

温阳化痰方治疗糖尿病痛性神经病变疗效及机制研究

郝永蕾,徐江红,陈冰,吴雪红,周颖,张振锋,陶李,李超

(秦皇岛市中医医院内分泌科,河北 秦皇岛 066000)

[摘要] 目的:探讨温阳化痰方治疗糖尿病痛性神经病变(PDPN)疗效及对核因子 κ B(NF- κ B)/诱导型一氧化氮合酶(iNOS) mRNA/一氧化氮(NO)信号通路的影响。方法:选择2021年5月至2022年5月秦皇岛市中医医院收治的PDPN患者90例,按照随机数字表法分为观察组和对照组各45例。对照组接受糖尿病常规治疗,并口服甲钴胺片、依帕司他片;观察组在此基础上予以中药温阳化痰方口服,两组疗程均为4周。比较两组治疗前后中医证候评分、疼痛视觉模拟(VAS)评分和正中神经、胫后神经的运动神经传导速度(MNCV)和感觉神经传导速度(SNCV);并比较两组外周血NF- κ B、iNOS mRNA、NO含量。比较两组治疗总有效率。结果:治疗后观察组肢端刺痛、手足麻木、气短乏力、腰膝酸软评分均低于对照组($P<0.01$),疼痛VAS评分低于对照组($P<0.01$);正中神经MNCV、SNCV和胫后神经MNCV、SNCV优于对照组($P<0.01$),外周血NF- κ B、NO、iNOS mRNA含量均低于对照组($P<0.01$);治疗总有效率高于对照组($P<0.05$)。结论:温阳化痰方可改善PDPN中医证候,有效缓解神经痛,提高神经传导速度,其机制可能与抑制NF- κ B/iNOS mRNA/NO信号通路有关。

[关键词] 糖尿病痛性神经病变;温阳化痰方;核因子 κ B;诱导型一氧化氮合酶;一氧化氮

[中图分类号] R587.2;R255.4

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2023)08-0820-06

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2023.08.008

Effect and Mechanism of Wenyang Huayu Formula(温阳化痰方) on Painful Diabetic Neuropathy

HAO Yonglei, XU Jianghong, CHEN Bing, WU Xuehong, ZHOU Ying, ZHANG Zhenfeng, TAO Li, LI Chao

(Department of Endocrinology, Qinhuangdao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qinhuangdao 066000, China)

Abstract Objective: To investigate the effect of Wenyang Huayu Formula(温阳化痰方) on painful diabetic polyneuropathy(PDPN) and on nuclear factor- κ B/inducible nitric oxide synthase mRNA/nitric oxide(NF- κ B/iNOS/NO) signaling pathway. **Methods:** From May 2020 to May 2022, 90 patients with PDPN admitted to Qinhuangdao Hospital of Traditional Chinese Medicine were included and divided into the observation group(45 patients) and control group(45 patients) according to the random number table method. The control group was treated with routine treatment for diabetes with oral administration of mecobalamin tablet and epalastat tablet; besides the treatment in the control group, the observation

[收稿日期] 2023-02-14

[基金项目] 秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(编号:202101A173)

[作者简介] 郝永蕾(1983—),女,河北辛集人,医学硕士,副主任医师,主要从事内分泌与代谢病防治工作。邮箱:hy1198309@163.com。

[通信作者] 徐江红(1973—),女,河北秦皇岛人,医学硕士,教授,主任中医师,主要从事内分泌与代谢病中西医结合防治工作。邮箱:qhdzyxjh1975@163.com。

group were further treated with oral administration of Wenyang Huayu Formula. The treatment course of both groups lasted for 4 weeks. The traditional Chinese medicine(TCM) syndrome score,pain visual analogue scale(VAS) score,motor nerve conduction velocity(MNCV) and sensory nerve conduction velocity(SNCV) of median nerve and posterior tibial nerve were compared between the two groups before and after treatment. Levels of NF- κ B,iNOS mRNA,NO in the peripheral blood were compared between the two groups. The total effective rate in both groups was compared. **Results:**After treatment,the scores of extremity tingling,numbness of hands and feet,shortness of breath and fatigue,soreness of waist and knees in the observation group were lower than those in the control group($P<0.01$),and VAS score in the observation group was lower than that in the control group($P<0.01$). MNCV and SNCV of median nerve and posterior tibial nerve were superior to those of the control group($P<0.01$). Levels of NF- κ B,NO and iNOS mRNA in the observation group were lower than those in the control group($P<0.01$). The total effective rate in the observation group was higher than that in the control group($P<0.05$). **Conclusions:**Wenyang Huayu Formula could improve TCM syndromes,effectively relieve neuralgia,increase nerve conduction velocity of PDPN,and the mechanism might be related to the inhibition of NF- κ B/iNOS mRNA/NO signaling pathways.

Keywords painful diabetic polyneuropathy;Wenyang Huayu Formula;nuclear factor- κ B;inducible nitric oxide synthase;nitric oxide

糖尿病痛性神经病变(PDPN)是2型糖尿病患者常见的慢性并发症之一,临床发病率占有糖尿病患者的16%~26%^[1-2]。本病主要临床特征为神经性疼痛和痛觉过敏、痛觉超敏,患者主要表现为肢体刺痛、灼痛以及刀割样、针刺样锐痛等,可伴有肢体末端对称性感觉异常和肌肉萎缩,严重者可导致下肢溃疡、感染、糖尿病足坏疽等,成为导致患者肢体残疾的重要因素^[3]。现代医学对于PDPN的治疗主要以改善微循环、纠正代谢紊乱、抗氧化应激、营养神经等为主,但疗效并不确定,仍有部分患者难以有效缓解疼痛^[4]。中医学认为PDPN属消渴、血痹、痛证、脉痹等范畴,是消渴合并络脉病变之证,阳虚寒凝、脉络瘀阻是本病主要病机^[5-6]。温阳化瘀方是秦皇岛市中医医院内分泌科治疗糖尿病周围神经病变的经验方,具有温阳散寒、活血化瘀通络功效,契合PDPN的中医病机。研究表明,炎症反应所致外周感受器敏感性、兴奋性增加是神经病理性疼痛产生的重要原因^[7],核因子 κ B(NF- κ B)是一种核转录因子,可在免疫炎症的作用下转移到细胞核内,启动诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的基因转录,进而合成和分泌一氧化氮(NO),促进外周神经的过度兴奋和神经痛的产生^[8]。有研究发现NF- κ B/iNOS mRNA/NO信号通路在多种神经系统疾病的发生和进展中发挥了重要作用^[9]。本研究以西医治疗做对照,观察温阳化

瘀方治疗PDPN的疗效及对NF- κ B/iNOS mRNA/NO信号通路的影响,为PDPN的诊治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究获得秦皇岛市中医医院医学伦理委员会审核批准(批号:202109A05)。入选研究对象为90例PDPN患者,均于2021年5月至2022年5月在秦皇岛市中医医院接受治疗。按照随机数字表法将90例患者分为观察组和对照组各45例。观察组男27例,女18例,年龄38~70岁,平均(58.92 \pm 9.47)岁;体质量指数21.67~29.81 kg/m²,平均(25.82 \pm 1.59)kg/m²;糖尿病病程5~19年,平均(9.85 \pm 2.77)年;PDPN病程6个月~5年,平均(3.03 \pm 1.47)年。对照组男25例,女20例,年龄39~70岁,平均(58.36 \pm 9.69)岁;体质量指数21.43~29.79 kg/m²,平均(25.66 \pm 1.62)kg/m²;糖尿病病程4~17年,平均(9.34 \pm 2.52)年;PDPN病程7个月~6年,平均(3.22 \pm 1.36)年。两组年龄、性别、体质量指数、糖尿病病程、PDPN病程差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:①符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[10]糖尿病周围神经病变的诊断标准,同时伴有双侧对称性肢体远端疼痛,疼痛性质可为刺痛、灼痛、撕裂痛、电击痛等,临床诊断为PDPN;

②中医辨证为寒凝血瘀证^[11];③年龄25~70岁;④意识清楚,生命体征平稳;⑤了解本次临床试验内容,自愿参加并签署协议书。

排除标准:①除2型糖尿病外的其他类型糖尿病;②合并糖尿病急性并发症;③颅脑、脊柱疾病所致的周围神经病变;④合并其他内分泌疾病;⑤合并血液病、恶性肿瘤或急慢性感染;⑥正在接受其他药物治疗;⑦过敏体质;⑧处于妊娠或哺乳期的女性患者。

1.2 方法

对照组按照《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》接受糖尿病常规治疗,包括糖尿病饮食、运动治疗;根据血糖监测情况予以口服降糖药或皮下注射胰岛素;同时口服甲钴胺片(亚宝药业集团股份有限公司,规格:0.5 mg×20片,批号20200428),每次0.5 mg,日3次,口服依帕司他片(扬子江药业集团南京海陵药业有限公司,规格:50 mg×10片,批号20200331),每次50 mg,日3次,疗程为4周。

观察组在对照组治疗基础上口服中药温阳化痰方,药物组成:麻黄10 g,附子15 g,全蝎10 g,桂枝12 g,细辛3 g,丹参、白芍、石斛、牛膝各20 g,黄芪30 g,鸡血藤30 g,首乌藤15 g,上述中药由医院药房统一煎煮,每剂煎2次,共煎取300 mL药液,分2袋真空包装,每日1剂,早晚分别服用150 mL(1袋),共服4周。

1.3 观察指标

1.3.1 中医证候评分

参照《糖尿病周围神经病变中医防治指南》^[11],对两组患者中医证候进行量化评分,将中医证候肢端刺痛、手足麻木、气短乏力、腰膝酸软分为无、轻度、中度和重度,主证(肢端刺痛、手足麻木)分别计0、2、4、6分,次证(气短乏力、腰膝酸软)分别计0、1、2、3分。

1.3.2 神经痛改善情况

治疗前后应用视觉模拟评分法(VAS)评价两组疼痛程度,取长度为10 cm、带有10个刻度的标尺,左侧刻度为0(0分),表示无痛;右侧刻度为10(10分),表示最剧烈的疼痛,让患者在标尺上找出代表自己疼痛情况的刻度,即为疼痛VAS评分。

1.3.3 神经传导速度

治疗前后应用上海明远实业有限公司NTS-2000型肌电图仪对两组患者进行神经电生理检查,记录

并比较两组患者上肢正中神经、下肢胫后神经的运动神经传导速度(MNCV)和感觉神经传导速度(SNCV)。

1.3.4 外周血NF-κB、NO、iNOS mRNA含量检测

治疗前后抽取两组患者清晨空腹静脉血,以3000 r/min转速离心10 min(离心半径 $r=7$ cm),室温下静置30 min,收集血清低温(-70℃)保存,应用酶联免疫法测定血清NF-κB、NO含量,试剂盒购自北京普赞生物技术有限公司。荧光定量聚合酶链反应(PCR)技术检测外周血iNOS mRNA含量,Trizol法提取外周血单个核细胞总RNA,逆转录反应合成cDNA第一链(试剂盒购自杭州默赛飞公司),以cDNA为模板进行PCR扩增,iNOS和内参GAPDH引物由昀冠(上海)生物科技有限公司合成,iNOS上游引物(5'~3')GTCCATTATGACTCCCAAAAGTTT-;下游引物(3'~5')CTTGAGGTAGAAGCTCATCTGGAG;内参GAPDH上游引物(5'~3')CATGAGAAGTATGACAACAGCCT;下游引物(3'~5')AGTCCTTCCACGATACCAAAGT。PCR扩增条件,首先95℃环境下进行10 min预变性,之后95℃环境下进行30 s模板变性,72℃下退火1 s,共进行40个循环,以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算外周血iNOS mRNA相对表达量。

1.4 疗效评价

将两组PDPN患者的治疗效果分为显效、有效和无效。症状、体征消失,神经传导功能恢复正常,或较前增加5 m/s以上为显效;症状、体征较前明显改善,神经传导速度较前增快,但不足5 m/s为有效;症状、体征无改善,神经传导速度无增快为无效。显效、有效例数之和为总有效例数。

1.5 统计学方法

应用SPSS 23.0软件分析统计数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,中医证候评分、VAS评分、神经传导速度、NF-κB、NO、iNOS mRNA组间、组内比较应用 t 检验,计数资料以百分率表示,组间总有效率比较应用 χ^2 检验,取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 两组中医证候评分比较

治疗前两组PDPN患者肢端刺痛、手足麻木、气短乏力、腰膝酸软评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组上述评分均较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。观察组各项评分均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表1。

2.2 两组神经痛改善情况

治疗前两组 PDPN 患者疼痛 VAS 评分差异无统计学意义 ($P>0.05$), 治疗后, 两组疼痛 VAS 评分均显著降低 ($P<0.01$), 观察组疼痛 VAS 评分低于对照组 ($P<0.01$)。见表 2。

2.3 两组神经传导速度比较

治疗前两组 PDPN 患者正中神经 MNCV、SNCV 和胫后神经 MNCV、SNCV 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 治疗后, 两组上述神经传导速度均较治疗前增加 ($P<0.01$), 观察组均优于对照组 ($P<0.01$)。见表 3。

2.4 两组外周血 NF- κ B、NO、iNOS mRNA 比较

治疗前两组 PDPN 患者外周血 NF- κ B、NO、iNOS

mRNA 含量差异无统计学意义 ($P>0.05$), 治疗后, 两组外周血 NF- κ B、NO、iNOS mRNA 含量均显著降低 ($P<0.01$), 观察组均低于对照组 ($P<0.01$)。见表 4。

2.5 两组临床疗效比较

观察组总有效率高于对照组, 组间比较 $\chi^2=4.602$, $P=0.032$, 差异有统计学意义, 见表 5。

3 讨论

PDPN 临床表现多样, 神经性疼痛是本病核心临床特征, 疼痛的形式包括刺痛、隐痛、烧灼痛等, 气温突然降低时疼痛症状会加重^[12]。持续性血糖升高是 PDPN 的始动触发因素, 巨噬细胞的异常反应、钠通道的异常表达及周围神经的易感性均为本病发生的促进因素, 并参与疾病的进展^[13]。PDPN 的治疗,

表 1 两组糖尿病痛性神经病变患者治疗前后中医证候评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

症状	对照组 (45 例)		观察组 (45 例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
肢端刺痛	5.02 ± 0.76	2.09 ± 0.58*	5.07 ± 0.81	1.28 ± 0.39* [△]
手足麻木	4.86 ± 0.90	1.94 ± 0.54*	4.91 ± 0.87	1.05 ± 0.33* [△]
气短乏力	2.16 ± 0.47	1.01 ± 0.34*	2.21 ± 0.50	0.74 ± 0.23* [△]
腰膝酸软	2.09 ± 0.45	0.94 ± 0.31*	2.13 ± 0.42	0.63 ± 0.25* [△]

注: 与本组治疗前比较, * $P<0.01$; 与对照组治疗后比较, [△] $P<0.01$ 。

表 2 两组糖尿病痛性神经病变患者治疗前后疼痛视觉模拟评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	45	5.96 ± 1.43	2.78 ± 1.03	12.105	0.001
观察组	45	6.14 ± 1.60	1.66 ± 0.59	17.623	0.001
t 值		0.563	6.330		
P 值		0.575	0.001		

表 3 两组糖尿病痛性神经病变患者治疗前后正中神经、胫后神经运动神经传导速度 (MNCV)、感觉神经传导速度 (SNCV) 比较 ($\bar{x} \pm s$, m/s)

组别	例数	正中神经 MNCV				正中神经 SNCV			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	45	40.05 ± 3.26	44.68 ± 4.13	5.903	0.001	38.19 ± 3.23	43.52 ± 3.89	7.072	0.001
观察组	45	39.98 ± 3.14	50.16 ± 4.09	13.244	0.001	38.08 ± 3.27	47.24 ± 4.11	11.699	0.001
t 值		0.104	6.325			0.161	4.410		
P 值		0.918	0.001			0.823	0.001		
组别	例数	胫后神经 MNCV				胫后神经 SNCV			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	45	36.48 ± 2.19	40.30 ± 3.34	6.416	0.001	32.88 ± 2.27	35.79 ± 3.05	5.134	0.001
观察组	45	36.27 ± 2.15	44.24 ± 3.17	13.958	0.001	32.62 ± 2.30	38.66 ± 3.18	10.324	0.001
t 值		0.459	5.740			0.540	4.369		
P 值		0.674	0.001			0.591	0.001		

现代医学多在控制血糖基础上应用抗氧化应激、改善微循环、神经营养等药物,虽能在一定程度上改善症状,但仍有部分患者难以缓解疼痛,严重者可进展为肢体残疾^[14]。

中医学认为寒凝血瘀证是 PDPN 临床常见的证型,患者消渴日久,迁延失治,阴虚燥热,气阴两虚,气虚无力推血运行,致瘀血内生。同时,气血亏虚,经脉失养,久之阴虚及阳,阳气不通,寒浊内生,寒凝血瘀,阻滞脉络,气血运行不畅,不通则痛。《临证指南医案》曰:“经年宿病,病必在络”,而消渴日久,病必及络,患者经气不利,阳气亏虚,阳虚则寒凝,寒凝致血瘀。治疗应以温阳通络、活血化瘀止痛为主^[15]。温阳化瘀方由附子、麻黄、桂枝、黄芪、鸡血藤等 12 味中药组成,其中麻黄可解表散寒,以化解阳虚所致寒凝之象,附子善温阳,解里寒,细辛可助阳解表,温经祛寒,三药配伍可发挥温阳散寒功效;白芍养血调

经,丹参活血通经,牛膝补益肝肾、引血下行,石斛可强筋壮骨,四药配伍可增强除痹止痛功效;黄芪可健脾益气,使气旺以助血行,全蝎可活血通络,桂枝可温经散寒通脉,联用藤类药鸡血藤、首乌藤更有利于药物通经入络,发挥活血通经的疗效。全方配伍温阳散寒、化瘀通络兼顾,使寒凝得解,瘀血得除,对 PDPN 标本兼治。

本研究发现治疗后观察组中医证候评分、疼痛 VAS 评分低于对照组,治疗总有效率高于对照组,表明在西医治疗基础上应用中药温阳化瘀方能够更有效改善中医证候,缓解神经痛,提高 PDPN 的治疗效果。神经传导速度变化在糖尿病周围神经病变诊断中具有较高的敏感性和特异性,PDPN 以周围神经病变为主,病变早期即可表现为四肢疼痛、麻木,正中神经、胫后神经是临床常见的受累神经,临床研究中常应用正中神经、胫后神经传导速度的变化评价糖尿病周围神经病变的治疗效果^[16]。本研究发现治疗后观察组正中神经 MNCV、SNCV 和胫后神经 MNCV、SNCV 传导速度均优于对照组,表明温阳化瘀方有利于改善周围神经的传导速度,使更多的 PDPN 患者获益。

PDPN 发病机制复杂,目前研究认为长期血糖升高会对血管内皮功能产生损伤,诱发机体启动自身免疫,进而导致炎性细胞浸润和炎症因子大量合成,血液供应量减少,外周神经营养不良,导致轴突变性和外周神经炎性改变,形成 PDPN^[17]。炎症反应导致外周感受器敏感性增加、过度兴奋是神经性疼痛发生的重要原因。作为一种核转录因子,NF- κ B 具有多向性调节作用,人体在长期高血糖刺激下,氧化应激增强,氧自由基大量产生促进 NF- κ B 的合成和分泌,NF- κ B 激活后可参与机体的炎症反应,加速外周血管和神经损伤^[18]。同时在免疫炎症的刺激下,NF- κ B 可转移至细胞核内,启动 iNOS 基因转录,促进 NO 的合成和释放^[8]。NO 可诱发神经突触的长时程增强,并对抑制性神经细胞的功能具有较强的抑制作

表 4 两组糖尿病痛性神经病变患者治疗前后外周核因子 κ B (NF- κ B)、一氧化氮 (NO)、一氧化氮合酶 (iNOS) mRNA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NF- κ B/(pg/mL)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	45	79.32 ± 12.43	62.81 ± 10.39	6.836	0.001
观察组	45	79.68 ± 12.55	49.83 ± 11.40	11.810	0.001
t 值		0.137	5.651		
P 值		0.892	0.001		

组别	例数	NO/(μ mol/L)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	45	91.08 ± 14.25	68.77 ± 12.38	7.928	0.001
观察组	45	91.69 ± 14.72	53.81 ± 10.66	13.982	0.001
t 值		0.190	6.143		
P 值		0.842	0.001		

组别	例数	iNOS mRNA			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	45	9.58 ± 2.06	4.54 ± 1.33	13.788	0.001
观察组	45	9.67 ± 2.13	2.08 ± 0.67	21.862	0.001
t 值		0.204	11.081		
P 值		0.839	0.001		

表 5 两组糖尿病痛性神经病变患者治疗效果比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	45	10(22.22)	21(46.67)	14(31.11)	31(68.89)
观察组	45	18(40.00)	23(51.11)	4(8.99)	41(91.11)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

用,从而促进神经系统过度兴奋^[8]。NO还可使超氧阴离子硝基化,生成过氧亚硝酸盐,从而使外周神经周围血流减少,加重外周神经功能障碍^[19]。国外有学者研究发现,PDPN患者巨噬细胞内NF- κ B、肿瘤坏死因子 α 含量越高,其神经痛情况越严重^[20]。田佳佳等^[21]研究也发现NF- κ B、iNOS mRNA、NO是PDPN发生的危险因素,并认为NF- κ B/iNOS mRNA/NO信号通路在PDPN的发生和进展中发挥了重要作用。本研究发现治疗后观察组外周血NF- κ B、NO、iNOS mRNA含量均低于对照组,提示温阳化痰方缓解神经痛,改善PDPN患者中医证候的机制可能与抑制NF- κ B/iNOS mRNA/NO信号通路有关。

综上所述,温阳化痰方可改善中医证候,有效缓解神经痛,提高神经传导速度,治疗PDPN效果显著,可作为优选治疗方案,其机制可能与抑制NF- κ B/iNOS mRNA/NO信号通路有关。但本研究病例数较少,所得结论需扩大样本量进一步验证,温阳化痰方抑制NF- κ B/iNOS mRNA/NO信号通路的具体作用靶点也有待于进一步探讨。

[参考文献]

[1] 黄博臻,马运涛,吴深涛. 吴深涛从寒毒论治痛性糖尿病周围神经病变[J]. 中医药学报,2022,50(6):85-88.

[2] 孙艳,吴智勇,徐永霞,等. 住院老年2型糖尿病合并痛性神经病变患病率及危险因素[J]. 中国老年学杂志,2020,40(17):3614-3617.

[3] 陈苹,魏爱生,王甫能,等. 跌打祛风膏贴敷联合温经活血方熏洗对糖尿病痛性神经病变47例疗效观察[J]. 安徽医药,2021,25(7):1455-1458.

[4] 张辉,吕树泉,苏秀海. 基于“其在皮者,汗而发之”辨治痛性糖尿病周围神经病变[J]. 河北中医药学报,2022,37(4):10-13.

[5] 马运涛,吴深涛. 以“温润通”立法分期辨治痛性糖尿病周围神经病变[J]. 天津中医药,2021,38(1):51-54.

[6] 周德生,蔡昱哲. 基于卫气理论辨治周围神经病:中医脑病理论与临床实证研究(六)[J]. 湖南中医药大学学报,2019,39(6):677-683.

[7] GAO Z F,FENG Y,JU H. The different dynamic changes of nerve growth factor in the dorsal horn and dorsal root ganglion leads to hyperalgesia and allodynia in diabetic neuropathic pain[J]. Pain Physician,2017,20(4):E551-E561.

[8] HERVERA A,NEGRETE R,LEÓN S,et al. The spinal

cord expression of neuronal and inducible nitric oxide synthases and their contribution in the maintenance of neuropathic pain in mice[J]. PLoS One,2010,5(12):e14321.

[9] 王洪亮,胡方梅,刘国华,等. 加强扬刺百会对中风后抑郁病人MIP-1 α 和NF- κ B/iNOS/NO信号通路的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(7):1184-1188.

[10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.

[11] 中华中医药学会. 糖尿病周围神经病变中医防治指南[J]. 中国中医药现代远程教育,2011,9(22):119-121.

[12] 刘剑文,潘伟钰,彭良岳,等. 黄帝内针联合温阳健步汤治疗虚寒型痛性糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 广州中医药大学学报,2022,39(5):1090-1096.

[13] 李婷,陈旭辉,张玥,等. 糖尿病周围神经病变及痛性糖尿病神经病变机制新方向[J]. 中国疼痛医学杂志,2019,25(9):643-647.

[14] 马运涛,祁乐. 乌头汤对痛性糖尿病周围神经病变大鼠疼痛行为及KCNQ2/5通道蛋白表达的影响[J]. 中国老年学杂志,2021,41(5):1047-1051.

[15] 张海宇,刘文科. 全小林教授从络病论治糖尿病周围神经病变[J]. 中医药学报,2022,50(8):36-39.

[16] 李朦朦,潘琦,郭立新. 老年2型糖尿病患者周围神经病变与认知功能障碍的关系[J]. 中华糖尿病杂志,2022,14(8):786-792.

[17] FAN Y H,SUN J,YUAN Y,et al. Hereditary endotheliopathy with retinopathy and encephalopathy:pathological and genetic studies of a family[J]. Int J Clin Exp Pathol,2015,8(8):9105-9111.

[18] WEI H Y,MA X. Tamoxifen reduces infiltration of inflammatory cells,apoptosis and inhibits IKK/NF- κ B pathway after spinal cord injury in rats[J]. Neurol Sci,2014,35(11):1763-1768.

[19] 张鹏,聂时南. 氧化亚氮致神经功能损害研究进展[J]. 东南国防医药,2021,23(2):180-184.

[20] PURWATA T E. High TNF-alpha plasma levels and macrophages iNOS and TNF-alpha expression as risk factors for painful diabetic neuropathy[J]. J Pain Res,2011,4:169-175.

[21] 田佳佳,李鹏,李琳,等. NF- κ B-iNOS mRNA-NO信号通路在糖尿病痛性神经病变中的作用[J]. 中国糖尿病杂志,2020,28(10):761-765.