

基于网络药理学与分子对接探讨黄芪桂枝五物汤及芍药甘草汤治疗糖尿病周围神经病变“同病异治”的作用机制

马欣茹¹, 王冰梅^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院内分泌一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年9月11日; 录用日期: 2025年10月4日; 发布日期: 2025年10月13日

摘要

目的: 基于网络药理学与分子对接探讨黄芪桂枝五物汤及芍药甘草汤治疗糖尿病周围神经病变“同病异治”的作用机制。方法: 检索TCMSP数据库获取黄芪桂枝五物汤、芍药甘草汤中中药活性成分, 预测相关作用靶点, 利用Uniprot数据库转换靶点基因信息; 应用Drugbank、OMIM和GeneCards数据库筛选糖尿病周围神经病变靶点信息; 利用微生信平台绘制韦恩图, 将两方中获取的靶点蛋白与疾病靶点进行汇总取交集, 获取三者共有的靶点; 导入STRING数据库构建核心蛋白质相互作用图, 通过Cytoscape 3.7.0构建“单味中药-活性成分-靶点”网络图; 根据度值筛选黄芪桂枝五物汤、芍药甘草汤治疗DPN的关键靶点基因, 取交集靶点后应用David数据库进行GO和KEGG富集分析, 运用微生信平台进行绘图; 运用AutoDock Tools-1.5.7活性成分与关键靶点进行分子对接, 运用Pymol软件可视化处理所获得的结果。结果: 筛选后得到黄芪桂枝五物汤有效成分43种, 芍药甘草汤活性成分92种, 其中两方中共有的活性成分12种, 获得作用靶点272个。“单味中药-活性成分-潜在靶点”网络图获取quercetin (槲皮素)、beta-sitosterol (β -谷甾醇)、kaempferol (山奈酚)等3个主要活性成分; PPI网络图中核心靶点为AKT1、TP53、JUN等3个主要核心靶点。GO功能富集分析得到细胞组成(CC) 67项、分子功能(MF) 153项、生物过程(BP) 642项; KEGG分析结果共179项, 主要涉及癌症途径、糖尿病并发症AGERAGE信号通路、MAPK信号通路等信号通路。结论: 黄芪桂枝五物汤及芍药甘草汤通过多种药物成分, 调节多条信号通路, 关联多个靶点, 从而发挥对糖尿病周围神经病变的“同病异治”作用。

关键词

黄芪桂枝五物汤, 芍药甘草汤, 网络药理学, 糖尿病周围神经病变, 分子对接

*通讯作者。

Exploration on Mechanism of “Different Treatment for the Same Disease” of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction and Shaoyao Gancan Decoction in Treating Diabetic Peripheral Neuropathy Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Xinru Ma¹, Bingmei Wang^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Endocrinology I, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: September 11, 2025; accepted: October 4, 2025; published: October 13, 2025

Abstract

Objective: To explore the mechanism of “treating the same disease with different prescriptions” of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction and Shaoyao Gancan Decoction in the treatment of diabetic peripheral neuropathy based on network pharmacology and molecular docking. **Methods:** The active components of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction and Shaoyao Gancan Decoction were obtained by searching databases, and the related action targets were predicted. The target gene information was converted using databases. The target information of diabetic peripheral neuropathy was screened using databases. The Venn diagram was drawn using the Microbiome platform to summarize and intersect the target proteins obtained from the two prescriptions with the disease targets, and the common targets of the three were obtained. The core protein interaction map was constructed by importing the database, and the “single herb-active component-target” network map was constructed. The key target genes of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction and Shaoyao Gancan Decoction in the treatment of DPN were screened based on the degree value, and the intersection targets were obtained. The database was used for enrichment analysis, and the results were plotted using the Microbiome platform. Molecular docking was performed using the active components and key targets, and the results were visualized using software. **Results:** After screening, 43 active components of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction and 92 active components of Shaoyao Gancan Decoction were obtained, among which 12 were common active components. A total of 272 action targets were obtained. The “single herb-active component-potential target” network map obtained three main active components: quercetin, beta-sitosterol and kaempferol. The core targets in the network map were three main core targets: AKT1, TP53 and JUN. Functional enrichment analysis obtained 67 items of cell composition (CC), 153 items of molecular function (MF), and 642 items of biological process (BP). A total of 179 items were analyzed, mainly involving cancer pathways, diabetic complications AGE signaling pathways, MAPK signaling pathways, and other signaling pathways. **Conclusion:** Huangqi Guizhi Wuwu Decoction and Shaoyao Gancan Decoction exert the “treating the same disease with different prescriptions” effect on diabetic peripheral neuropathy through multiple drug components, regulating multiple signaling pathways, and associating multiple targets.

Keywords

Huangqi Guizhi Wuwu Decoction, Shaoyao Gancan Decoction, Network Pharmacology, Diabetic

Copyright © 2025 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

糖尿病患者中最常见的并发症之一就是糖尿病周围神经病变(Diabetic Peripheral Neuropathy, DPN),早期症状不明显,不易察觉;晚期典型症状表现包括疼痛、肿胀、四肢麻木和感觉丧失等,可能造成残疾、足部溃疡、截肢等严重后果[1]。DPN的病理机制主要为糖尿病周围神经血管供血不足及葡萄糖代谢利用障碍引起的末梢神经内蛋白质、多糖等物质代谢异常。目前,临床上多用肌电图检查、脑脊液检查、组织活检、血检等实验室检查辅助诊断 DPN [2]。近年来 DPN 患者不断增加,且多为老年群体,2022 年全球 DPN 患者已达到 5.36 亿人,患病率高达 12.2%,对社会具有巨大压力[3]。因此,研究 DPN 发病机制及研制相关防治药物是如今的重中之重。

黄芪桂枝五物汤是《伤寒论》中桂枝汤加减而来,其方是由黄芪、桂枝、芍药、大枣、生姜组成而来,具有益气温经,活血通痹之效。黄芪桂枝五物汤是汉代张仲景在《伤寒论》中记载的用于治疗血痹的方剂。研究表明,DPN 麻木、疼痛等临床症状可以通过黄芪桂枝五物汤来改善[4]。黄芪桂枝五物汤能够改善氧化应激反应具有抗氧化作用,并且可以促进血管内皮再生、纠正糖代谢紊乱等功能[5]。黄芪桂枝五物汤以黄芪为君药,具有补气固表的功效,可入肺、脾经,温通血脉,使血行畅行。桂枝为臣药,具有发表解汗,温通经络的功效,入心经和膀胱经,有助于调和体表和脏腑之间的关系,促进黄芪的补气效果[6]。

芍药甘草汤与黄芪桂枝五物汤一同出自《伤寒论》,仅由白芍和甘草两味药组成,具有柔肝缓急,调和肝脾,舒筋止痛的功效,常用于治疗筋脉挛急的疾病[7]。白芍性微寒,归肝、脾经,有柔血养肝、缓急止痛的功效,对于肝郁脾虚或筋脉失养引起的疼痛有很好的治疗效果。甘草,性平,归心、肺、脾、胃经,具有补益脾气、调和诸药的功效,与白芍配伍可增强解痉止痛的效果。两者比例等分,芍药甘草汤药少力雄,可以治疗一百多种疾病[8]。

本研究主要基于网络药理学及分子对接技术,讨论黄芪桂枝五物汤、芍药甘草汤治疗 DPN “同病异治”效果的作用机制,提供新思路。

2. 材料与方法

2.1. 药物活性成分筛选以及潜在靶点信息检索

将黄芪桂枝五物汤、芍药甘草汤的中药成分逐个输入 TCMSP 数据库中进行检索,分别在 TCMSP (<https://tcmsp-e.com/tcmspsearch.php>)数据库中输入“黄芪”“桂枝”“白芍”“生姜”“大枣”“甘草”为检索词,设定(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18,将上述 6 味中药所获取的活性成分及潜在靶点建立数据库。在 Uniprot (<https://www.uniprot.org/>)数据库使用 UniprotKB 功能,规范所获取的靶点蛋白基因名,构建药物-活性成分-潜在靶点数据库。

2.2. DPN 靶点获取

以“diabetic peripheral neuropathy”为关键词分别检索“Drugbank (<https://go.drugbank.com/>)”“OMIM

(<https://www.omim.org/>)”数据库获取疾病相关靶点, 在“GeneCard (<https://www.genecards.org/>)”数据库中选择 relevance score > 16 的靶点, 获取 DPN 靶点, 整理靶点数据并汇总去重, 建立疾病数据库。

2.3. 单味药物 - 活性成分 - 疾病靶点网络图

将筛选后的黄芪桂枝五物汤、芍药甘草汤中的单味中药、有效活性成分信息及相关靶点蛋白, 通过 Cytoscape 3.7.0 软件导入, 筛选整理并构建“单味中药 - 活性成分 - 潜在靶点”网络图。

2.4. 构建蛋白互作(PPI)网络

将单味中药有效成分靶点与 DPN 靶点取交集, 导入 STRING (<https://cn.string-db.org/>)数据库, 选择“Multiple proteins”选项, 把生物种类设为“Homo sapiens”, 并将最小互作阈值定为“medium confidence”(即>0.4), 随后保存为 TSV 格式的数据文件。之后, 把该文件导入 Cytoscape 3.7.0 软件, 绘制出 PPI 网络图。将单味中药有效成分与 DPN 靶点二者的数据导入微生信平台, 绘制韦恩图。

2.5. GO 功能和KEGG通路富集分析

将上述 2.4 部分的交集靶点导入 David (<https://davidbioinformatics.nih.gov/>)数据库, 选择“Homo sapiens”, 以此获取 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析的数据, 最后借助微生信平台完成数据的可视化呈现。

2.6. 分子对接

先在 TCMSP 数据库中检索中药的主要活性成分以 mol2 文件格式导出, 使用 OpenBabel 3.1.1 软件, 将 mol2 文件转换为 pdb 格式。在 PDB (<https://www.rcsb.org/>)数据库下载 3D 结构的大分子核心蛋白, 将核心蛋白 pdb 格式导入 AutoDock Tools-1.5.7 软件。将得到的核心蛋白与小分子进行分子对接, 利用 Pymol 软件将对接结果进行可视化处理。

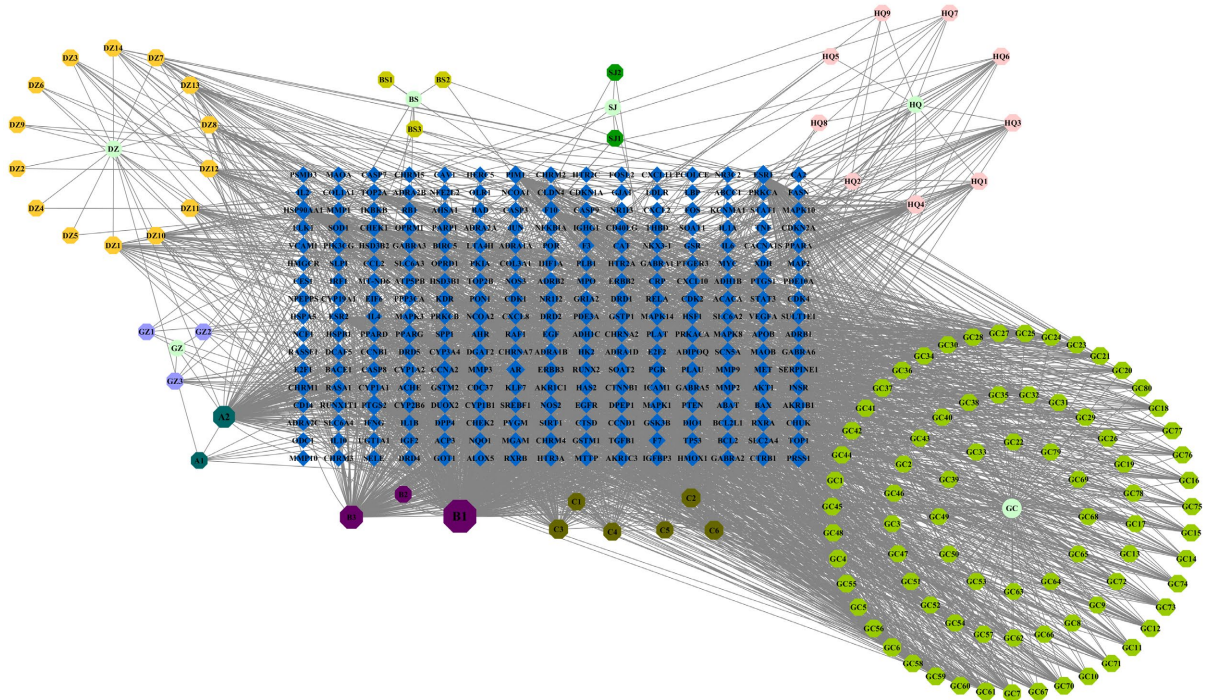
3. 结果

3.1. “单味药物 - 活性成分 - 靶点”网络图

在 TCMSP 数据库中检索黄芪桂枝五物汤、芍药甘草汤中各味中药的信息, 按照 1.1 中设定的条件进行筛选后, 将所得结果汇总并去除重复项。其中, 黄芪桂枝五物汤共筛选出 43 种有效活性成分, 具体为黄芪 20 种、桂枝 7 种、白芍 13 种、生姜 5 种、大枣 29 种; 芍药甘草汤共筛选出 92 种活性成分, 包括白芍 13 种、甘草 92 种。值得注意的是, 这两方剂共有的有效活性成分为 12 种。随后, 将上述活性成分导入 Uniprot 数据库, 最终获得 272 个作用靶点。接着, 把黄芪桂枝五物汤、芍药甘草汤中的中药名称、活性成分和靶点蛋白数据库导入 Cytoscape 3.7.0 软件, 绘制出“药物 - 活性成分 - 靶点”网络图。该网络包含 383 个节点、2877 条边, 具体可见图 1。

3.2. DPN 靶点及黄芪桂枝五物汤、芍药甘草汤三者共有靶点

以“diabetic peripheral neuropathy”为关键词, 分别输入“Drugbank”、“OMIM”数据库获取相关靶点信息, 在“GeneCards”数据库中选择 relevance score > 16 的靶点, 获取疾病相关靶点, 将上述相关靶点数据汇总去重, 得到 DPN 相关靶点 1666 个。将黄芪桂枝五物汤及芍药甘草汤中药物成分靶点和疾病靶点导入微生信平台绘制韦恩图。图 2 显示, 黄芪桂枝五物汤潜在靶点为 222 个, 芍药甘草汤潜在靶点为 233 个, 黄芪桂枝五物汤与疾病交集靶点为 104 个, 芍药甘草汤与疾病交集靶点为 108 个, 三者交集靶点为 100 个。



注：浅绿色代表各类中药，A1~C6 代表两种及以上中药共有的活性成分，深蓝色代表黄芪桂枝五物汤及芍药甘草汤潜在靶点。

Figure 1. “Chinese medicine-active ingredient-targets” network diagram of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction and Shaoyao Gancao Decoction
图 1. 黄芪桂枝五物汤、芍药甘草汤 “中药 - 活性成分 - 靶点” 网络图

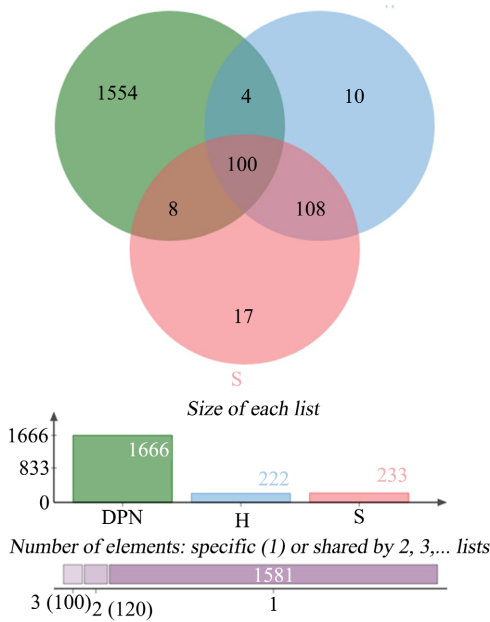


Figure 2. Venn diagram of the intersecting targets of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction, Shaoyao Gancao Decoction, and DPN (Among them, the green color represents the disease-related gene targets, the blue color represents the targets of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction, and the red color represents the targets of Shaoyao Gancao Decoction)
图 2. 黄芪桂枝五物汤、芍药甘草汤和疾病靶点韦恩图(其中绿色为疾病基因靶点，蓝色为黄芪桂枝五物汤靶点，红色为芍药甘草汤靶点)

3.3. 构建 PPI 网络

利用 STRING 数据库导入交集靶点、构建PPI网络并导出相关数据，建立数据库。利用 Cytoscape 3.7.0 软件将蛋白质互作网络进行可视化，结果见图 3。其中，有 93 个节点、329 条边存在于该网络中，每个靶点蛋白由 1 个节点所代表，2 个靶点蛋白之间的相互作用由节点之间的相互连线所表示。蛋白质与蛋白质之间的作用越广泛，那么节点之间的连线越多；靶点蛋白的作用越显著，那么就意味着节点的颜色越深、节点越大。

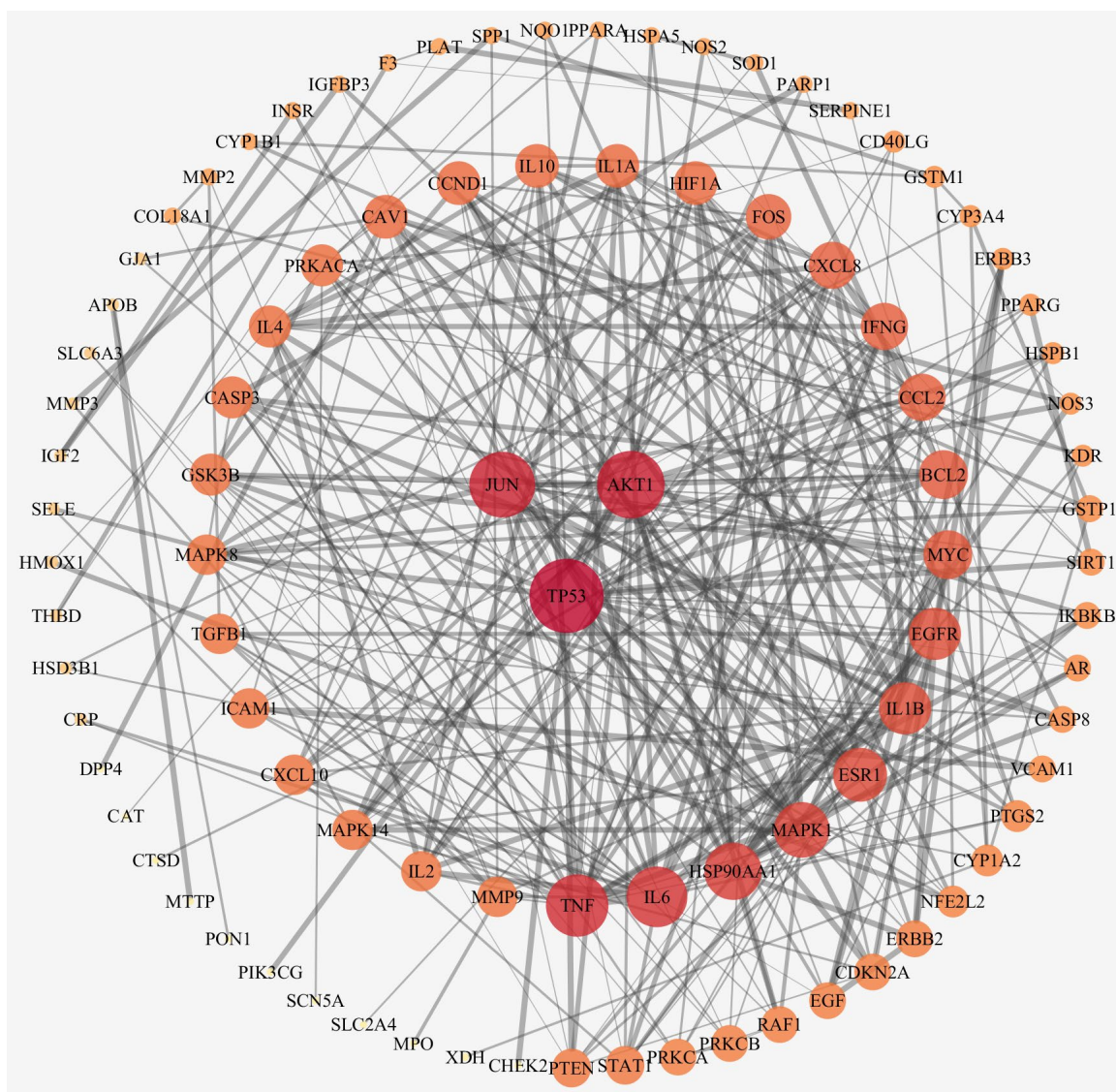


Figure 3. PPI diagram of potential targets of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction and Shaoyao Gancao Decoction in the treatment of diabetic peripheral neuropathy

图 3. 黄芪桂枝五物汤、芍药甘草汤治疗糖尿病周围神经病变的潜在靶点 PPI 图

3.4. GO 功能和 KEGG 富集分析

将黄芪桂枝五物汤、芍药甘草汤治疗 DPN 的 100 个靶点导入 David 数据库, 根据 P 值降序取前 10 位, 见图 4~6。GO 富集分析得到 CC67 项, 主要集中在细胞核、胞浆、细胞质; MF153 项, 主要涉及蛋

白质结合、酶结合、ATP 结合等, BP642 项, 主要涉及 PNA 聚合酶 II 对转录的阳性调节、基因表达的阳性调节、细胞增殖的正调控。KEGG 分析结果见 图 7, 共 179 项, 主要涉及癌症途径、糖尿病并发症中的 AGERAGE 信号通路、MAPK 信号通路等信号通路。

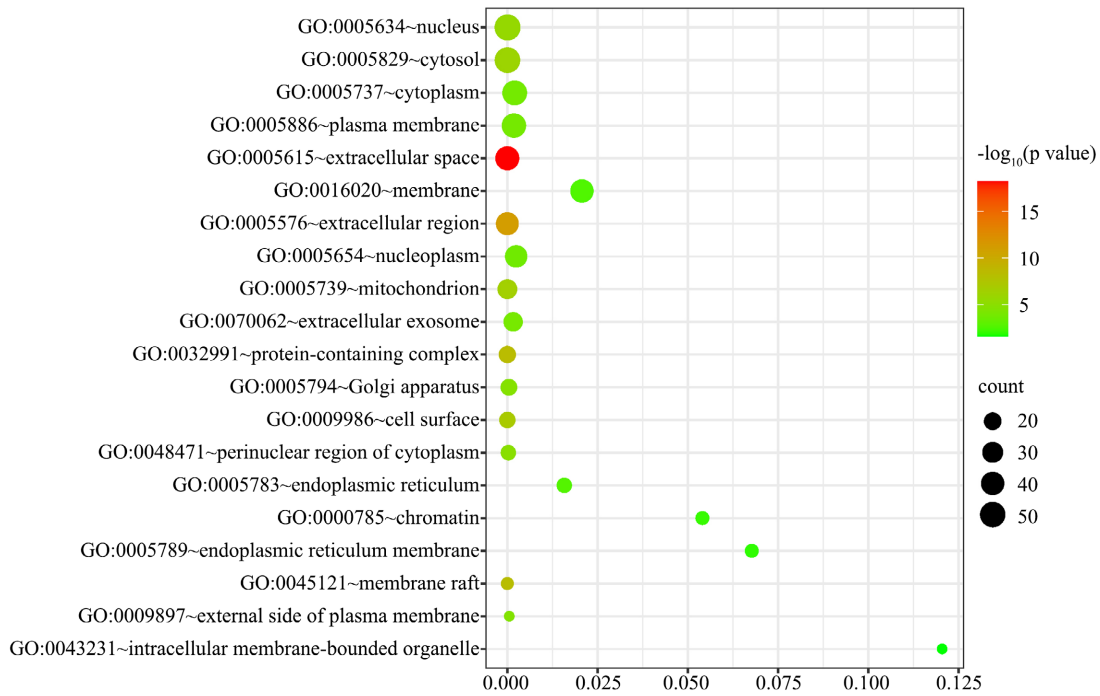


Figure 4. GO-CC bubble diagram of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction and Shaoyao Gancao Decoction in the treatment of diabetic peripheral neuropathy

图 4. 黄芪桂枝五物汤、芍药甘草汤治疗糖尿病周围神经病变的 GO-CC 气泡图



Figure 5. GO-MF bubble diagram of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction and Shaoyao Gancao Decoction in the treatment of diabetic peripheral neuropathy

图 5. 黄芪桂枝五物汤、芍药甘草汤治疗糖尿病周围神经病变的 GO-MF 气泡图

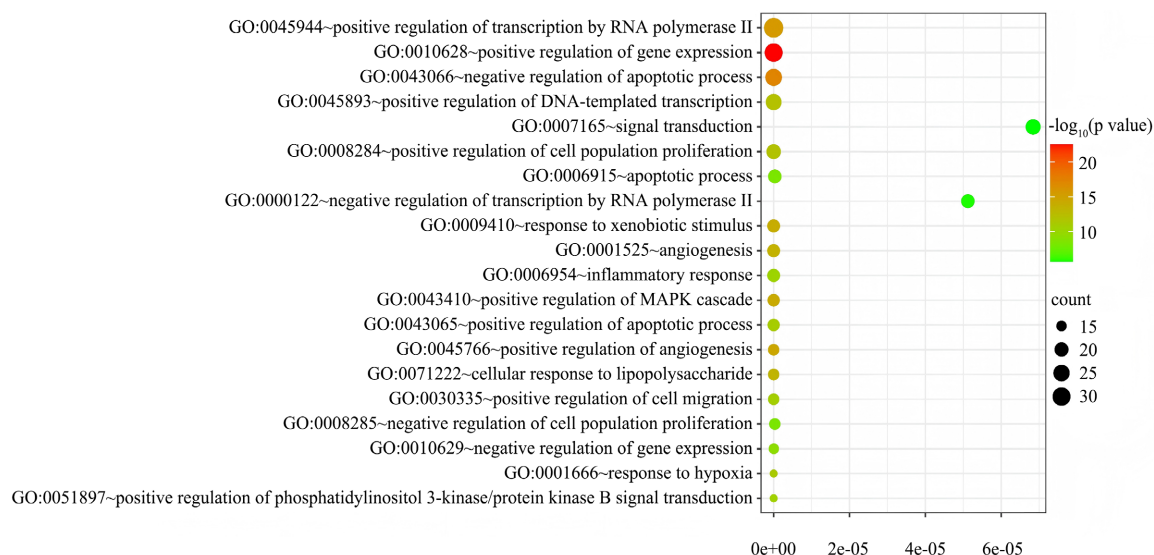


Figure 6. GO-BP bubble diagram of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction and Shaoyao Gancan Decoction in the treatment of diabetic peripheral neuropathy

图 6. 黄芪桂枝五物汤、芍药甘草汤治疗糖尿病周围神经病变的 GO-BP 气泡图

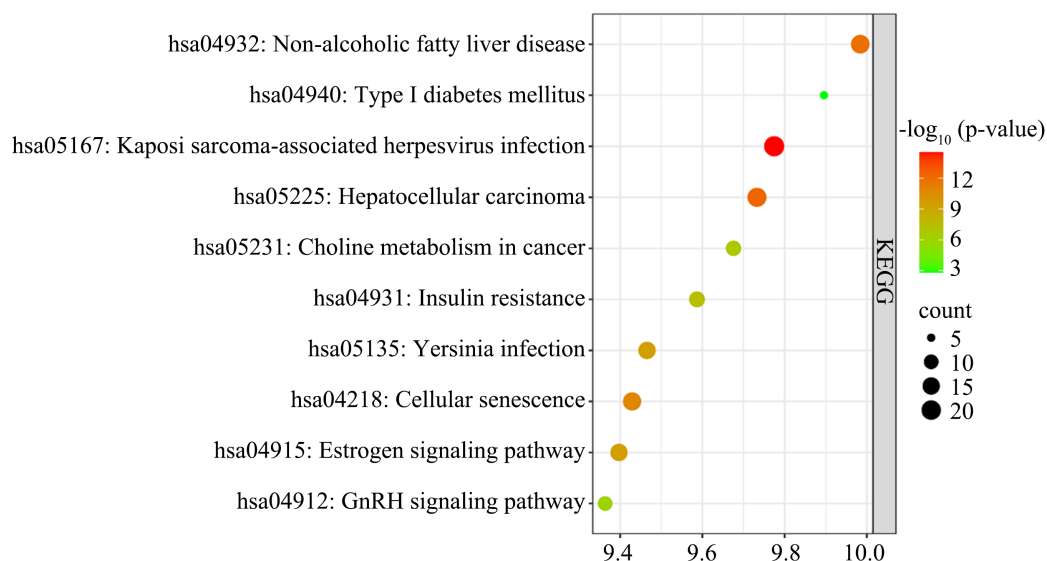


Figure 7. KEGG bubble diagram of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction and Shaoyao Gancan Decoction in the treatment of diabetic peripheral neuropathy

图 7. 黄芪桂枝五物汤、芍药甘草汤治疗糖尿病周围神经病变的 KEGG 气泡图

3.5. 分子对接结果

选取黄芪桂枝五物汤、芍药甘草汤治疗 DPN 时, 度值位列排在前 3 位的主要活性成分 quercetin (槲皮素)、beta-sitosterol (β -谷甾醇)、kaempferol (山奈酚)作为小分子配体, 以 AKT1、TP53、JUN3 个核心靶点作为蛋白质受体, 进行分子对接, 相关结果如表 1 所示。当对接结合能 $< 0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 时, 说明此蛋白质受体与小分子配体能够自发结合。蛋白质受体与小分子配体二者相互作用的可能性越大、结合更稳定, 表明二者的结合能越低。

取槲皮素与 AKT1 对接结果进行可视化处理。见图 8。

Table 1. Molecular docking results
表 1. 分子对接结果

成分	JUN	TP53	AKT1
槲皮素	-5.48	-5.29	-6.08
β -谷甾醇	-5.63	-8.18	-7.96
山奈酚	-3.63	-5.96	-5.2

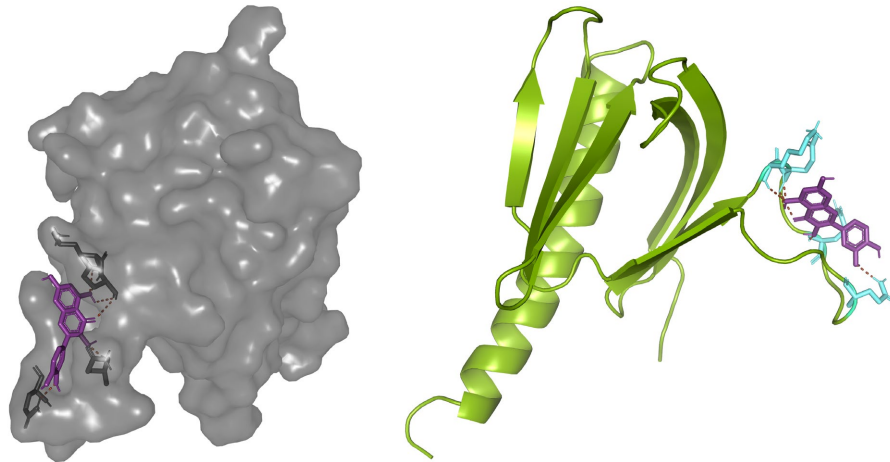


Figure 8. Visualization results for molecular docking of quercetin and AKT1
图 8. 槲皮素与 AKT1 的分子对接结果的可视化图

4. 讨论

糖尿病周围神经病变归于根据症状特点归属于消渴日久，气血阴阳俱虚，淤血阻滞所致的“消渴痹症”[9]，《证治要诀》中提及：“三消久之，精血既亏，或目无所见或手足偏废，如风疾非风也”。《普济方》中有所记载：“消肾，口干眼涩，阴痿，手足烦疼”。《王旭高医案》中记载：“消渴日久，但见手足麻木，肢凉如冰”。由上述可知，DPN 主要是患病日久，邪气久稽，致使气血阴阳俱虚，淤血阻滞脉络而成。贺燕勤[10]从《难经》角度出发，认为消渴痹症主要损伤五脏，先损于肺与皮毛，而后由卫及营，损伤心与血脉，痰浊淤血阻滞经络损伤脾及肌肉，病邪久稽，入于筋脉，损伤肝和筋脉，最后损伤肾于骨，危及生命。所以糖尿病周围神经病变应当及早治疗，“治未病”理论是中医理论体系的重要组成部分，可以贯穿 DPN 治疗的各个阶段[11]。黄芪桂枝五物汤主治“外证身体不仁，如风痹状”的血痹。黄芪桂枝五物汤在治疗 DPN 的过程中效果显著，可以极大地改善 DPN 患者的症状[12]。芍药甘草汤主治筋脉拘急、脘腹疼痛，有缓急止痛之功效，可以缓解肌肉强直、神经痉挛、血管挛缩所致的疼痛[13]。现代医学认为，芍药甘草汤具有镇痛、抗炎的作用[14]。

本研究通过分析中药复方成分、靶点及通路，发现黄芪桂枝五物汤、芍药甘草汤在治疗 DPN 中存在相同潜在靶点 208 个。黄芪桂枝五物汤及芍药甘草汤与 DPN 存在相同靶点分别是 104 个、108 个。其中 β -谷甾醇、槲皮素、山奈酚为两方中共有的活性成分，并且与核心蛋白 AKT1、TP53、JUN 有很强的结合能力，这进一步验证了这些活性成分在治疗 DPN 中起到了关键性作用。 β -谷甾醇主要来源于植物细胞膜，是一种分子结构与哺乳动物体内的胆固醇相似的有机活性成分[15]。 β -谷甾醇具有显著的神经保护的效果，与西格列汀相比， β -谷甾醇对 DPP4、乙酰胆碱酯酶的结合力更强，并且分子动力学更稳定。而且， β -谷甾醇可以显著改善葡萄糖耐受性、胰岛素敏感性、脂质谱和抗氧化能力[16]。相同的研究结果

表明 β -谷甾醇同时具有抗氧化、抗糖尿病和抗癌的作用[17]。槲皮素是一种天然的黄酮类化合物,属于黄酮醇亚类,主要来源于葡萄柚、洋葱、和浆果,可以用于治疗心血管疾病、神经退行性疾病、癌症、肥胖以及糖尿病。槲皮素可以改善糖代谢异常、调节糖代谢通路、调节糖代谢相关因子的表达[18]。山奈酚是一种天然黄酮醇,广泛存在于水果和蔬菜中。山奈酚可以改善肠道屏障,通过调节肠道微生物群及代谢产物,抑制促炎症因子的产生[19]。山奈酚也能够通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路发挥作用,从而抑制细胞氧化应激和细胞凋亡[20]。

根据 PPI 网络分析,黄芪桂枝五物汤、芍药甘草汤治疗 DPN 关键靶点为 AKT1、TP53、JUN、TNF、IL6 等。TP53 可以减缓大鼠细胞凋亡的速度并且缓解其肌肉紧张状态[21]。研究表明,上调 AKT1 的表达可以促进 M2 型极化,减轻炎症反应[22]。AKT1 能够促进 CD4+T 细胞转化为 Th17 细胞并表达 IL-17 的主要调控基因,进而调控 IL17 等促炎症因子的表达[23]。IL6 是重要的炎症标记物,可作用于多种细胞靶点,对细胞的生长、分化及某些特殊基因的表达具有调节、诱导作用,参与机体的免疫应答等。研究表明,若糖尿病患者体内 IL6 水平上升会加重患者体内的炎症反应,从而破坏血管的组织功能且诱导血管炎性神经病,并且炎症反应会持续损害外周神经系统,促使糖尿病周围神经病变的发生[24]。

GO 功能富集分析结果显示,黄芪桂枝五物汤、芍药甘草汤治疗 DPN 主要涉及 PNA 聚合酶 II 对转录的阳性调节、基因表达的阳性调节、细胞增殖的正调控。KEGG 通路富集分析结果显示,两方剂治疗 DPN 主要涉及癌症途径、糖尿病并发症中的 AGERAGE 信号通路、MAPK 信号通路等多条信号通路。MAPK 通路所介导的免疫反应,是中医理论中血脉瘀滞在微观层面的体现,这与黄芪桂枝五物汤的益气活血相的功符合,故而在中医层面的活血可能与抗炎通路相关[25]。分子对接结果显示,AKT1、TP53、JUN 分别与 β -谷甾醇、槲皮素、山奈酚进行对接之后,每组合成能结果均小于 $0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$,表明它们都能够自发结合并且都有较好的结合能力。其中结合能: $-8.18 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 为最低,说明 TP53 和 β -谷甾醇二者的结合最为稳定。

黄芪桂枝五物汤、芍药甘草汤不同方药中都蕴含相同的活性成分,不同的活性成分又与同一靶点相联系,这体现了中药复方的整体思想,验证了中医的“同病异治”观念。为黄芪桂枝五物汤及芍药甘草汤治疗 DPN 提供了分子层面的证据。基于网络药理学手段,明确了黄芪桂枝五物汤及芍药甘草汤在治疗 DPN 方面有相同的活性成分及核心靶点的。随后,借助分子对接模拟技术,进一步证实黄芪桂枝五物汤及芍药甘草汤与 DPN 的共同靶点之间,存在较好的活性。这一系列研究结果,为黄芪桂枝五物汤及芍药甘草汤后续治疗 DPN 的深入研究及临床应用,提供了有价值的参考和理论支撑。

参考文献

- [1] Jan, Y.K., Kelhofer, N., Tu, T., *et al.* (2024) Diagnosis, Pathophysiology and Management of Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Diagnostics (Basel)*, **14**, Article 2830.
- [2] Kaur, M., Misra, S., Swarnkar, P., Patel, P., Das Kurmi, B., Das Gupta, G., *et al.* (2023) Understanding the Role of Hyperglycemia and the Molecular Mechanism Associated with Diabetic Neuropathy and Possible Therapeutic Strategies. *Biochemical Pharmacology*, **215**, Article 115723. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115723>
- [3] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B.B., *et al.* (2022) IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [4] 田晓玲, 华川, 张艳, 等. 黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病变作用机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(7): 58-62.
- [5] 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- κ B 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(13): 52-58.
- [6] 韩欣园, 刘长清, 孙晨曦, 等. 黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变的机制研究进展[J/OL]. 中国中药杂志, 1-10. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20250710.501>, 2025-07-20.

- [7] 王悦竹, 杨顶权. 芍药甘草汤在皮肤疾病中的作用机制与临床应用进展[J]. 世界中医药, 2025, 20(3): 501-506.
- [8] 陈思敏, 吴秀艳. 基于临床医案探讨芍药甘草汤证的辨治规律[J]. 新中医, 2022, 54(11): 30-35.
- [9] 刘月莹, 刘纯利, 佟杰. 中医治疗糖尿病周围神经病变研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2024, 22(12): 173-176.
- [10] 贺燕勤. 从《难经》理论探讨糖尿病周围神经病变病机演变及治法[J]. 中医药导报, 2019, 25(3): 28-30.
- [11] 林子洋, 姚事成, 余臣祖. 基于“治未病”理论探讨糖尿病周围神经病变的中医药治疗[J/OL]. 实用中医内科杂志, 1-10. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1187.R.20250717.1713.002.html>, 2025-07-21.
- [12] 潘凯, 杨旗. 黄芪桂枝五物汤联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2024, 22(13): 143-146.
- [13] 阮宜骏, 曾振明. 经方治疗疼痛研究概况[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(12): 181-183.
- [14] 李睿明, 王明亮, 雷朝霞, 等. 附子汤合芍药甘草汤镇痛抗炎作用研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2002(10): 899-901.
- [15] 王通, 郑宇, 贾承明, 等. 基于 TCMSP 数据库分析葛根麻芪方治疗肩周炎并 2 型糖尿病的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(35): 7669-7678.
- [16] Sen, K., Sakarwal, A., Kumar, K., Ram, H., Singh, G., Kumar, V., *et al.* (2025) Multitarget Neuroprotective Effects of B-Sitosterol in Diabetes-Associated Neurodegeneration: A Coupled Experimental/Computational Study. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, **39**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1007/s10822-025-00609-0>
- [17] Gupta, T., Lal, K. and Singh, R. (2025) Unraveling the Therapeutic Potential of Astilbe Rivularis Buch.-Ham. Ex D. Don in Attenuation of Diabetic Neuropathy in Laboratory Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **338**, Article 119021. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.119021>
- [18] 石百超, 王宇, 常惠, 等. 槲皮素改善多囊卵巢综合征的作用机制研究进展[J]. 中草药, 2025, 56(13): 4852-4865.
- [19] 王珠, 何传辉, 杨慧宇. 山奈酚抗动脉粥样硬化的作用机制研究进展[J/OL]. 中国动脉硬化杂志, 1-12. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1262.R.20250520.1041.004.html>, 2025-07-24.
- [20] 李亚楠, 孙朝晖, 王海燕, 等. 山奈酚在 H₂O₂ 诱导的人晶状体上皮细胞氧化损伤及凋亡中的作用与机制研究[J]. 眼科新进展, 2025, 45(1): 22-26.
- [21] 房冬梅. 运动大鼠骨组织细胞凋亡相关基因差异表达的基因芯片分析[J]. 中国运动医学杂志, 2011, 30(10): 916-920.
- [22] Liu, Y., Liu, X., Hua, W., Wei, Q., Fang, X., Zhao, Z., *et al.* (2018) Berberine Inhibits Macrophage M1 Polarization via AKT1/SOCS1/NF- κ B Signaling Pathway to Protect against DSS-Induced Colitis. *International Immunopharmacology*, **57**, 121-131. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.01.049>
- [23] 任渊, 崔戈丹, 高永翔. 原发性干燥综合征患者颌下腺炎症反应机制研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2021, 50(6): 783-794.
- [24] 李梅梅, 巩东坤, 叶山东, 等. IL-6、Hcy 及 TG/HDL-C 联合检测对糖尿病患者周围神经病变的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(4): 653-656+660.
- [25] 贾璐, 丁樱, 代彦林, 等. 基于 MAPK 信号通路从络病学说探讨类风湿关节炎的防治[J]. 中医学报, 2025, 40(8): 1670-1674.