

● 研究生论坛 ●

益气活血通络方对糖尿病周围神经病变患者血清 TNF- α 、IL-10、CD40 及 CD40L 的影响*

姜志妮¹ 牛云飞^{2#} 方朝晖²

(1 安徽中医药大学研究生院 2019 级硕士研究生 合肥 230038;

2 安徽中医药大学第一附属医院 合肥 230038)

摘要:目的:观察益气活血通络方治疗气虚血瘀型糖尿病周围神经病变患者的临床疗效和安全性,及其对患者肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-10、CD40、CD40L 水平的影响。方法:选取糖尿病周围神经病变患者 90 例,随机分为治疗组和对照组各 45 例。两组均行糖尿病基础治疗,对照组给予甲钴胺胶囊口服,治疗组在对照组基础上加用益气活血通络方口服治疗,两组均治疗 12 周。对比两组临床疗效,治疗前后神经传导速度、多伦多临床评分系统评分,血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-10、CD40、CD40L 水平及不良反应发生情况。结果:治疗组总有效率为 91.1%,高于对照组的 73.3% ($P<0.05$)。与治疗前比较,两组治疗后正中神经、腓总神经的运动神经传导速度、感觉神经传导速度显著增加,且治疗组增加更为明显 ($P<0.05$);两组治疗后多伦多临床评分系统评分降低,且治疗组降低更为明显 ($P<0.05$);两组治疗后血清肿瘤坏死因子- α 、CD40、CD40L 水平均下降,且治疗组下降更为明显 ($P<0.05$);两组治疗后血清白细胞介素-10 水平均上升,且治疗组上升更明显 ($P<0.05$)。两组治疗期间均未出现严重不良反应。结论:采用益气活血通络方治疗气虚血瘀型糖尿病周围神经病变患者疗效确切、安全性较好,能降低患者血清肿瘤坏死因子- α 、CD40、CD40L 水平,升高白细胞介素-10 水平,对致炎因子网络具有双向调节作用。

关键词:糖尿病周围神经病变;益气活血通络方;甲钴胺胶囊

Influence of Yiqihuoxuetongluo Decoction on Serum TNF- α , IL-10, CD40 and CD40L Levels in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy*

JIANG Zhi-ni¹, NIU Yun-fei^{2#}, FANG Zhao-hui²

(1The 2018 graduate student, Graduate school of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei230012;

2The First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei230031)

Abstract: Objective: To observe the clinical efficacy and safety of Yiqihuoxuetongluo decoction in the treatment of diabetic peripheral neuropathy with Qi deficiency and blood stasis type, and its influence on tumor necrosis factor- α , interleukin-10, CD40 and CD40L levels. Methods: 90 patients with diabetic peripheral neuropathy were selected and randomly divided into treatment group and control group, with 45 cases in each group. The two groups were treated with basic treatment of diabetes, The control group was given mecobalamin capsules orally. On this basis, the treatment group was treated with Yiqihuoxuetongluo decoction orally, and the two groups were treated for 12 weeks. The nerve conduction velocity, Toronto clinical scoring system score, tumor necrosis factor- α level, interleukin-10 level, CD40 level, CD40L level, adverse reactions before and after treatment and clinical efficacy were compared between the two groups. Results: The total effective rate in the treatment group was 91.1%, which was higher than 73.3% in the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, the motor nerve conduction velocity and sensory nerve conduction velocity of median nerve, common peroneal nerve in the two groups increased significantly after treatment, and the increase was more obvious in the treatment group ($P<0.05$); the scores of Toronto clinical scoring system decreased in the two groups after treatment, and the decrease was more obvious in the treatment group ($P<0.05$); serum tumor necrosis factor- α , CD40 and CD40L levels decreased, and the decreases were more obvious in the treatment group ($P<0.05$); the levels of serum interleukin-10 increased in both groups after treatment, and the increase was more obvious in the treatment group ($P<0.05$). There were no serious adverse reactions in both groups during treatment. Conclusion: Yiqihuoxuetongluo decoction is exactly effective and good security in treating diabetic peripheral neuropathy with Qi deficiency and blood stasis type, and can reduce serum tumor necrosis factor- α , CD40 and CD40L levels, increase the level of interleukin-10, which has a two-way regulatory effect on the inflammatory factor network.

Key words: Diabetic peripheral neuropathy; Yiqihuoxuetongluo decoction; Mecobalamin capsules

中图分类号: R587.2

文献标识码: B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.16.060

糖尿病周围神经病变 (Diabetic Peripheral Neuropathy, DPN) 是指糖尿病患者出现周围感觉神经与运动神经功能障碍,是糖尿病常见的慢性并发症之一,是诱发糖尿病足甚至致残的主要因素^[1]。DPN 的发生与糖尿病病程有着密切的关系,病程越

长发生率越高^[2]。DPN 患者临床表现多样,早期表现为四肢对称性疼痛,以刺痛、烧灼痛、钝痛、刀割样痛、胀痛多见,麻木、灼热或冷凉、蚁行感、踏棉花感等,晚期则出现肌萎缩、肌无力、足部感染、溃疡、坏疽,甚至需要截肢治疗。DPN 归属于中医学“痿痹、

* 基金项目: 国家中医药管理局中医临床基地科研专项 (编号: JDZX2015001);

国家中医药管理局国家基本公共卫生服务项目 (编号: 20131012)

通信作者: 牛云飞, E-mail: niuyunfei2013@163.com

筋痹、血痹、肢痹、脉痹”等范畴^[3]。DPN 发病机制复杂,具体机制尚不清楚,有学者认为可能与高血糖代谢异常诱导慢性炎症反应有关^[4]。炎症在 DPN 发病中起重要作用,DPN 患者炎症水平明显增高^[5]。DPN 临床治疗主要针对糖尿病代谢异常与营养神经治疗。中医药治疗 DPN 具有一定的优势^[6]。前期研究显示,采用益气活血通络法治疗 DPN 能缓解患者肢体症状,改善血糖,有效恢复神经传导功能,具有较好临床疗效^[7-9]。本研究观察益气活血通络方(芪归糖痛宁颗粒)治疗气虚血瘀型 DPN 患者临床疗效和安全性,以及对患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10 (IL-10)、CD40、CD40L 水平的影响。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月~2020 年 12 月在安徽中医药大学第一附属医院门诊与住院治疗的 DPN 患者 90 例,按照随机数字表法分为治疗组与对照组,各 45 例。治疗组男 23 例,女 22 例;年龄(54.60 ± 5.20)岁;病程(11.60 ± 3.40)年;糖化血红蛋白(HbA1c)为(6.75 ± 0.67)%。对照组男 24 例,女 21 例;年龄(56.70 ± 7.60)岁;病程(10.80 ± 3.80)年;HbA1c(6.92 ± 0.73)%。两组一般资料比较,无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》要求,受试者对研究方案知情并签署知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 糖尿病诊断标准^[10] 按中华医学会糖尿病学分会推荐中国人群参照 WHO (1999 年)糖尿病诊断标准诊断。

1.2.2 DPN 诊断与排除标准^[1] 参照 2017 年版《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》。诊断标准:(1)明确的 2 型糖尿病病史。(2)诊断糖尿病性神经病变。(3)临床症状和体征具有 DPN 的一致表现。有疼痛、麻木、感觉异常等临床症状者,踝反射、针刺痛觉、震动觉、压力觉、温度觉 5 项检查中任 1 项异常临床诊断为 DPN;无临床症状者,以上 5 项检查中任意 2 项异常,临床诊断为 DPN。排除标准:(1)其他病因引起的神经病变,如脑梗死、格林-巴利综合征、干燥综合征、腰椎病变,严重动静脉血管性病变等。(2)肾功能不全引起代谢性毒物神经损伤。(3)药物引起神经毒性损伤。

1.2.3 气虚血瘀证诊断标准^[3,11] 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》与 2016 年版《糖尿病周围神经病变中医临床诊疗指南》。主症四肢无力麻木,

感觉异常,肢末疼痛感下肢多见,多为刺痛,夜间明显,气短少言,神疲倦怠;次症动则汗出,腹泻或便秘,小便频数,口干多饮,舌质淡暗,或有瘀点,苔薄白,脉细涩。主症加 2 项以上(含 2 项)次症,参照舌脉即可判定为气虚血瘀证。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合 2 型糖尿病诊断标准;(2)符合 DPN 诊断与排除标准;(3)中医辨证判定为气虚血瘀证。排除标准:(1)年龄不满 18 周岁或超过 80 岁者;(2)有其他严重疾病,如恶性肿瘤、严重心脑血管疾病患者;(3)精神疾病患者;(4)近 1 个月内发生糖尿病酮症酸中毒,或严重感染,或 3 次及以上糖尿病昏迷史患者;(5)过敏体质及对治疗药物过敏者,妊娠及哺乳期妇女;(6)主动要求退出试验及失访脱落患者。

1.4 治疗方法 两组患者常规处理为适当运动、控制饮食等一般生活方式干预,联合糖尿病健康教育及西药降糖治疗。控制血糖血压,其中空腹血糖(FPG) <7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖(2 h PG) <10 mmol/L,HbA1c $\leq 7.5\%$,血压 $<140/90$ mm Hg。对照组:常规处理的基础上加用甲钴胺片(国药准字 H20052207)口服治疗,0.5 mg/次,1 d 3 次。治疗组在对照组基础上,给予益气活血通络方口服治疗。益气活血通络方为颗粒剂,为院内制剂,方药组成:黄芪 30 g、当归 12 g、生地黄 12 g、葛根 12 g、鸡血藤 15 g、延胡索 9 g。1 剂/d,2 次/d,每次 200 ml。两组连续治疗 12 周。

1.5 观察指标 对比两组临床疗效,治疗前后神经传导速度、多伦多临床评分系统(TCSS)评分,血清 TNF- α 、IL-10、CD40、CD40L 水平及不良反应发生情况。神经传导速度测定^[12]:采用肌电诱发电位仪(日本光电工业株式会社生产,型号:MEB-9300)检测患者主侧正中神经和腓总神经的运动神经传导速度(MCV)、感觉神经传导速度(SCV)。TCSS 评分^[13]:TCSS 对患者神经症状、神经反射与感觉功能 3 个维度进行评分,总分 19 分,按计分进行神经损伤等级评定,分别为无症状 0~5 分;轻度损伤 6~8 分;中度损伤 9~11 分;重度损伤 12~19 分。血清 TNF- α 、IL-10、CD40、CD40L 水平检测:患者空腹抽取肘静脉血 3 ml,分离血清,利用 ELISA 法检测血清 TNF- α 、IL-10、CD40、CD40L 含量。临床疗效评价:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[14]进行疗效分级判定,临床痊愈,中医症状、体征消失或基本消失,积分比 $\geq 95\%$,具体表现为四肢疼痛或麻木症状、感觉异常有显著缓解,基本趋于正常,MCV 和

SCV 较治疗前增加超过 5 m/s 或达到正常水平;显效,中医症状、体征均有明显改善,积分比 $\geq 70\%$,具体表现为四肢疼痛或麻木症状、感觉异常有较大缓解,MCV 和 SCV 较治疗前增加小于 5 m/s;有效,中医症状、体征均有改善,积分比 $\geq 30\%$,具体表现为四肢疼痛或麻木症状、感觉异常稍有减轻但不明显,MCV 和 SCV 较治疗前无明显变化;无效,中医症状、体征均无明显改善,甚或加重,积分比 $< 30\%$,具体表现为四肢疼痛或麻木症状、感觉异常均无任何改善。中医证候积分比=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分 $\times 100\%$ 。总有效率=(临床痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。不良反应发生情况:检测患者血常规、尿常规、大便常规、肝功能、肾功能及心电图,记录用药期间出现的不良反应。

1.6 统计学方法 采用 SPSS21.0 统计学软件进行数据分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用%表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗后,治疗组总有效率为 91.1%,高于对照组的 73.3%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]						
组别	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	45	14 (31.1)	17 (37.8)	10 (22.2)	4 (8.9)	41 (91.1)*
对照组	45	7 (15.6)	17 (37.8)	9 (20.0)	12 (26.7)	33 (73.3)

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 两组神经传导速度比较 与治疗前比较,两组治疗后正中神经、腓总神经的 MCV、SCV 显著增加,且治疗组增加更为明显($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组神经传导速度比较(m/s, $\bar{x} \pm s$)						
组别	n	时间	MCV		SCV	
			正中神经	腓总神经	正中神经	腓总神经
治疗组	45	治疗前	37.5 $\pm$ 3.8	35.1 $\pm$ 3.1	35.3 $\pm$ 3.2	30.4 $\pm$ 3.2
	45	治疗后	47.4 $\pm$ 3.9 [#]	45.3 $\pm$ 3.5 [#]	44.6 $\pm$ 2.3 [#]	39.4 $\pm$ 3.4 [#]
对照组	45	治疗前	37.9 $\pm$ 3.5	36.0 $\pm$ 3.3	34.8 $\pm$ 3.1	29.8 $\pm$ 3.4
	45	治疗后	41.9 $\pm$ 4.8 [#]	40.3 $\pm$ 3.9 [#]	39.5 $\pm$ 3.6 [#]	34.4 $\pm$ 3.1 [#]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.3 两组 TCSS 评分比较 与治疗前比较,两组治疗后 TCSS 评分降低,且治疗组降低更为明显($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组 TCSS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)				
组别	n	治疗前	治疗后	
治疗组	45	10.3 $\pm$ 2.7	5.2 $\pm$ 1.7 [#]	
对照组	45	10.9 $\pm$ 3.0	7.1 $\pm$ 2.1 [#]	

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.4 两组血清 TNF- α 、IL-10、CD40 及 CD40L 水平比较 与治疗前比较,两组治疗后血清 TNF- α 、CD40、CD40L 水平均下降,且治疗组下降更为明显($P<0.05$)。与治疗前比较,两组治疗后血清 IL-10 水平均上升,且治疗组上升更明显($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组血清 TNF- α 、IL-10 及 CD40/CD40L 水平比较($\bar{x} \pm s$)						
组别	n	时间	TNF- α (ng/L)	IL-10 (ng/L)	CD40 (ng/L)	CD40L (ng/ml)
治疗组	45	治疗前	49.8 $\pm$ 5.6	28.5 $\pm$ 4.1	44.6 $\pm$ 3.7	37.6 $\pm$ 4.3
	45	治疗后	24.4 $\pm$ 3.8 [#]	78.2 $\pm$ 8.7 [#]	12.3 $\pm$ 2.1 [#]	18.3 $\pm$ 2.7 [#]
对照组	45	治疗前	49.5 $\pm$ 5.9	33.5 $\pm$ 6.1	49.0 $\pm$ 3.8	38.2 $\pm$ 4.4
	45	治疗后	40.3 $\pm$ 5.0 [#]	56.9 $\pm$ 7.0 [#]	22.3 $\pm$ 3.1 [#]	26.3 $\pm$ 4.1 [#]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.5 两组不良反应发生情况比较 治疗过程中,治疗组出现 3 例腹泻、恶心呕吐等胃肠道反应,数天后自行缓解。两组患者治疗期间肝功能、肾功能、心电图均正常,未出现明显的不良反应。

3 讨论

糖尿病周围神经病变是糖尿病最常见的并发症之一,具有病程长、发病率高且发病隐匿的特点,其中 30%~40%患者处于无症状阶段^[4]。DPN 患者的临床典型特征为四肢远端感觉、运动神经功能障碍,出现麻木、疼痛、灼热或发凉、肌无力等症状,对患者的生活质量产生严重影响。目前,DPN 的治疗是个棘手的问题,缺乏特异性的治疗方法,主要以抗氧化应激药物、醛糖还原酶抑制剂、神经营养与修复、改善微循环制剂等药物为主,其中甲钴胺(甲基维生素 B₁₂)具有神经营养与修复作用,被作为 DPN 治疗的常规用药^[4]。DPN 为中医消渴病之变证,主要病机为本虚标实,以气阴两虚为本,痰浊瘀血为标,血瘀贯穿始终^[5]。气虚血瘀证是 DPN 的主要证型^[3],中医证候流行病学资料显示,在证型分布中气虚血瘀型>阴虚血瘀型>痰瘀阻络型^[16-17]。本研究结合临床经验,在糖尿病常规治疗的基础上以益气活血通络方治疗气虚血瘀型 DPN 患者,总有效率 91.1%,能增加患者神经传导速度,降低 TCSS 评分,临床效果优于单用甲钴胺,且安全性较好。益气活血通络方以黄芪为君药,补益脾气,以显益气行血、去瘀通络之功;葛根升阳生津止渴,当归、生地黄助黄芪补气生血行血,化瘀不伤血,共为臣药;鸡血藤活血补血,延胡索活血化瘀、行气止痛,共为佐药。诸药合用,气血同治,益气活血、通络止痛。

DPN 的发病机制尚不完全清楚,目前研究主要认为慢性炎症反应在 DPN 发生发展中具有重要作用,DPN 患者血浆中细胞致炎因子明显增高^[4-5]。

TNF- α 是炎症反应中重要的促炎细胞因子。DPN 患者 TCSS 评分与血浆促炎因子 TNF- α 水平呈正相关^[18]。IL-10 是具有免疫调节作用和抗炎的抗炎细胞因子,较健康人群,糖尿病血管病变患者血清 IL-10 水平降低^[19],IL-10 的水平与 DPN 严重程度呈负相关。因此 TNF- α 水平的增加、IL-10 水平的降低与 DPN 的发病密切相关^[20]。CD40 与其配体 CD40L 是炎症和免疫反应中重要的信号转导分子,是细胞因子网络的上游环节,能够调节多种炎症细胞。CD40L 可激活 T 细胞,促进炎症进程,能够调节巨噬细胞、T 细胞与 B 细胞的相互作用,能促进致炎因子与抑制致炎因子表达^[21]。2 型糖尿病 (T₂DM) 患者 CD40 高表达被认为是高血糖、促炎症反应、血栓形成状态与颈动脉粥样硬化形成之间的纽带^[22]。研究显示,DPN 患者腓肠神经微血管和神经组织中 CD40 表达增加,CD40 反映是糖尿病微血管病变、周围神经严重程度的关键分子^[23]。

本研究中,益气活血通络方治疗的气虚血瘀型 DPN 患者血清 TNF- α 、CD40、CD40L 水平显著下降,血清 IL-10 水平上升。药理研究表明,益气活血通络方能改善大鼠 DPN 症状,其机制与调控复杂的炎症介质网络有关,能抑制高糖诱导大鼠背根神经节细胞 IL-1、TNF- α 水平升高,降低糖尿病模型动物的血清 TNF- α 和 IL-1 水平^[24-26]。另外,本研究表明益气活血通络方对抑炎因子 IL-10 具有升高作用,显示出益气活血通络对致炎因子网络具有双向调节作用。然而,益气活血通络方调节炎症网络治疗 DPN 的具体机制,仍需进一步的研究,如 CD40、CD40L 处于炎症网络的上游,益气活血通络方对致炎因子网络双向调节作用是否与 CD40、CD40L 相关尚不明确。

综上所述,益气活血通络方治疗气虚血瘀型 DPN 患者疗效确切、安全性较好,能降低患者血清 TNF- α 、CD40、CD40L 水平,升高患者血清 IL-10 水平,对致炎因子网络有双向调节作用。益气活血通络方治疗 DPN 抑制炎症反应具体机制需要进一步探讨。

参考文献

[1]中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
[2]Deli G,Bosnyak E,Pusch G,et al.Diabetic neuropathies:diagnosis and management[J].Neuroendocrinology,2013,98(4):267-280.
[3]方朝晖,吴以岭,赵进东.糖尿病周围神经病变中医临床诊疗指南(2016 年版)[J].中医杂志,2017,58(7):625-630.
[4]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.

[5]Ristikj-Stomnaroska D,Ris teska-Nejashmijk V,Papazova M.Role of Inflammation in the Pathogenesis of Diabetic Peripheral Neuropathy [J].Open Access Maced J Medical Sci,2019,7(14):2267-2270.
[6]尤良震,中国明,王浩,等.中医药治疗糖尿病周围神经病变[J].长春中医药大学学报,2015,31(6):1160-1162.
[7]林逸轩,王帆竞,李金菊,等.益气活血通络方治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J].中医药临床杂志,2019,31(11):2135-2138.
[8]方朝晖,赵进东.从叶天士辛润通络法论治糖尿病周围神经病变[J].天津中医药,2013,30(7):410-411.
[9]方朝晖,赵进东.芪归糖痛宁颗粒治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J].中医临床杂志,2012,24(2):126-128.
[10]中华医学会糖尿病学分会.糖尿病的诊断标准[J].中国慢性病预防与控制,2009,17(4):344.
[11]国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002.233-236.
[12]高淼,郭晓贤.肌电图在糖尿病周围神经病变诊断中的临床应用[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(21):92-94.
[13]Perkins BA,Olaleye D,Zinman B,et al.Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic[J].Diabetes care,2001,24(2):250-256.
[14]Krakauer T,Chen X,Howard OM,et al.Triptolide attenuates endotoxin-and staphylococcal exotoxin-induced T-cell proliferation and production of cytokines and chemokines[J].Immunopharmacol Immunotoxicol,2005,27(1):53-66.
[15]邱作成,张振国,李志钢,等.糖尿病周围神经病变病因病机浅析及治法探讨[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(17):255-256.
[16]郭明,王镁.糖尿病周围神经病变的中医证型分布规律及相关性研究[J].山西医药杂志,2015,44(4):410-412.
[17]王志强,庞国明,闫镛,等.糖尿病周围神经病变的中医证型分布规律研究[J].中医学报,2011,26(4):487-489.
[18]张颖,简娇敏,姜晓丽,等.糖尿病周围神经病变患者多伦多神经症状评分与炎症状态的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2019,27(5):352-356.
[19]郭爱珍,陈蕾,陈清,等.C 反应蛋白、IL-10 与 2 型糖尿病大血管病变的关系探讨[J].中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(6):685-686.
[20]Magrinelli F,Briani C,Romano M,et al.The Association between Serum Cytokines and Damage to Large and Small Nerve Fibers in Diabetic Peripheral Neuropathy[J].J Diabetes Res,2015:547834.
[21]王洁,周鹏.CD40- 肿瘤坏死因子受体相关因子抑制剂在动脉粥样硬化治疗中的研究进展[J].国际心血管病杂志,2020,47(1):1-4.
[22]顾静,方勇,祁卉卉,等.2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化斑块与血清可溶性共刺激分子 CD40L 的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2019,27(12):896-899.
[23]Kan HW,Hsieh JH,Chien HF,et al.CD40-mediated HIF-1 α expression underlying microangiopathy in diabetic nerve pathology [J].Dis Model Mech,2018,11(4):dmm033647.
[24]姚永传,中国明,江爱娟,等.益气活血通络方对糖尿病周围神经病变小鼠 JNK 信号通路蛋白及炎性因子的影响[J].北京中医药大学学报,2017,40(11):923-927.
[25]何莹,中国明,王芹,等.益气活血通络方含药血清对高糖诱导的大鼠背根神经节细胞 NGF、IL-1 及 TNF- α 表达的影响[J].齐齐哈尔医学院学报,2016,37(28):3503-3505.
[26]李道卫,中国明,王浩,等.芪归糖痛宁颗粒调节炎性因子预防糖尿病周围神经病变的机制研究[J].安徽中医药大学学报,2015,34(5):61-64.