STAT信号通路的影响[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- [24] MA Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2013, 53: 401-426.
- [25] 王晓磊, 高彦彬, 孙宏峰, 等. 糖络宁通过调控lncRNA MALAT1减轻高糖诱导的雪旺细胞炎症反应机制研究[J]. 北京中医药, 2022, 41(3): 236-239.
- [26] 姚伟洁, 杨鑫伟, 李倩琴, 等. 糖络宁对糖尿病周围神经病变大鼠Nrf2/ARE通路的影响[J]. 北京中医药, 2016, 35(3): 218-221, 289.
- [27] 李小华. 穿山龙提取物薯蓣皂苷对PDPN小鼠坐骨神经Nrf2/HO-1通路的影响[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- [28] 张岩. 基于调控NF- κ B/Nrf2信号通路糖痹康改善糖尿病周围神经病变作用机理研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [29] 孙阳, 孙悦, 顾媛媛, 等. mTOR信号通路在细胞自噬和凋亡调节中的作用[J]. 中国医学装备, 2021, 18(1): 162-166.
- [30] ZHOU B, XIA H, YANG L, et al. The effect of Lycium barbarum polysaccharide on the glucose and lipid metabolism: A systematic review and Meta-analysis[J]. J Am Nutr Assoc, 2022, 41(6): 618-626.
- [31] 刘思阳. 枸杞多糖对糖尿病大鼠周围神经病变的保护作用及mTOR/p70S6K/自噬信号通路研究[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2018.
- [32] YONG H Y, KOH M S, MOON A. The p38 MAPK inhibitors for the treatment of inflammatory diseases and cancer[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2009, 18(12): 1893-1905.
- [33] 周琦, 刘晓瑜, 刘树民. 中药调控MAPK信号通路在疾病治疗中的研究进展[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(6): 176-180.
- [34] 朱冉, 郭玫. 红芪有效成分及“入脾经”相关药理研究[J]. 西部中医药, 2012, 25(1): 27-30.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] 段金娜. 通络糖泰方对实验性糖尿病周围神经病变大鼠JNK信号转导通路的影响及机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [38] 张翕宇, 谢春光, 杜联. 通络糖泰方对糖尿病周围神经病变大鼠JNK信号转导通路及炎性细胞因子的影响[J]. 中医药导报, 2016, 22(17): 13-16.
- [39] 母小新. TGF- β 信号通路参与肝癌发生发展的机制研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2013.
- [40] DERYNCK R, ZHANG Y E. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling[J]. Nature, 2003, 425(6958): 577-584.
- [41] 孙磊, 王超君. 降糖饮对糖尿病性周围神经病变大鼠血清NGF、BDNF、TGF- β_1 和脂代谢的影响[J]. 解剖学研究, 2020, 42(5): 428-434.
- [42] 张巧莲, 范宏光, 李平. 同型半胱氨酸和转化生长因子 β_1 与2型糖尿病周围神经病变的关系[J]. 解剖学研究, 2017, 39(3): 218-221.
- [43] 柯向梅, 张彦廷. 蒙花散对糖尿病大鼠坐骨神经传导速度及TGF- β /Smad信号通路的影响[J]. 中药材, 2016, 39(2): 404-407.
- [44] 张会欣, 赵韶华, 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TGF- β_1 /Smad3信号通路的影响[J]. 中成药, 2013, 35(4): 652-655.
- [45] AHMED N, ARGIROV O K, MINHAS H S, et al. Assay of advanced glycation endproducts (AGEs): Surveying AGEs by chromatographic assay with derivatization by 6-aminoquinolyl-N-hydroxysuccinimidyl-carbamate and application to Nepsilon-carboxymethyl-lysine- and Nepsilon- (1-carboxyethyl)lysine-modified albumin[J]. Biochem J, 2002, 364(Pt 1): 1-14.
- [46] 刘业惠. 芪葛通络方调节糖尿病周围神经病变大鼠AGEs/RAGE信号通路的实验研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2018.
- [47] 吴亚楠, 赵鹏翔, 马雪梅. NF- κ B研究进展及其与炎症的关系[J]. 安徽农业科学, 2012, 40(34): 16533-16535, 16601.
- [48] 冷锦红. 不同通络中药对糖尿病大鼠周围神经病变的保护作用及其机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2008.
- [49] 张天雅, 张志红, 张冬, 等. 从氧化应激角度探讨补阳还五汤对糖尿病周围神经病变大鼠的治疗作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(13): 10-18.
- [50] 程思宇. 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[D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.
- [51] 江爱娟, 申国明, 蔡标, 等. 益气活血通络方通过调控NF- κ B信号通路保护db/db小鼠坐骨神经作用机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(8): 985-990.
- [52] 吕翠岩, 张胜容, 徐敬海, 等. 糖痹康对糖尿病周围神经病变大鼠坐骨神经NF- κ B-I κ B信号通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(1): 27-29.

[责任编辑 孙丛丛]