

基于网络药理学探究黄芪赤风汤治疗糖尿病周围神经病变作用机制

方廷丽¹, 刘 裔¹, 夏佳毅²

¹贵州中医药大学第一临床医学院, 贵州 贵阳

²贵州中医药大学第一附属医院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2023年7月13日; 录用日期: 2023年8月14日; 发布日期: 2023年8月29日

摘要

目的: 通过网络药理学探究黄芪赤风汤有效成分、糖尿病周围神经病变之间的网络关系, 探究黄芪赤风汤作用机制。方法: 通过中药系统药理学数据库分析平台(TCMSP)筛选复方黄芪赤风汤有效成分及相应的靶点; 从Gene Cards数据库中获取糖尿病周围神经病变疾病相关靶点; 使用在线软件平台Venny 2.1绘制药物、疾病的交集靶点维恩图; 通过Metascape数据库对交集靶点进行基因本体功能(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析; 通过STRING在线数据库构建PPI网络, 同时导入Cytoscape 3.9.1获取核心靶点; 通过Cytoscape 3.9.1绘制活性成分-靶点网络。结果: 黄芪赤风汤29种活性成分, 共作用于232个靶点; 疾病靶点1286个, 疾病和药物交集靶点94个; 核心靶点包括肿瘤坏死因子(TNF)、血管内皮生长因子A (VEGFA)、白细胞介素6 (IL6)、TP53、雌激素受体1 (ESR1)、蛋白激酶Ba (AKT1)、过氧化物酶(CAT)、胱天蛋白酶3 (CASP3)、过氧化物酶体增殖物激活受体γ (PPARG)、低聚果糖(FOS)等; GO富集分析在BP上主要为细胞对氧化应激、活性氧、脂质等的生物学过程, 在CC上表现为细胞膜、膜微区、膜筏等结构的细胞定位, 在MF上表现为肾上腺素能受体、细胞因子、配体激活转录因子等分子功能; KEGG富集分析主要包括糖尿病并发症的AGE-RAGE信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、脂质和动脉粥样硬化、癌症中的蛋白聚糖、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶(Akt)信号通路、IL-17信号通路、TNF信号通路、MAPK信号通路、活性氧、HIF-1信号通路等通路。结论: 黄芪赤风汤有效成分可能通过各类氧化应激、炎症相关通路作用于糖尿病周围神经病变。

关键词

网络药理学, 黄芪赤风汤, 糖尿病周围神经病变

To Explore the Mechanism of Huangqi Chifeng Decoction in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy Based on Network Pharmacology

Tingli Fang¹, Yi Liu¹, Jiayi Xia²¹First Clinical Medical College, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou²The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang GuizhouReceived: Jul. 13th, 2023; accepted: Aug. 14th, 2023; published: Aug. 29th, 2023**Abstract**

Objective: To explore the network relationship between the active components of Huangqi Chifeng Decoction and diabetic peripheral neuropathy through network pharmacology, and explore the action mechanism of Huangqi Chifeng Decoction. **Methods:** The effective components and corresponding targets of compound Huangqi Chifeng Decoction were screened by TCMSP. Targets related to diabetic peripheral neuropathy were obtained from GeneCards database. Venny2.1, an online software platform, was used to draw the Venn diagram of intersecting targets of drugs and diseases. Metoscape database was used to enrich gene ontology function (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathways for intersection targets. PPI network was constructed using STRING online database, and Cytoscape3.9.1 was imported to obtain core targets. Map the Active Ingredient-Target network via Cytoscape3.9.1. **Results:** There were 29 active ingredients of Huangqi Chifeng decoction, which acted on 232 targets. There were 1286 disease targets and 94 disease and drug intersection targets. Core targets include tumor necrosis factor (TNF), vascular endothelial growth factor A (VEGFA), interleukin 6 (IL6), TP53, estrogen receptor 1 (ESR1), protein kinase B α (AKT1), peroxidase (CAT), caspase 3 (CASP3), and peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARG), oligosaccharides (FOS), etc. In BP, GO enrichment analysis is mainly the biological process of cells to oxidative stress, reactive oxygen species, lipids, etc. In CC, it is the cell localization of cell membrane, membrane microregion, membrane raft, etc. In MF, it is the molecular function of adrenergic receptors, cytokines, ligand-activated transcription factors, etc. KEGG enrichment analysis mainly included AGE-RAGE signaling pathway in diabetes complications, fluid shear stress and atherosclerosis, lipid and atherosclerosis, proteoglycan in cancer, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase (Akt) signaling pathway, IL-17 signaling pathway, TNF signaling pathway, and MAPK signaling pathway, reactive oxygen species, HIF-1 signaling pathway, etc. **Conclusion:** The active components of Huangqi Chifeng decoction may act on diabetic peripheral neuropathy through various pathways related to oxidative stress and inflammation.

Keywords

Network Pharmacology, Huangqi Chifeng Decoction, Diabetic Peripheral Neuropathy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病(DM)常见慢性并发症之一,约50%~70%的DM患者发生DPN[1]。糖尿病周围神经病变可累及感觉神经、自主神经(心血管系统、消化系统等)和运动神经系统,严重影响了糖尿病患者的生活质量和寿命。通过对1000例2型糖尿病住院患者各种慢性并发症的流行病学现状研究得出糖尿病慢性并发症发生率:冠心病19.2%,下肢血管病变8.4%,脑血管病变12.1%,周围神

经病变 74.8%，植物神经病变 52.8% 等。其中年龄、病程、高血糖、血脂紊乱、糖化血红蛋白是糖尿病慢性并发症发生的危险因素[2]。DPN 常见症状为肢体麻木、疼痛、灼热或其他异常感觉，可增加足部溃疡、截肢的风险。本病的发病机制与糖、脂代谢紊乱、多元醇通路、己糖胺通路、PKC 通路、AGEs 堆积、PARP 通路、氧化应激反应及细胞凋亡、炎症反应等多方面相关[3]。DPN 在中医属于消渴范畴，现代医家根据各家之言，总结该病主要特点为“痛、麻、瘀、顽”，归入“痹症”较妥，故归纳此类病症为“消渴病痹症”[4]。该病以气血阴阳亏虚为本，痰瘀阻络为标，属本虚标实证，瘀贯穿病程的始终，其病位在肌肤、筋肉、脉络而内及肝、脾、肾等脏腑。元·朱震亨《丹溪心法》：“手足麻者属气虚，手足木者有湿痰死血，十指麻木是胃中有湿痰死血”；清·《杂病源流犀烛·麻木源流》：“麻木，风虚病亦兼寒湿痰血病也。”描述了 DPN 的症状，认为麻木、疼痛的病因病机与气虚、血虚、血瘀、寒湿、痰浊等有关[5]。

黄芪赤风汤出自王清任《医林改错》卷下，具有大补元气，活血化瘀之功效。方中黄芪性微温，味甘。归脾经、肺经。具有大补元气、生津养血、行滞通痹等功效，赤芍清热凉血、活血化瘀止痛，防风具有解表祛风，胜湿，止痉的功能，三者共奏补气散瘀之效。张发荣研究发现治疗糖尿病周围神经病变用药频率发现用药频数前 5 位包含了黄芪、赤芍。现代药理发现黄芪[6]、赤芍[7]、防风[8]具有抗炎、抗氧化、抗血栓、抗凝、稳定循环、镇痛等作用。黄芪赤风汤治疗 DPN 缺乏数据支撑，未见系统的说明该方治疗 DPN 的药理报道，故本文对该方从网络药理学角度深入研究，探讨其治疗机制。

网络药理学是通过系统生物学及生物网络学平衡的角度，并在网络数据库检索的基础上，构建及分析药物的“成分-靶标-通路-疾病”网络以及多层次的药物与疾病关系，突破了传统的“一个基因一个药物一个疾病”理念[9]。本研究选择黄芪赤风汤，并将其和 DPN 作为研究对象，构建黄芪赤风汤活性成分-DPN-靶点网络，探讨其作用机制，为进一步的研究提供思路 and 理论依据。

2. 资料与方法

2.1. 黄芪赤风汤活性成分及靶点筛选

通过中药系统药理学数据库分析平台(TCMSP),对黄芪赤风汤中 3 味药(黄芪、赤芍、防风)进行筛选,筛选标准为 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 。活性成分筛选完成后,再次筛选出对应靶标蛋白,通过 Uniprot 基因库(<https://www.uniprot.org/>)将靶标蛋白转换成靶点基因。

2.2. 黄芪赤风汤治疗糖尿病周围神经病变潜在靶点的预测

以“diabetic peripheral neuropathy”为关键词在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)数据库中检索相关疾病靶点。通过 Venny 2.1.0 在线平台绘制韦恩图,得到黄芪赤风汤活性成分靶点与疾病靶点的交集靶点,即潜在的预测靶点,最终预测出 94 个靶点。

2.3. 黄芪赤风汤治疗糖尿病周围神经病变的关键活性成分及靶点预测

通过 Cytoscape 3.9.1 软件构建“中药-活性成分-疾病靶点”网络图,同时进行拓扑分析得到黄芪赤风汤治疗糖尿病周围神经病变的关键活性成分及靶点。

2.4. 蛋白质-蛋白质相互作用网络(PPI)构建

通过 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>)构建蛋白质互作网络,将预测的靶点 94 个导入该数据库,将蛋白质互作网络导入 Cytoscape 3.9.1 通过 CytoNCA 进行拓扑分析,筛选出黄芪赤风汤治疗糖尿病周围神经病变的核心靶点蛋白。

2.5. 基因富集分析

通过 Metascape 数据库(<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>), 进行基因本体功能(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, $P \leq 0.01$, Min Enrichment = 3。

3. 结果

3.1. 黄芪赤风汤的活性成分及其作用靶点

在 TCMSP 中检索得到黄芪、赤芍、防风的活性成分分别为 13、9、11 种, 其中共有成分 2 种。合并去重后得到 31 种活性成分, 共作用于 233 个靶点。

3.2. 交集靶点

分别从 Gene Cards 数据库中检索得出与糖尿病周围神经病变相关靶点 1286 个, 与黄芪赤风汤活性成分作用靶点取交集靶点, 最终得出 94 个交集靶点(见图 1)。

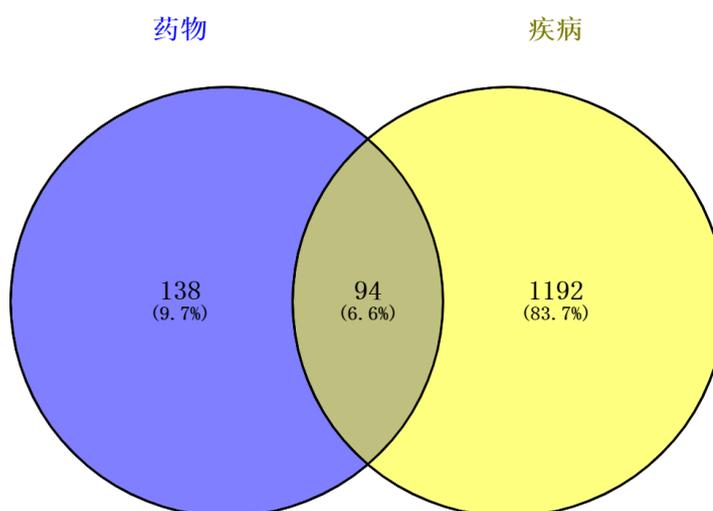


Figure 1. Intersection of drug and disease targets

图 1. 药物 - 疾病靶点交集

3.3. 活性成分 - 靶点网络构建

应用 Cytoscape3.9.1 软件绘制黄芪赤风汤活性成分及作用靶点间的可视化网络(见图 2)。发现 degree 靠前的成分主要为槲皮素、山萘酚、鞣花酸、黄芩苷、汉黄芩素、植物甾醇等。槲皮素是具有多种生物活性的天然抗氧化剂, 可调节众多与疾病进展有关的细胞内、外信号通路, 具有抗糖尿病、抗菌、抗炎、抗病毒等作用[10]。研究发现槲皮素可能是通过激活胰腺组织 Nrf2 信号通路, 调节下游抗氧化酶表达, 进而减轻胰腺氧化损伤, 改善胰岛素抵抗, 调节血糖水平, 达到防治的目的[11]。山萘酚属于黄酮醇类化合物, 广泛存在于水果、蔬菜、豆类等植物中, 具有抗氧化、抗肿瘤、消炎和抑制血小板聚集等生物学作用[12]。鞣花酸是一种天然植物多酚, 具有强大的神经保护特性。研究表明, EA 可显著改善肥胖小鼠线粒体功能, 抑制线粒体介导的神经细胞凋亡[13]。黄芩苷在体内有抑制醛糖还原酶活性的作用, 可有效缓解糖尿病周围神经病变的临床症状, 改善其神经传导速度, 从而有助于防止糖尿病神经病变的发生、发展[14]。近来发现, 植物甾醇有抗氧化、抗癌和维持神经功能正常等作用[15]。综上所述, 可能该成分对治疗 DPN 起作用。

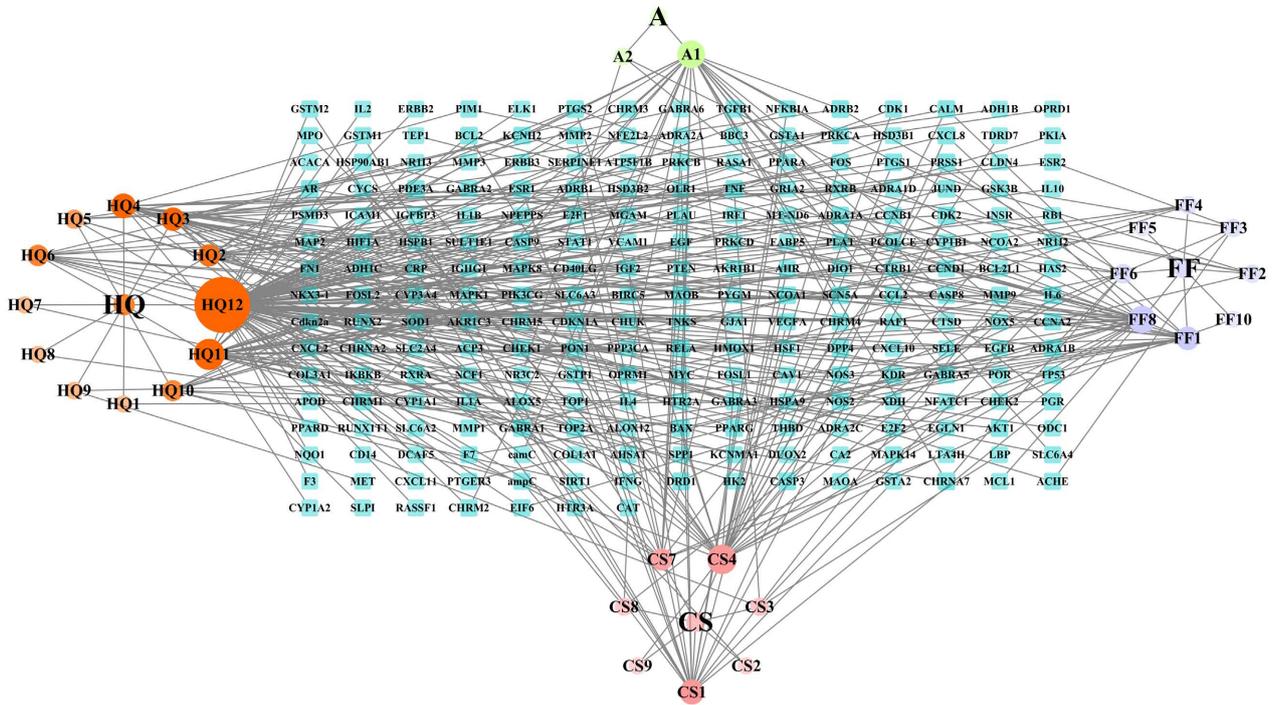


Figure 2. Active ingredient-target network diagram (Note: A1-A2 red peony root and Fengfeng have common components, HQ: Astragalus membranaceus, CS: red peony root, FF: Fengfeng. The shape, size, light and dark change in the figure are determined by the Degree value)

图 2. 活性成分-靶点网络图(注: A1-A2 赤芍、防风两味中药共有成分, HQ: 黄芪, CS: 赤芍, FF: 防风, 图中形状大小、明暗变化由 Degree 值决定)

3.4. PPI 网络构建及核心靶点获取

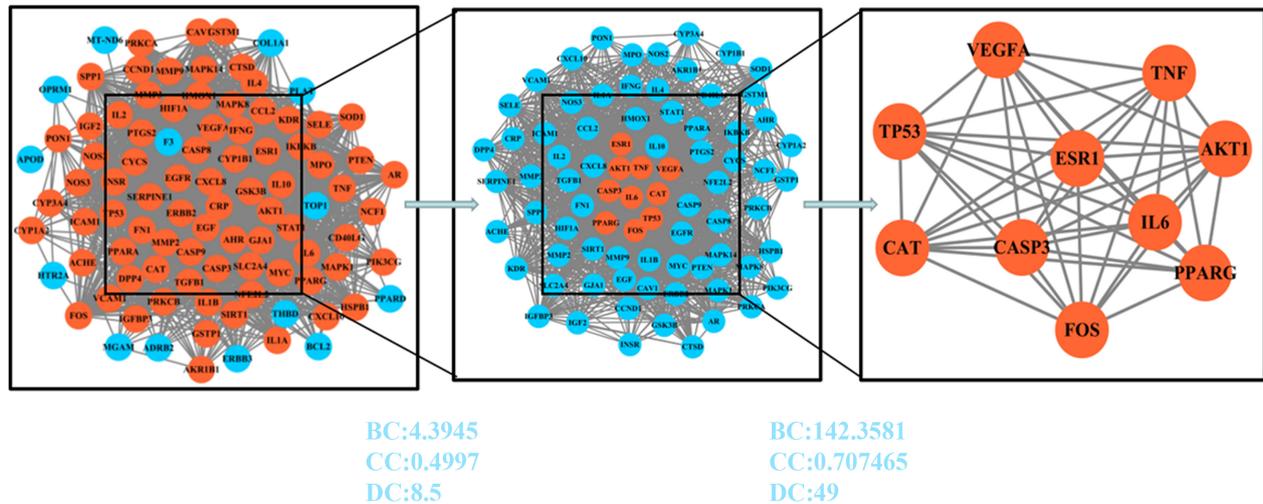


Figure 3. PPI network and core target

图 3. PPI 网络及核心靶点

将交集靶点导入 STRING 数据库, 成功构建 PPI 网络含有 94 个节点、1941 条边, 将 PPI 网络导入 Cytoscape3.9.1 通过插件 Cyto NCA 进行拓扑分析, 经过筛选得出核心靶点 11 个(见图 3)。核心靶点为 TNF、VEGFA、IL6、TP53、ESR1、AKT1、CAT、CASP3、PPARG、FOS。说明这些靶点可能是黄芪赤风汤

治疗糖尿病周围神经病变的核心靶点。在中药中的主要成分为山萘酚、芍药苷、汉黄芩素、槲皮素、鞣花酸、黄芩素等,说明中药中的这些成分在治疗糖尿病周围神经病变时起主要作用。

3.5. 靶点的 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

通过 Matescape 平台对交集靶点进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析。GO 功能富集分析后得到,生物学过程(BP)、分子功能(MF)、细胞定位(CC)相关条目(见图 4)。KEGG 通路富集分析得到 189 条信号通路,主要包括糖尿病并发症的 AGE-RAGE 信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、脂质和动脉粥样硬化、癌症中的蛋白聚糖、PI3K-Akt 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路、MAPK 信号通路、活性氧、HIF-1 信号通路等通路,多与炎症、血管病变、糖尿病、肿瘤相关(见图 5)。

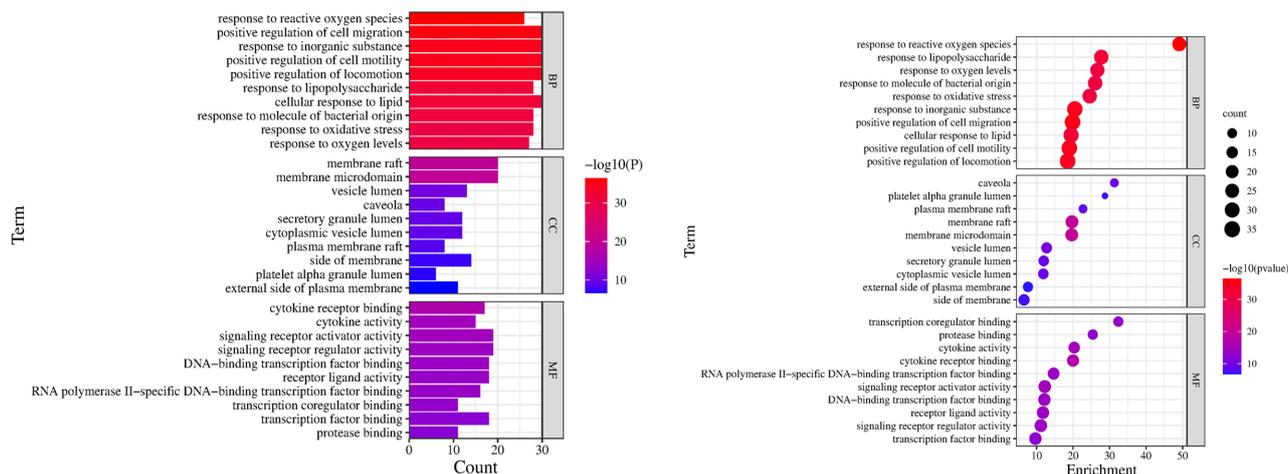


Figure 4. GO enriched column diagram and bubble diagram
图 4. GO 富集柱状图及气泡图

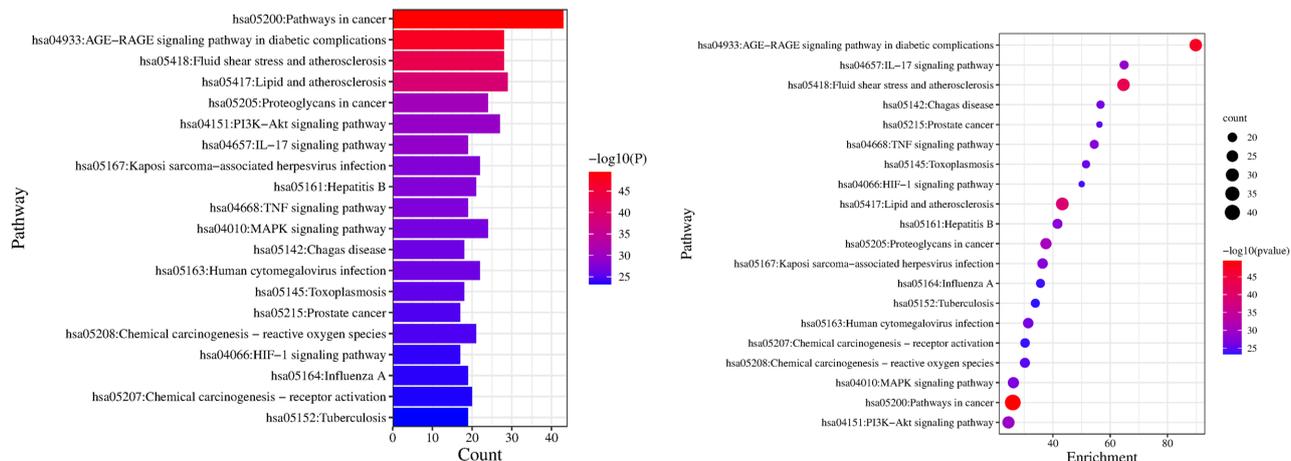


Figure 5. KEGG enrichment column and bubble diagram
图 5. KEGG 富集柱状图及气泡图

4. 讨论

通过网络药理学分析,黄芪赤风汤中主要活性成分为槲皮素、山萘酚、鞣花酸、黄芩苷、汉黄芩素、植物甾醇等。其中槲皮素、山萘酚均为黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化的作用,对 DPN 可能通过活性

氧、TNF 信号通路进行作用。活性氧包括 ROS，是引起细胞和机体氧化应激的主要因素，鞣花酸可以通过清除 ROS 来发挥抗氧化作用，改善氧化剂诱导的氧化应激，可以抑制 PI3K (磷脂酰肌醇激酶)/AKT (氨基酸苏氨酸蛋白激酶)通路的活化[16]。研究发现黄芩苷通过 PI3K/AKT/FoxO1 通路抑制 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR)表达，以此来改善神经炎症以及神经炎症[17]，同时可通过 TNF 信号通路发挥抗炎作用。汉黄芩素(wogonin)是黄酮类化合物其中一种，汉黄芩素在炎症中对 PI3K/Akt 通路产生影响，调节炎症[18]。PI3K/Akt 是细胞生长发育过程中一条重要的信号通路，在细胞内参与增殖、凋亡，糖代谢及炎症反应等，可抑制 M1 型小胶质细胞介导的神经炎症，促进小胶质细胞由 M1 型向 M2 型转化抑制炎症的发生。PD 是糖酵解的产物，研究发现汉黄芩素可影响 PD 代谢，并下调 PI3K/Akt 通路相关蛋白表达，从而调节炎症[18]。植物甾醇可提高抗氧化酶活性，减少活性氧的产生[19]。据此推测黄芪赤风汤主要有效成分可能通过抗炎、抗氧化等对 DPN 起作用。

GO 富集分析结果提示，黄芪赤风汤有效成分在 BP 上主要为细胞对活性氧的反应、细胞迁移反应的正向调节、对无机物质的响应、细胞运动的正向调节、运动的正向调节、对脂多糖的反应、细胞对脂质的反应、对细菌来源分子的反应、氧化应激反应、对氧水平的反应等的生物学过程，在 CC 上表现为膜筏、膜微区、囊腔、小窝、分泌颗粒腔、胞质囊泡腔、质膜筏、膜侧、血小板 α 颗粒管腔、质膜的外侧面等结构的细胞定位，在 MF 上表现为细胞因子受体结合、细胞因子活性、信号受体激活活性、信号受体调节活性、DNA 结合转录因子结合、受体配体活性、RNA 聚合酶 II 特异性 DNA 结合、转录因子结合、转录共调节因子结合、转录因子结合、蛋白酶结合等分子功能。

KEGG 通路富集分析得到 189 条信号通路，主要富集通路为以下通路，AGE-RAGE 信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、脂质和动脉粥样硬化、PI3K-Akt 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路、MAPK 信号通路、活性氧等通路。血液中的葡萄糖含量过高时，会产生糖基化终末端(advanced glycation endproducts, AGEs)，可与其受体结合，即晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end product, RAGE)，AGEs 的产生和蓄积是导致神经、血管等多组织器官损伤的重要病理基础[20]。AGEs 与 RAGE 结合后促使 ROS 生成增加，诱导氧化应激反应，激活核转录因子 NF- κ B，从而导致神经纤维功能障碍及损害，且炎症因子的释放可引起持续的细胞损伤和功能紊乱，最终导致组织损伤的发展[21]。PI3K/Akt 信号通路是一条沟通细胞内外信息传递的经典通路，能够调控细胞增殖、分化、凋亡、自噬、迁移等生物学活动，广泛影响着与 DPN 相关的多种细胞。近年来，大量研究发现，持续的高糖环境下 PI3K/Akt 信号通路异常，通过参与 DPN 的糖脂代谢、氧化应激、炎症反应、自噬、凋亡、血管生成等发病机制，从而加速 DPN 发生发展[22]。脂质和动脉粥样硬化通路，血管壁脂质沉积、纤维化、钙化等血管病变导致动脉粥样硬化，其中重要的环节为血管内皮的氧化应激和炎症[23]。肿瘤坏死因子通路[24]，MAPK 信号通路[25]等，均在氧化应激及炎症方面起着重要作用。高血糖可通过激活旁路代谢或非代谢途径，导致有毒代谢物的积累和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)的过度消耗，从而增加线粒体损伤并导致活性氧的过度产生，超出了机体对氧化物质的清除能力，引起氧化应激反应损伤神经组织[26]。此外，活性氧通过激活 NF- κ B 等信号通路引起炎症反应产生疼痛，炎性介质进一步促进下游细胞氧化应激的激活，形成恶性循环加重组织损伤[27]。

综上推测，黄芪赤风汤有效成分可能通过各类氧化应激、炎症相关通路作用于疾病相关靶点，核心靶点 AGE-RAGE 信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、脂质和动脉粥样硬化、PI3K-Akt 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路、MAPK 信号通路、活性氧等均与氧化应激、炎症相关。对于黄芪赤风汤药理学探究，可为后期对黄芪赤风汤的进一步研究提供一定的理论依据。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组. 糖尿病神经病变诊治专家共识(2021年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(3): 256-272.
- [2] 任建功, 陈爱荣, 刘静, 等. 2型糖尿病住院患者慢性并发症的流行病学调查及其相关因素分析[J]. 兰州大学学报(医学版), 2006, 32(1): 48-51.
- [3] 陆游, 陆颖理. 糖尿病性周围神经病变发生机制的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(10): 1441-1445.
- [4] 纪晓佳. “消渴病痹症”的中医病因病机及辨治方法探讨[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [5] 祁悦, 张杰. 中医药治疗糖尿病周围神经病变的临床研究进展[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(2): 428-432.
- [6] 马艳春, 胡建辉, 吴文轩, 等. 黄芪化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(4): 92-95.
- [7] 吴玲芳, 王子墨, 赫柯芊, 等. 赤芍的化学成分和药理作用研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 198-206.
- [8] 曹思思, 史磊, 孙佳琳, 等. 防风的化学成分及药理作用研究进展[J]. 现代中药研究与实践, 2021, 35(1): 95-102.
- [9] 韩璐, 孙甲友, 周丽, 等. 没药化学成分和药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(3): 38-42.
- [10] 李阳杰, 曹瑞梅, 毛雅君, 等. 槲皮素的结构修饰及生物活性研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(5): 1636-1653.
- [11] 李阳, 苏艳瑜, 李国豪, 等. 槲皮素通过 Nrf2 通路对糖尿病大鼠胰腺氧化损伤的拮抗作用机制[J]. 食品科学, 2021, 42(5): 208-214.
- [12] Chen, A.Y. and Chen, Y.C. (2013) A Review of the Dietary Flavonoid, Kaempferol on Human Health and Cancer Chemoprevention. *Food Chemistry*, **138**, 2099-2107. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.11.139>
- [13] 孙悦阳, 焦大志, 刘芳宇, 等. 鞣花酸通过改善线粒体功能预防糖尿病小鼠神经元凋亡[C]//中国营养学会, 中国学生营养与健康促进会. 第七届海峡两岸暨港澳营养科学大会摘要集, 2022: 37-38.
- [14] 秦晓改, 卢威, 牛艳芬, 等. 黄芩苷联合罗格列酮对糖尿病小鼠周围神经病变防治研究[J]. 医学综述, 2011, 17(21): 3340-3341.
- [15] Blazej, R.A.P., Knula, H., et al. (2010) Phytosterols in Physiological Concentrations Target Multidrug Resistant Cancer Cells. *Medicine Chemistry*, **6**, 184-490.
- [16] 曾岫, 顾志良. 鞣花酸药理作用的研究进展[J]. 常熟理工学院学报, 2023, 37(2): 72-77.
- [17] 李伟, 徐伟. 黄芩苷药理作用研究进展[J]. 中西医结合研究, 2022, 14(3): 193-196.
- [18] 陈玉文, 李诗琪, 黄小鹏, 等. 基于 IL-6/STAT3、PI3K/Akt 通路探讨汉黄芩素对 LPS 诱导的 THP1 巨噬细胞炎症模型的影响[J]. 中药材, 2022, 45(7): 1721-1725.
- [19] 楼静, 崔亚娟, 刘健康, 等. 植物甾醇生理功能的线粒体调控机制[J]. 生物化学与生物物理进展, 2018, 45(12): 1240-1249.
- [20] 陈宾, 牛轶雯, 谢挺, 等. 糖尿病大鼠皮肤组织糖代谢紊乱与皮肤神经病变相关性研究[J]. 中华烧伤杂志, 2011, 27(2): 139-144.
- [21] 王丽, 李杰辉. AGEs-RAGE 信号通路 with 糖尿病难愈合创面[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2015(6): 406-409.
- [22] 袁久术, 周阳明, 王雪茹, 等. 中医药通过 PI3K/Akt 信号通路防治糖尿病周围神经病变的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(13): 1-12. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20232195>
- [23] Engelen, S.E., Robinson, A.J.B., Zurke, Y.X. and Monaco, C. (2022) Therapeutic Strategies Targeting Inflammation and Immunity in Atherosclerosis: How to Proceed? *Nature Reviews Cardiology*, **19**, 522-542.
- [24] Pandey, P. and Karupiah, G. (2022) Targeting Tumour Necrosis Factor to Ameliorate Viral Pneumonia. *The FEBS Journal*, **289**, 883-900. <https://doi.org/10.1111/febs.15782>
- [25] 郑超, 皮劲松, 吴艳, 等. 丝裂原活化蛋白激酶抑制剂对氧化应激鸭小肠上皮细胞屏障功能的影响[J]. 中国畜牧杂志, 2022, 58(4): 242-246.
- [26] Pang, L., Lian, X., Liu, H., et al. (2020) Understanding Diabetic Neuropathy: Focus on Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 9524635. <https://doi.org/10.1155/2020/9524635>
- [27] 龚思淼, 李敏, 杨彦. 光生物调节治疗糖尿病周围神经病变的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2022, 35(10): 1099-1104.