

# 基于网络药理学探讨丹参-红花药对治疗糖尿病周围神经病变的作用机制\*

陈方飞<sup>1</sup>, 刘雅玲<sup>2</sup>, 罗 幸<sup>2</sup>, 麦小丽<sup>2</sup>, 邓小敏<sup>1△</sup>

1 广西中医药大学, 广西 南宁 530001; 2 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023

**[摘要]** 目的: 运用网络药理学方法探讨丹参-红花药对治疗糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)的作用机制。方法: 通过中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)检索丹参和红花的活性成分及对应靶点, 借助UniProt数据库对靶点进行规范化; 通过人类基因数据库(the human gene database, GeneCards)、Disgenet、药物靶标数据库(therapeutic target database, TTD)、在线人类孟德尔遗传数据库(online mendelian inheritance in man, OMIM)获取DPN的相关靶点, 并利用R语言筛选药物与疾病的交集靶点; 通过STRING数据库对交集靶点进行蛋白-蛋白互作(protein-protein interactions, PPI)网络分析, 并通过Bioconductor平台对交集靶点进行基因本体论(gene ontology, GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析; 通过Cytoscape软件构建丹参-红花药对治疗DPN的“活性成分-疾病靶点”可视化调控网络及PPI调控网络, 借助CytoNCA插件筛选并提取出核心调控网络得到的核心活性成分及作用靶点。结果: 获得丹参-红花药对73个活性成分, 对应215个作用靶点, 其中与疾病的交集靶点96个; 筛选出槲皮素、山柰酚、木犀草素、丹参酮IIA等16个核心活性成分, 核心作用靶点包括AKT1、IL-1 $\beta$ 等20个; GO功能富集分析涉及2497个条目, 主要影响转录因子活性、酶活性、受体活性及生物化学过程调控等过程, KEGG通路富集分析得到158条, 涉及到糖尿病并发症中的AGE-RAGE、IL-17、TNF等信号通路。结论: 丹参-红花药对通过槲皮素、山柰酚、木犀草素、丹参酮IIA等活性成分干预AGE-RAGE等信号通路, 并作用于AKT1等靶点, 从而发挥治疗DPN的作用。

**[关键词]** 糖尿病周围神经病变; 丹参; 红花; 网络药理学

**[中图分类号]** R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)04-0047-06

## Network Pharmacology-based Exploration into the Mechanism of Danshen-Honghua Couplet Medicines in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy

CHEN Fangfei<sup>1</sup>, LIU Yaling<sup>2</sup>, LUO Xing<sup>2</sup>, MAI Xiaoli<sup>2</sup>, DENG Xiaomin<sup>1△</sup>

1 Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2 The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China

**Abstract** Objective: To discuss the mechanism of Danshen (*Salviae miltiorrhizae radix et rhizoma*)-Honghua (*Carthami flos*) couplet medicines in the treatment of diabetic peripheral neuropathy (DPN) using network pharmacology. Methods: The active ingredients and the corresponding targets of the two drugs were searched from TCMSP, and the standardization of the targets were performed via UniProt database; DPN-related targets were gained from GeneCards, Disgenet, TTD and OMIM, the intersecting targets of medicine and disease were screened utilizing R language; protein-protein interactions (PPI) network analysis of the intersection targets was conducted via STRING database, GO enrichment analysis and KEGG enrichment analysis of the intersection targets were performed via Bioconductor platform; Cytoscape software was utilized to construct visual control network and PPI regulation network of "active ingredients-disease targets" of the couplet medicines in the treatment of DPN, the core active ingredients and the targets of action of the core regulatory network were screened and extracted by CytoNCA plug-in. Results: The study has gained 73 active ingredients related to the couplet medicines, corresponding to 215 targets of action, among them, there were 96 targets intersected with disease; 16 core active ingredients including quercetin, kaempferol, luteolin, tanshinone II A and others were screened, and there were 20 core targets of action containing AKT1, IL-1 $\beta$  and others; GO functional enrichment analysis involved 2497 items, mainly affecting the regulation of transcription factor activity, enzyme activity, receptor activity and biochemical processes, KEGG pathway enrichment analysis has obtained 158 pathways, involving signaling pathways such as

AGE-RAGE, IL-17 and TNF in diabetic complications. Conclusion: *Danshen-Honghua* couplet medicines acts on the targets including AKT1 and others by intervention on AGE-RAGE signaling pathways via the active ingredients containing quercetin, kaempferol, luteolin, tanshinone II A and others, thereby treating DPN.

**Keywords** diabetic peripheral neuropathy; *Danshen*; *Honghua*; network pharmacology

糖尿病是一种代谢紊乱性疾病,随着糖尿病的发展,多达50%的糖尿病患者最终会发生神经病变<sup>[1]</sup>。糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是一种糖尿病并发症,其与疼痛有关,可导致足部溃疡甚至截肢<sup>[2]</sup>。目前,DPN的确切机制尚未明确,但其涉及外周神经系统内多个细胞的代谢功能障碍和能量衰竭<sup>[3]</sup>。西医治疗DPN常用药物包括控制血糖类(如胰岛素)、抗凝类(如阿司匹林)、抗氧化应激类(如 $\alpha$ -硫辛酸)、营养神经类(如甲钴胺)等药物,但由于缺乏特效药物,目前临床疗效仍不理想。根据DPN临床症状可将其归于中医学“痹病”“痿病”等范畴,但也强调其属于“消渴”之变证,因发病日久,阴阳失衡,气血亏虚,气虚不能生血、行血,进而导致津液输布障碍,血脉瘀阻,四肢不通则痛而发为本病,治疗以活血化瘀为基本治法。丹红注射液(由丹参和红花组成)具有活血化瘀、通脉舒络功效,临床广泛用于治疗DPN,且疗效显著<sup>[4-5]</sup>。

丹参具有活血化瘀、通经止痛功效,且有“一味丹参散,功同四物汤”之称。研究发现,丹参能够通过促进钾离子通道开放,降低炎症反应,抑制醛糖还原酶活性,维持肾功能,促进血糖平衡<sup>[6]</sup>。氧化应激是糖尿病各并发症发生的共同病理生理机制。DPN患者血清谷胱甘肽过氧化物酶活性降低,机体抗氧化能力减弱,不能及时清除多余的自由基<sup>[7]</sup>。红花性温,味辛,具有活血通经、祛瘀止痛功效。现代药理研究表明,红花具有抗凝、抗氧化等作用<sup>[8]</sup>。何万辉等<sup>[9]</sup>研究发现,红花黄色素可减轻高血糖引起的氧化应激,从而发挥保护神经组织的作用。虽然丹参-红花药对常以丹红注射液形式被广泛应用于临床DPN患者,但对其作用机制研究较少。本研究基于网络药理学方法分析丹参-红花药对治疗DPN的活性成分、作用靶点、生物功能及信号通路,旨在为药物作用机制深入研究提供一定参考方向。

## 1 资料与方法

**1.1 数据库与软件** 中药系统药理学分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP, <http://tcmssp.com/index.php>); DisGeNET数据库(<https://www.disgenet.org/>);在

线人类孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM, <https://omim.org/>); 药物靶标数据库(Therapeutic Target Database, TTD, <http://db.idrblab.net/ttd/>); GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/GeneCards>); UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>); STRING数据库(<http://string-db.org/>); Cytoscape软件(v3.8.0); R语言软件(4.0.3); R语言数据包: RSQLite, VennDiagram, colorspace, stringi, ClusterProfiler, pathview; Perl语言软件(v5.3.2)。

**1.2 数据筛选** 利用TCMSP数据库检索丹参和红花的活性成分及作用靶点;在DisGeNET、OMIM、TTD及GeneCards数据库筛选DPN的相关靶点;取得药物与疾病的交集靶点,通过R语言ClusterProfiler数据包对交集靶点进行富集分析,STRING数据库对交集靶点进行蛋白-蛋白互作(protein-protein interactions, PPI)分析;同时借助Cytoscape软件分别构建丹参-红花治疗DPN的“活性成分-疾病靶点”可视化网络,以此筛选出丹参-红花治疗DPN的核心活性成分及核心作用靶点。

**1.3 丹参-红花活性成分和作用靶点筛选** 以口服生物利用度(oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$ 、类药性(drug likeness, DL)  $\geq 0.18$ 为筛选条件,在TCMSP数据库检索丹参和红花的活性成分及相关作用靶点。运用Perl语言结合UniProt数据库中已认证的人类基因对作用靶点进行规范化,将靶点名称转为基因名称,同时删除非人类靶点。

**1.4 DPN靶点筛选** 以关键词“糖尿病周围神经病变”的英文“Diabetic peripheral neuropathy”为检索词,分别在GeneCards、OMIM、DisGeNET和TTD数据库中检索,检索结果合并去重,得到疾病相关靶点。

**1.5 “药物活性成分-疾病靶点”网络构建** 通过R语言将丹参-红花药对作用靶点与DPN相关靶点取交集,并绘制Venn图;运用Perl语言映射出交集靶点对应的活性成分,借助Cytoscape软件构建丹参-红花治疗DPN“活性成分-疾病靶点”网络,并利用CytoNCA插件对网络进行拓扑分析。根据拓扑指标介数中心性(betweenness cen-

trality,BC)、紧密中心性(closeness centrality,CC)和度中心性(degree centrality,DC)的中位值筛选得到丹参-红花药对治疗DPN“活性成分-疾病靶点”的核心网络。

**1.6 蛋白-蛋白互作(protein-protein interactions, PPI)网络构建** 将交集靶点上传至STRING数据库构建PPI网络,并借助Cytoscape软件中的CytoNCA插件对PPI网络进行拓扑分析,根据拓扑指标BC、CC、DC的中位值筛选得到丹参-红花药对治疗DPN的主要靶点。

**1.7 富集分析** 借助R语言数据包对交集靶点进行基因本体论(gene ontology,GO)和京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)富集分析。GO富集分析是从生物过程(biological process,BP)、细胞

组成(cellular component,CC)和分子功能(molecular function,MF)3个部分对靶点进行作用机制注释,并根据P值对每个部分排名前10的条目进行分析;KEGG富集分析是对靶点所参与的信号通路进行注释,根据P值选取排名前20的条目进行分析。

2 结果

**2.1 药物作用靶点** 经检索得到活性成分丹参65个、红花22个,剔除重复活性成分后得到84个活性成分。将84个活性成分的作用靶点与UniProt数据库中已认证的人类靶点进行映射,若作用靶点为其他物种则删除,最终获得73个活性成分,见表1。删除重复靶点后得到对应作用靶点215个。

表1 丹参-红花药对的部分活性成分(OB值排名前20)

序列	Molecule ID	活性成分	OB(%)	DL
1	MOL007064	przewalskin b	110.32	0.44
2	MOL007132	(2R)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-[(Z)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)acryloyl]oxy-propionic acid	109.38	0.35
3	MOL007150	(6S)-6-hydroxy-1-methyl-6-methylol-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-quinone	75.39	0.46
5	MOL007058	formyltanshinone	73.44	0.42
6	MOL007120	miltionone II	71.03	0.44
7	MOL007105	epidanshenspiroketalactone	68.27	0.31
8	MOL007155	(6S)-6-(hydroxymethyl)-1,6-dimethyl-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-dione	65.26	0.45
9	MOL007130	prolithospermic acid	64.37	0.31
10	MOL007050	2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxy-3-benzofurancarboxaldehyde	62.78	0.40
11	MOL007068	Przewaquinone B	62.24	0.41
12	MOL002712	6-Hydroxykaempferol	62.13	0.27
13	MOL000569	digallate	61.85	0.26
14	MOL007081	Danshenol B	57.95	0.56
15	MOL007082	Danshenol A	56.97	0.52
16	MOL007069	przewaquinone c	55.74	0.40
17	MOL007108	isocryptotanshi-none	54.98	0.39
18	MOL007125	neocryptotanshinone	52.49	0.32
19	MOL007079	tanshinaldehyde	52.47	0.45
20	MOL007088	cryptotanshinone	52.34	0.40

**2.2 DPN 相关靶点** 以“Relevance score>10”为筛选条件在GeneCards数据库中检索得到DPN相关靶点1174个;DisGeNET数据库中得到130个靶点;OMIM数据库中得到284个靶点;TTD数据库中中得到5个靶点。将每个数据库的检索结果合并去重后得到DPN相关靶点1244个。见图1。

**2.3 “活性成分-疾病靶点”网络** 将丹参-红花药对作用靶点与DPN相关靶点取交集,得到96个

交集靶点,见图2。运用Perl语言将交集靶点映射出相对应的药物活性成分,建立丹参-红花药对治疗DPN的“活性成分-疾病靶点”数据库,借助Cytoscape软件构建可视化网络图,得到165个节点(节点表示丹参-红花活性成分和疾病靶点),542条边(边表示活性成分与疾病靶点之间的相互作用)。借助CytoCNA插件计算可视化网络的BC、CC和DC值,得到BC中位值为25.72、CC中位值



为0.38、DC中位值为3.00,选择大于BC、CC、DC中位值的节点,提取并建立新可视化网络,在此基础上以同样的方法重新筛选一次,获得丹参-红花药对治疗DPN的“活性成分-药物靶点”核心网络,见图3(图中圆形表示活性成分,蓝色表示来源于红花,红色表示来源于丹参,紫色三角形表示药物靶点)。由图3可知,丹参-红花药对治疗DPN的主要活性成分共有16个。

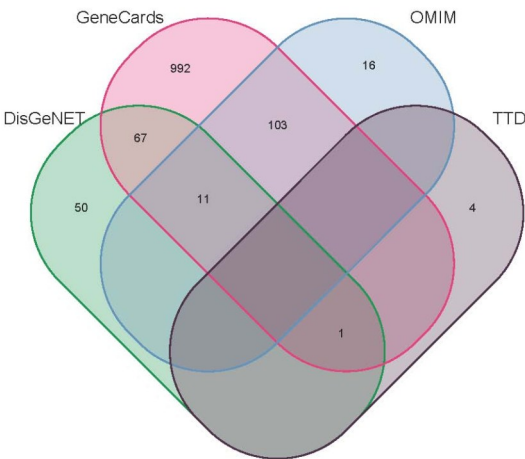


图1 DPN相关靶点

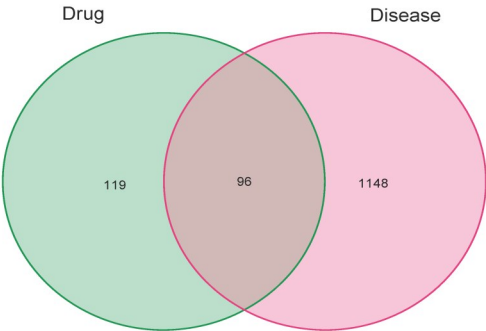


图2 药物与疾病交集靶点韦恩图

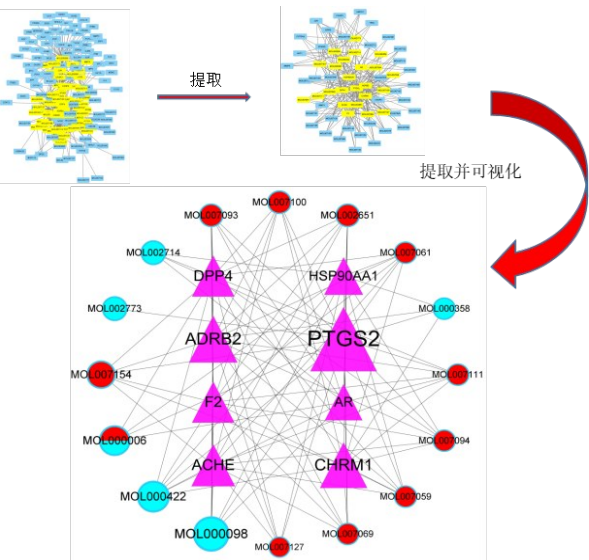
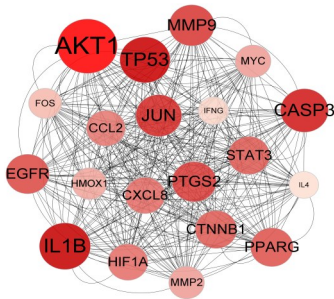


图3 丹参-红花药对治疗DPN的核心成分

**2.4 PPI网络** 将交集靶点上传至STRING数据库,物种选择人类,构建PPI网络,导出该网络的TSV文件。将导出的TSV文件导入Cytoscape软件进行可视化分析,借助CytoCNA插件根据BC、CC、DC中位值对靶点进行两次筛选,见图4。由图4可知,AKT1、IL1B、TP53、CASP3等20个靶点在药物与疾病的交集靶点中处于核心位置。



注:节点越大、颜色越深表示该节点Degree值越大;节点越小、颜色越浅表示该节点Degree值越小

图4 药物与疾病交集基因的核心PPI网络

**2.5 富集分析** 设置 $P<0.05$ 对交集靶点进行富集分析,得到GO富集条目2497条,其中BP条目2279条,CC条目82条,MF条目136条;KEGG通路富集条目158条。

**2.5.1 GO功能富集分析** 丹参-红花药对治疗DPN生物过程主要涉及细胞对化学应激的反应(cellular response to chemical stress)、金属离子反应(response to metal ion)、对脂多糖的反应(response to lipopolysaccharide)等;细胞组成主要涉及膜筏(membrane raft)、膜微区(membrane microdomain)、膜区(membrane region)等;分子功能主要涉及RNA聚合酶II特异性DNA结合转录因子结合(RNA polymerase II specific DNA-binding transcription factor binding)、DNA结合转录因子结合(DNA-binding transcription factor binding)、磷酸酶结合(phosphatase binding)等,见图5。图中横坐标表示基因富集比率,纵坐标表示富集条目,气泡大小表示富集基因数量,气泡颜色表示P值大小。

**2.5.2 KEGG通路富集分析** 丹参-红花治疗DPN主要与流体剪切应力与动脉粥样硬化(fluid shear stress and atherosclerosis)、脂质与动脉粥样硬化(lipid and atherosclerosis)、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、IL-17信号通路(IL-17 signaling pathway)、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染(Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection)、

TNF 信号通路(TNF signaling pathway)等信号通路相关,见图6。

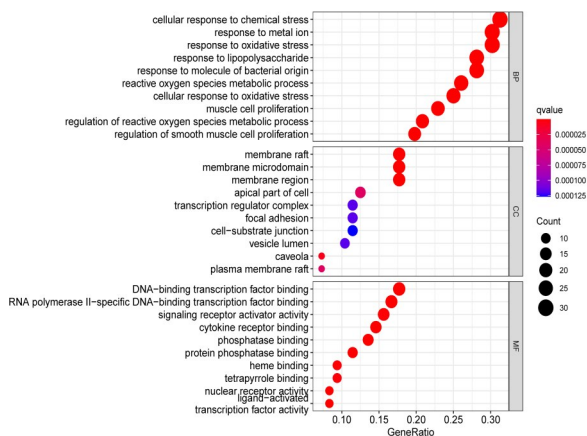


图5 GO功能富集

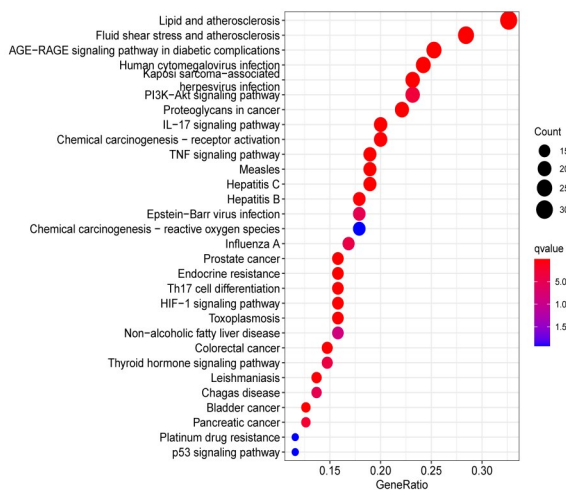


图6 KEGG通路富集

### 3 讨论

网络药理学从分子水平阐释药物活性成分、蛋白质、基因和疾病之间的相互作用关系。拓扑指标BC是指某一结点作为其他两个结点之间最短路径桥梁的次数;DC是网络分析中描述节点中心性最直接的度量指标,DC值越高表示该节点在网络中就越重要;CC是衡量每个结点到其他结点最短路径的平均长度<sup>[10]</sup>。本研究通过网络药理学方法构建丹参-红花药对治疗DPN的复杂网络,借助拓扑指标BC、DC、CC对复杂网络进行筛选得到核心网络。这有助于阐明丹参-红花药对多成分、多靶点、多通路的药物作用机制,为进一步深入研究提供一定参考方向。

本研究结果表明,丹参-红花药对治疗DPN的主要活性成分包括槲皮素、山柰酚、木犀草素、丹参酮II A等16个;主要疾病靶点包括AKT1、IL-1 $\beta$ 、TP53、CASP3等20个;经典通路包括糖尿病并发症

中的AGE-RAGE、IL-17、TNF等信号通路。槲皮素广泛存在于蔬菜、水果和中药中,具有抗氧化、抗炎等药理作用<sup>[11]</sup>。研究表明,槲皮素可以调节血活性氧的表达,增强抗氧化能力,改善神经传导<sup>[12]</sup>。AMPK信号通路介导的线粒体功能障碍被认为在DPN的发病中起关键作用,而槲皮素作为一种天然AMPK激活剂,能够激活AMPK信号通路、纠正线粒体异常,从而发挥防治DPN的作用<sup>[13]</sup>。山柰酚能够调控糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路,减少糖基化产物形成,缓解神经性疼痛,从而提高神经传导速度<sup>[14]</sup>。木犀草素能够抑制TLR4-JNK及NF- $\kappa$ B信号通路激活,减少TNF- $\alpha$ 释放,促进葡萄糖转运,从而改善胰岛素抵抗状态<sup>[15-16]</sup>。神经性疼痛是DPN的常见临床表现,研究发现内质网应激介导的脊髓背角神经元回路去抑制可能是神经性疼痛的重要机制。研究发现,丹参酮II A干预DPN模型大鼠后,大鼠机械痛阈值增高、热辐射刺激缩爪反应潜伏期延长,且丹参酮II A干预组大鼠内质网应激信号通路因子水平较模型组降低<sup>[17]</sup>。综上所述,槲皮素、山柰酚、木犀草素、丹参酮II A等16个核心活性成分可能是丹参-红花药对治疗DPN的主要成分。

DPN主要累及双下肢的进行性痛觉过敏,背根神经节是疼痛信号传递的关键途径,而脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在背根神经节神经元中合成并参与疼痛感知<sup>[18]</sup>。研究表明,AKT1蛋白能够抑制BDNF表达,从而改善DPN雪旺氏细胞凋亡<sup>[19]</sup>。IL-1 $\beta$ 为炎症因子,其能放大DPN炎症反应。抑制IL-1 $\beta$ 表达,能够减轻炎症损伤,促进微循环恢复;且IL-1 $\beta$ 拮抗剂干预DPN模型大鼠后能够在镜下观察到坐骨神经髓鞘超微结构和轴突受到高度保护<sup>[20-21]</sup>。研究发现,IL-17在DPN中高表达,产生大量的炎症因子及糖基化产物,使神经细胞缺血缺氧;AGE-RAGE是终末糖基化产物,其可促进促炎症因子、促凝血因子释放,加重神经缺血、缺氧状态,进而导致神经轴突萎缩、神经细胞再生活性受损<sup>[22-23]</sup>。肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )是DPN参与炎症反应的主要炎症因子, TNF- $\alpha$ 分泌增加导致微血管及大血管病变、神经纤维损伤和局部脱髓鞘<sup>[24-25]</sup>。因此,糖尿病并发症中的AGE-RAGE、IL-17、TNF等信号通路均与DPN密切相关。

综上所述,丹参-红花药对中的槲皮素、山柰酚、木犀草素、丹参酮II A等活性成分能够通过参与糖尿病并发症中的AGE-RAGE、IL-17、TNF等信

号通路作用于 AKT1、IL-1 $\beta$  等疾病靶点,从而发挥治疗 DPN 的作用。

#### 参考文献

- [1] SHEN H, ZHAO J, LIU Y, et al. Interactions between and shared molecular mechanisms of diabetic peripheral neuropathy and obstructive sleep apnea in type 2 diabetes patients [J]. J Diabetes Res, 2018, 2018: 3458615.
- [2] TANG H Y, JIANG A J, MA J L, et al. Understanding the signaling pathways related to the mechanism and treatment of diabetic peripheral neuropathy [J]. Endocrinology, 2019, 160(9): 2119-2127.
- [3] JHA M K, AMENT X H, YANG F, et al. Reducing monocarboxylate transporter MCT1 worsens experimental diabetic peripheral neuropathy [J]. Exp Neurol, 2020, 333: 113415.
- [4] 韩豆瑛. 黄芪注射液联合丹红注射液穴位注射治疗糖尿病周围神经病变临床观察 [J]. 西部中医药, 2017, 30(7): 117-119.
- [5] 邱文娟, 杨雪梅, 丁韬. 丹红注射液联合甲钴胺治疗老年糖尿病周围神经病变的疗效分析 [J]. 医学综述, 2015, 21(23): 4387-4389.
- [6] 孙胜奎, 范银燕, 左丽娜, 等. 百令胶囊结合丹参多酚酸盐对糖尿病肾病 IV 期老年患者肾功能和血糖情况影响分析 [J]. 世界中医药, 2019, 14(9): 2400-2403.
- [7] 秦保锋, 朱旭堂, 翁伟力, 等. 黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病患者血清谷胱甘肽过氧化物酶活性的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(2): 36-39.
- [8] 李响, 俱蓉, 李硕. 红花化学成分药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(5): 928-939.
- [9] 何万辉, 简小兵, 王文英, 等. 红花黄色素对糖尿病大鼠神经传导速度的影响 [J]. 中成药, 2020, 42(7): 1918-1920.
- [10] BRINGMANN L F, ELMER T, EPSKAMP S, et al. What do centrality measures measure in psychological networks? [J]. J Abnorm Psychol, 2019, 128(8): 892-903.
- [11] GRANATO M, RIZZELLO C, GILARDINI MONTANI M S, et al. Quercetin induces apoptosis and autophagy in primary effusion lymphoma cells by inhibiting PI3K/AKT/mTOR and STAT3 signaling pathways [J]. J Nutr Biochem, 2017, 41: 124-136.
- [12] XIE J, SONG W, LIANG X, et al. Protective effect of quercetin on streptozotocin-induced diabetic peripheral neuropathy rats through modulating gut microbiota and reactive oxygen species level [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127: 110147.
- [13] ZHANG Q, SONG W, ZHAO B, et al. Quercetin Attenuates Diabetic Peripheral Neuropathy by Correcting Mitochondrial Abnormality via Activation of AMPK/PGC-1 $\alpha$  Pathway *in vivo and in vitro* [J]. Front Neurosci, 2021, 15: 636172.
- [14] KISHORE L, KAUR N, SINGH R. Effect of Kaempferol isolated from seeds of *Eruca sativa* on changes of pain sensitivity in Streptozotocin-induced diabetic neuropathy [J]. Inflammopharmacology, 2018, 26(4): 993-1003.
- [15] 应巧, 何斐, 张伟, 等. 基于 TLR4/JNK 信号通路探讨木犀草素对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的改善作用 [J]. 中国药师, 2020, 23(6): 1064-1068.
- [16] 程艳刚, 谭金燕, 裴妙荣. 基于网络药理学的木犀草素治疗 2 型糖尿病作用机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3): 51-55.
- [17] 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 Endocrinol Diabetes, 2020, 128(1): 59-65.
- [18] 蒋晨琳, 李想, 陈芷羽, 等. 电针对糖尿病神经痛模型大鼠背根神经节磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶的干预作用 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2021, 31(8): 697-701.
- [19] ZHANG C H, LV X, DU W, et al. The Akt/mTOR cascade mediates high glucose-induced reductions in BDNF via DNMT1 in Schwann cells in diabetic peripheral neuropathy [J]. Exp Cell Res, 2019, 383(1): 111502.
- [20] ZHENG H, HAN L, JI L, et al. The preventive effect of IL-1 $\beta$  antagonist on diabetic peripheral neuropathy [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2020, 20(5): 753-759.
- [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- $\kappa$ B 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(13): 52-58.
- [22] 王国凤, 徐宁, 尹冬, 等. 2 型糖尿病周围神经病患者血清白介素 17A 水平变化及意义的研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(5): 347-351.
- [23] SUGIMOTO K, YASUJIMA M, YAGIHASHI S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy [J]. Curr Pharm Des, 2008, 14(10): 953-961.
- [24] RISTIKJ-STOMNAROSKA D, RISTESKA-NEJASHMIKJ V, PAPA-ZOVA M. Role of inflammation in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7(14): 2267-2270.
- [25] LI X, ZHU J, LIU N, et al. TNF- $\alpha$  in peripheral neuropathy patients with impaired glucose regulation [J]. J Diabetes Res, 2017, 2017: 7024024.

收稿日期: 2024-11-11

\*基金项目: 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目 (S2018105); 广西中医药大学自然科学基金面上项目 (2020MS019)。

作者简介: 陈方飞 (1993—), 女, 硕士学位。研究方向: 糖尿病的中医药防治及代谢研究。

△通讯作者: 邓小敏 (1970—), 男, 硕士研究生导师, 主任医师。研究方向: 中医药防治糖尿病及其并发症的研究。Email: gln100@163.com。