

益气养阴类方干预糖尿病周围神经病变相关信号通路研究进展

郝一民¹, 于文慧^{2*}

¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院周围血管病二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年1月3日; 录用日期: 2026年1月28日; 发布日期: 2026年2月5日

摘要

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病最常见的并发症之一, 可能导致患者对创伤的敏感性降低, 从而增加溃疡、感染的风险, 严重时甚至需要进行截肢。DPN的发生发展涉及多种病理生理机制, 现有治疗手段主要针对病因及疼痛管理, 长期疗效受限且伴随较多不良反应。因此, 研究DPN治疗的有效方法对提升患者的生存质量具有重要意义。中医认为DPN的核心病机为气阴两虚, 益气养阴应贯穿治疗始终。研究发现益气养阴类方可通过多通路、多靶点, 抑制炎症因子释放, 减轻氧化应激, 修复神经髓鞘, 改善雪旺细胞能量代谢与轴突运输, 从而提升神经传导速度。笔者通过系统梳理益气养阴类方调控DPN相关信号通路的研究成果, 旨在筛选治疗DPN的有效靶点, 明确临床用方的靶向性。

关键词

糖尿病周围神经病变, 益气养阴, 中药复方, 信号通路

Research Progress on Qi-Tonifying and Yin-Nourishing Formulas in the Intervention of Signaling Pathways Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy

Yimin Hao¹, Wenhui Yu^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²The Second Department of Peripheral Vascular Diseases, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: January 3, 2026; accepted: January 28, 2026; published: February 5, 2026

*通讯作者。

文章引用: 郝一民, 于文慧. 益气养阴类方干预糖尿病周围神经病变相关信号通路研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 1058-1065. DOI: 10.12677/acm.2026.162486

Abstract

Diabetic peripheral neuropathy (DPN) represents one of the most prevalent complications of diabetes mellitus, characterized by diminished sensitivity to traumatic stimuli, thereby predisposing patients to increased risks of ulceration, infection, and potentially lower limb amputation in severe cases. The pathogenesis and progression of DPN encompass multifaceted pathophysiological mechanisms. Current therapeutic interventions primarily target etiological factors and pain management; however, long-term efficacy remains constrained, accompanied by considerable adverse effects. Consequently, investigation of effective therapeutic strategies for DPN constitutes a significant approach to enhancing patient quality of life. Traditional Chinese Medicine (TCM) theorizes that the core pathogenesis of DPN resides in Qi-Yin deficiency (Qi-Yin Liang Xu), indicating that Qi-tonifying and Yin-nourishing principles should guide the entire therapeutic course. Accumulating evidence demonstrates that Qi-tonifying and Yin-nourishing formulas modulate disease progression through multi-pathway, multi-target mechanisms, encompassing suppression of pro-inflammatory cytokine release, attenuation of oxidative stress, promotion of remyelination, and amelioration of energy metabolism and axonal transport in Schwann cells, ultimately improving nerve conduction velocity. This review systematically synthesizes research advances regarding the modulation of DPN-associated signaling pathways by Qi-tonifying and Yin-nourishing formulas, with the objective of identifying effective therapeutic targets and elucidating the mechanistic basis for clinical prescription.

Keywords

Diabetic Peripheral Neuropathy, Qi-Tonifying and Yin-Nourishing, Traditional Chinese Medicine Compound, Signaling Pathway

Copyright © 2026 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)是以轴突变性坏死、神经纤维节段性脱髓鞘或髓鞘增生、雪旺细胞(SCs)损伤、神经束膜增厚等神经损伤为主要病理特点的疾病,约有50%的糖尿病患者患有此并发症[1]。DPN的病理生理机制复杂,高血糖是其主要诱因之一,脂代谢紊乱及胰岛素信号通路异常等共同作用,导致神经元、神经胶质细胞、血管内皮细胞等受到破坏[2]。该病起病隐匿且进展缓慢,但随着病情发展,晚期可引发糖尿病足溃疡、坏疽,甚至截肢等严重后果。DPN的现有治疗手段主要针对营养神经、抑制醛糖还原酶活性、抗氧化应激、改善细胞能量代谢、改善微循环及镇痛[3],缺乏针对发病机制的综合干预手段,而中医药在治疗DPN方面临床疗效良好,具有独特的优势。

中医并无关于糖尿病周围神经病变病名的记载,但根据其临床特点可归入“消渴”继发“血痹”“痹症”[4]。《王旭高医案》记载“消渴日久,但见手足麻木,肢冷如冰”,《丹溪心法》提及“消渴,肾虚受之,……,骨节烦疼”,这些描述表明消渴病日久易现肢体麻木、疼痛及感觉异常等症状,与DPN的临床特征相符。中医学认为消渴病阴虚为本,燥热为标,消渴日久,耗气伤津,形成“气阴两虚”本虚,气虚帅血无力、阴虚脉道失濡,引发“瘀血”“痰浊”等标实病理产物的积聚,从而发展成“消渴病痹症”。在疾病发展过程中,气阴两虚贯穿其始终,治疗应益气养阴以扶其本,化瘀、祛痰以治其标。现

有研究尚缺乏对益气养阴类复方干预 DPN 信号的系统梳理与横向比较, 鉴此, 本文综述近年国内外成果, 剖析益气养阴类方通过晚期糖基化终末产物/晚期糖基化终末产物受体(AGEs/RAGE)、核转录因子- κ B(NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)、分泌型糖蛋白/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)等关键信号通路改善 DPN 的作用机制, 以期中医药精准防治 DPN 提供理论依据与循证支持。

2. 益气养阴法常用复方及疗效依据

益气养阴类方多从经典名方生脉散、玉液汤、黄芪桂枝五物汤等化裁而来, 临床上常用的益气养阴类方剂还有院内制剂如糖络宁、益气活血通络方等。益气养阴类方中常用补气药如人参、党参、黄芪、太子参等扶正御邪、行滞通痹; 配伍地黄、麦冬、山药、玉竹等养阴生津; 配伍丹皮、地龙、川芎等活血化痰。诸药合用, 共奏益气养阴, 兼顾活血化痰通络, 契合 DPN 病机特点。益气养阴、活血通络汤组成为黄芪、党参、熟地黄、当归、川芎、白芍、赤芍、菟丝子、牛膝、麦冬、沙参、郁金、升麻、黄精, 芪蛭降糖胶囊由黄芪、地黄、黄精、水蛭组成, 治法都为益气养阴、活血化痰。王煜等[5]发现, 与对照组相比, 益气养阴、活血通络汤组患者各神经的感觉神经传导速度(SNCV)和运动神经传导速度(MNCV)明显加快。张弘等[6]发现芪蛭降糖胶囊改善 DPN 病人的临床症状, 改善神经传导速度。多项临床研究证实, 益气养阴类方可改善患者四肢麻木、感觉异常等症状, 提高治疗有效率, 治疗具有多靶点、多层次、多环节的优势, 并且不良反应小, 为后续信号通路层面的机制研究奠定了循证基础。

3. 益气养阴类方调控糖尿病周围神经病变相关信号通路

3.1. AGEs/RAGE 信号通路

AGEs/RAGE 信号通路的激活与 DPN 的关系极为密切。AGEs 是由葡萄糖或其他糖类衍生物与蛋白质或脂质反应形成的非酶产物, 其积累会导致高血糖和高脂血症等代谢紊乱, 并引发炎症和氧化应激[7]。RAGE 是 AGEs 的受体之一, 被认为是神经退行性疾病的关键靶点[8]。长期高血糖会增加 AGEs 的产生, AGEs 与 RAGE 相互作用, 诱导细胞内信号通路激活, 释放多种炎性细胞因子。AGEs/RAGE 通路的激活能够抑制其下游的氧化应激、炎症反应等, 而反应产物又能促进 AGEs/RAGE 通路的激活, 形成恶性循环, 加速 DPN 的发生发展。因此, 抑制 AGEs/RAGE 通路可改善 DPN 的发生发展, 修复坐骨神经损伤[9][10]。

糖痹康干膏为刘铜华教授的经验方, 在 DPN 的临床治疗方面具有良好疗效, 由黄芪、桂枝、赤芍、女贞子、黄芩、黄连、鸡血藤、水蛭、延胡索配伍而成, 具有益气养阴、温阳通脉、活血化痰的作用。吴利佳等[11]发现, 糖痹康干膏能调控大鼠血糖, 提高机械痛阈值。降低血清中 IL-6、TNF- α 含量及坐骨神经中 AGE、RAGE、蛋白激酶 C(PKC)、toll 样受体通路(TLR) mRNA 含量, 升高坐骨神经中 I 型胶原蛋白(COL)、乙二醛酶-1(GLO-1) mRNA 表达, 通过抑制 GLO-1/AGEs/RAGE 通路减轻炎症反应及氧化应激, 改善坐骨神经损伤。芪葛通络方由黄芪、葛根、五味子、当归、桂枝、生地、地龙七味药组成, 有活血通络逐瘀, 益气滋阴补脏之效, 可有效缓解 DPN 患者的神经疼痛、下肢麻木等症状。刘业惠[12]发现, 芪葛通络方可有效降低 DPN 大鼠血糖及糖化血清蛋白(GPS), 增加大鼠 MNCV、SNCV, 降低坐骨神经 AGEs 含量及 RAGE mRNA 表达, 修复受损神经。益气养阴类方可抑制 AGEs/RAGE 信号通路, 抑制氧化应激、炎症反应, 保护神经纤维, 维持髓鞘和轴突结构的完整性, 改善坐骨神经损伤, 在 DPN 治疗中发挥积极作用。

3.2. NF- κ B 信号通路

NF- κ B 通路在体内通常以二聚体的形式存在, 由 NFKB1(P50)、RelA(P65)组成[13]。NF- κ B 信号通

路包含非经典和经典两种途径。非经典 NF- κ B 通路的激活通过特定的 TNF 受体家族成员实现, 该途径在免疫细胞和淋巴器官发育、免疫稳态中发挥作用[14]。经典途径是 NF- κ B 激活的主要形式, 发生在大多数受体下游, 依赖 I κ B 激酶复合物(IKK)和 NEMO 复合物的激活。在持续高糖条件下, 经典 NF- κ B 通路激活诱导促炎细胞因子的产生, 也可抑制氧化基因表达, 加速运动和感觉神经元的凋亡。研究表明[15], NF- κ B 信号通路参与 DPN 的发生发展, 抑制 NF- κ B 信号通路可以抑制炎症反应, 缓解氧化应激, 减少神经元凋亡。

石斛合剂是福建省第二人民医院院内制剂, 组方为石斛、黄芪、丹参、葛根、五味子、生地黄、知母、地龙、蜈蚣、附子、桂枝、鸡血藤, 以益气滋阴、活血泻浊达到缓解疼痛、改善病情的目的。陈志平等[16]发现, 石斛合剂抑制脊髓细胞的病理性自噬及 NF- κ B 信号通路激活, 改善 DPN 症状。具体表现为显著提高 DPN 大鼠疼痛阈值、改善糖脂代谢、降低炎症细胞因子(IL-1 β , IL-6, TNF- α)、自噬因子(LC3, Beclin-1)、HS-CRP 水平及 p-NF- κ B/NF- κ B 比值, 上调 p62 含量。芪归糖痛宁颗粒由安徽中医药大学第一附属医院方朝晖教授的临床经验总结而来, 由黄芪、当归、葛根、生地黄、鸡血藤、延胡索、威灵仙等组成。动物实验[17]证实芪归糖痛宁颗粒可以改善 DPN 大鼠机体代谢, 保护神经细胞形态, 抑制体内 NF- κ B p65、MyD88 相关蛋白的表达, 降低 ROS 水平, 减轻体内氧化反应, 改善神经症状。

3.3. MAPK 信号通路

MAPK 通路的激活与糖尿病及其并发症、炎症性疾病等密切相关[18]。MAPK 家族通过逐级磷酸化将胞外信号传导至细胞核, 调控细胞增殖、分化、凋亡等关键活动[19]。MAPK 家族主要由细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)组成[20]。其中, ERK 通路主要被胰岛素、促细胞分裂剂和生长因子激活, 可调节细胞发育、生长和分裂。ERK 通路还可以调节投射到外周的神经元的结构变化和神经可塑性[21]。相比之下, JNK 和 p38 MAPK 的激活通常导致细胞周期停滞和细胞凋亡, 这对于清除受损细胞和维持组织稳态至关重要[22]。

益气活血通络方为安徽省中医院的院内制剂, 组成为黄芪、葛根、当归、威灵仙、生地黄、鸡血藤、延胡索, 对 DPN 具有良好的疗效。此方能通过调控 ERK 及 JNK 通路降低 IL-1 β 、IL-6、IL-10 等炎症因子及星形胶质细胞标志物 GFAP 的水平, 抑制星形胶质细胞活化, 减轻神经炎症[23] [24]。吕翠岩发现, 糖痹康能改善 DPN 大鼠血糖、血脂水平, 提高坐骨神经传导速度, 保护大鼠坐骨神经形态并修复坐骨神经髓鞘、轴索等, 下调高糖环境下大鼠坐骨神经雪旺细胞 p38 MAPK 及 p-p38 MAPK 蛋白表达, 及下调大鼠坐骨神经雪旺细胞上清中 TNF- α 、血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)的含量。中药复方通过抑制 MAPK 通路, 发挥抗炎作用, 修复神经脱髓鞘, 改善神经功能, 阻止 DPN 的进一步发展。

3.4. Nrf2 信号通路

Nrf2 信号通路是经典的抗氧化应激通路, 由 Nrf2、Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Keap1)和抗氧化反应元件(ARE)三个核心分子构成[25]。Nrf2 介导细胞保护基因的转录, 而 Keap1 是细胞质中的一种细胞骨架蛋白, 同时也是 Nrf2 信号通路的负调控因子。在静息状态下, Keap1 与 Nrf2 结合, 使 Nrf2 以非活性形式在胞浆中保持低水平[26]。细胞受到刺激后, Keap1 的构象改变, Nrf2 从 Keap1 复合物中释放, 随后转移到细胞核内。活化的 Nrf2 与 ARE 结合, 调节如血红素加氧酶-1 (HO-1)、脱氢酶还原酶 1 (NQO1)在内的抗氧化酶以及 II 期防御酶的表达, 诱导一系列细胞保护基因的转录, 从而抵抗氧化应激[27]。Nrf2 通路能够促进周围神经损伤后的髓鞘再生, 提高雪旺细胞的存活率, 增加坐骨神经的神经血管密度, 起到改善 DPN 的作用[28]。

蠲痹通络口服液可有效改善 DPN 患者临床症状, 为苏州中医院院内制剂, 由黄芪、生地、葛根、丹

参、川芎、甘草等药味组成,发挥益气养阴活血通络之功。黄菲等[29]发现,蠲痹通络口服液可缩短糖尿病小鼠的热痛反应潜伏期,改善血糖及血脂指标。降低促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平,并上调抗炎细胞因子 IL-10 表达。降低 cleaved Caspase-3/Caspase-3 蛋白比值,提升神经丝蛋白 NF-L 和 NF-H 表达,并增强抗氧化应激蛋白 Nrf2 及 HO-1 的表达。上述结果提示,蠲痹通络口服液通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路改善氧化应激与炎症反应,抑制坐骨神经结构破坏与细胞凋亡,发挥对糖尿病坐骨神经细胞的保护作用。

3.5. PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路广泛存在于多种细胞中,与 DPN 的病理机制密切相关。该通路的调控过程起始于 PI3K 的激活,PI3K 是磷脂酰肌醇的脂质激酶家族的重要成员,是信号通路上游的关键调控因子[30]。PI3K 通过磷酸化磷脂酰肌醇二磷酸(PIP2)生成磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸(PIP3)。PIP3 随后募集下游信号蛋白 Akt, Akt 作为 PI3K 下游的主要效应激酶,通过磷酸化激活包括 Bcl-2 相关启动子(Bad)和哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)在内的多种下游因子,参与调节细胞生长、凋亡、基因转录和能量代谢等关键过程[31]。持续的高糖环境下 PI3K/Akt 通路的异常调控与 DPN 的发生发展密切相关,主要通过影响糖脂代谢、氧化应激、炎症反应、自噬和凋亡等发病机制[32] [33],延缓 DPN 的进程。

复方芪鹰颗粒主要由黄芪、鹰嘴豆、黄精、丹参和蝉蜕组成,功效为益气养阴、疏风通络,可通过调节 Hsp70 表达改善 DPN。阿布都沙拉木等[34]实验发现,复方芪鹰颗粒可降低 DPN 大鼠机械性刺激缩足阈值(PWMT)、热缩足反射潜伏期(TWL),通过抑制大鼠背脊脊髓中 PI3K/Akt 通路蛋白的磷酸化,保护尼氏体,减少神经元凋亡而起到治疗 DPN 的作用。

3.6. Wnt/ β -Catenin 信号通路

Wnt 是广泛存在的分泌型蛋白质家族,调控细胞增殖、生长、分化及凋亡等功能[35]。 β -catenin 作为经典 Wnt 信号通路的核心效应蛋白,当信号通路处于非激活状态时,游离的 β -catenin 会通过胞内降解复合体持续降解,使胞内数量处于较低水平。而信号通路处于激活状态时,或当降解复合体因基因突变或其他因素导致其结构功能失常时, β -catenin 介导信号从细胞质转位到细胞核,在核内参与转录复合体的组成,激活下游靶基因转录[36]。Wnt/ β -catenin 通路的异常调控导致髓鞘结构的退行性变及功能障碍,加剧神经传导异常。此外,Wnt 信号通路抑制剂能够缓解 DPN 动物模型的疼痛症状[37] [38]。因此,靶向调控 Wnt/ β -catenin 信号通路可能为改善糖尿病神经病变提供潜在治疗途径。

通络糖泰方是成都中医药大学谢春光教授的经验方,由补阳还五汤加入滋阴、通络之品化裁而来,由黄芪、当归、玄参、赤芍、川牛膝、白芥子、地骨皮、蚕砂、水蛭组成。何志刚等[39]通过体外研究证实,通络糖泰方呈剂量依赖性减轻高糖条件下对 SCs 和 DRG 细胞的损伤,调控髓鞘蛋白 MAG、MBP、髓鞘蛋白零(P0)、外周髓鞘蛋白 22 (PMP22)表达,并通过降低糖原合成激酶-3 β (GSK-3 β)、Wnt 信号通路抑制因子-1 (Wif-1),提升 Wnt 家族成员 3 α (Wnt3 α)表达,稳定 β -catenin,恢复通路活性,修复髓鞘损伤。

4. 总结与展望

糖尿病周围神经病变为糖尿病发病率最高的并发症之一,具有高发病率及高致残率的特点,探索可行有效的防治策略为医学研究焦点。而中医药具有多靶点、多层次的特点,能够切实缓解 DPN 的症状,国内围绕益气养阴法干预 DPN 已形成较系统的方案。临床层面,多项随机对照试验证实,该法对“气阴两虚”型消渴病痹症在缓解疼痛、提高神经传导速度方面疗效确切且不良反应低;机制研究则由整体逐步深入至细胞分子水平,证实其可通过抑制氧化应激、下调炎症因子、调节糖脂代谢、阻断 AGEs 生成

等多条通路协同发挥神经保护作用。在信号通路方面, 益气养阴类复方制剂治疗 DPN 涉及 AGEs/RAGE、NF- κ B、MAPK、Nrf2、PI3K/Akt、Wnt/ β -catenin 等信号通路, 以上信号通路为益气养阴类方干预 DPN 周围神经损伤, 改善神经病理损伤的潜在靶点。本文提到的益气养阴类复方制剂糖痹康、芪葛通络方、石斛合剂、芪归糖痛宁颗粒、益气活血通络方、蠲痹通络口服液、复方芪鹰颗粒、通络糖泰方通过调控信号通路, 改善糖脂代谢, 提高机械痛阈值、热痛阈值及神经传导速度, 减轻 DPN 神经细胞氧化应激、炎症反应和细胞凋亡, 修复脊髓脱髓鞘改变, 纠正轴突病理损伤, 改善 DPN 症状。

然而, 益气养阴类方剂在调控信号通路防治 DPN 领域虽已取得阶段性成果, 但仍面临诸多挑战。一方面, 该领域的研究大多集中于动物实验与细胞层面, 缺乏高质量、大规模的多中心临床随机对照试验数据支撑。未来应积极筹备并开展临床试验, 以严谨的科学态度验证益气养阴类方剂调控信号通路治疗 DPN 的实际疗效与长期安全性。另一方面, 中药复方成分复杂, 各成分在信号通路中的具体作用及相互协作机制尚未完全阐明。例如, 益气药与养阴药在调控信号通路时可能各自发挥独特作用, 但现有研究未深入剖析其差异与协同效应。未来可借助网络药理学等前沿技术, 结合实验验证, 深入探究益气、养阴类药物在信号通路中的独立贡献, 同时精准定位中药治疗 DPN 的核心作用靶点, 为优化方剂组成、提升治疗效能提供科学依据。

综上所述, 益气养阴类方基于信号通路调控糖尿病周围神经病变方面已经取得了一定的进展, 但仍需要大量的科学研究来验证这些发现, 并将其转化为临床上可行的防治方案, 推动益气活血类方在 DPN 防治中的广泛应用和发展。

参考文献

- [1] Eid, S.A., Rumora, A.E., Beirowski, B., Bennett, D.L., Hur, J., Savelieff, M.G., *et al.* (2023) New Perspectives in Diabetic Neuropathy. *Neuron*, **111**, 2623-2641. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.05.003>
- [2] Méndez-Morales, S.T., Pérez-De Marcos, J.C., Rodríguez-Cortés, O., Flores-Mejía, R., Martínez-Venegas, M., Sánchez-Vera, Y., *et al.* (2022) Diabetic Neuropathy: Molecular Approach a Treatment Opportunity. *Vascular Pharmacology*, **143**, Article ID: 106954. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2022.106954>
- [3] Köhler, G., Eichner, M., Abrahamian, H., Kofler, M., Sturm, W. and Menzel, A. (2023) Diabetic Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome (Update 2023). *Wiener Klinische Wochenschrift*, **135**, 164-181. <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7>
- [4] 马浩洋, 冯志海, 任秋月, 等. 基于 NF- κ B 信号通路探讨中药单体改善糖尿病周围神经病变机制[J]. 陕西中医, 2024, 45(11): 1565-1569+1575.
- [5] 王煜, 姜媛, 张占华, 等. 益气养阴、活血通络法治疗 2 型糖尿病远端对称性多发性神经病变疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2025, 34(15): 2098-2101.
- [6] 张弘, 程若东, 倪青. 芪蛭降糖胶囊治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J/OL]. 中西医结合心脑血管病杂志: 1-5. <https://link.cnki.net/urlid/14.1312.R.20241226.0924.002>, 2025-10-26.
- [7] Ratan, Y., Rajput, A., Pareek, A., Pareek, A., Kaur, R., Sonia, S., *et al.* (2024) Recent Advances in Biomolecular Patho-Mechanistic Pathways behind the Development and Progression of Diabetic Neuropathy. *Biomedicines*, **12**, Article No. 1390. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12071390>
- [8] Ahmad, S., Khan, H., Siddiqui, Z., Khan, M.Y., Rehman, S., Shahab, U., *et al.* (2018) AGEs, RAGEs and s-RAGE; Friend or Foe for Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, **49**, 44-55. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.07.001>
- [9] Bierhaus, A., Haslbeck, K., Humpert, P.M., Liliensiek, B., Dehmer, T., Morcos, M., *et al.* (2004) Loss of Pain Perception in Diabetes Is Dependent on a Receptor of the Immunoglobulin Superfamily. *Journal of Clinical Investigation*, **114**, 1741-1751. <https://doi.org/10.1172/jci18058>
- [10] Juraneck, J.K., Kothary, P., Mehra, A., Hays, A., Brannagan, T.H. and Schmidt, A.M. (2013) Increased Expression of the Receptor for Advanced Glycation End-Products in Human Peripheral Neuropathies. *Brain and Behavior*, **3**, 701-709. <https://doi.org/10.1002/brb3.176>
- [11] 吴利佳, 张程斐, 贾晓蕾, 等. 基于 GLO-1/AGE/RAGE 通路探讨糖痹康干膏防治 2 型糖尿病周围神经病变的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(11): 60-69.

- [12] 刘业惠. 芪葛通络方调节糖尿病周围神经病变大鼠 AGEs/RAGE 信号通路的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2018.
- [13] Huang, S., Wang, K., Huang, D., Su, X., Yang, R., Shao, C., *et al.* (2023) Bisphenol AF Induces Prostatic Dorsal Lobe Hyperplasia in Rats through Activation of the NF- κ B Signaling Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 16221. <https://doi.org/10.3390/ijms242216221>
- [14] Yu, H., Lin, L., Zhang, Z., Zhang, H. and Hu, H. (2020) Targeting NF- κ B Pathway for the Therapy of Diseases: Mechanism and Clinical Study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 209. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00312-6>
- [15] Bachewal, P., Gundu, C., Yerra, V.G., Kalvala, A.K., Areti, A. and Kumar, A. (2017) Morin Exerts Neuroprotection via Attenuation of ROS Induced Oxidative Damage and Neuroinflammation in Experimental Diabetic Neuropathy. *BioFactors*, **44**, 109-122. <https://doi.org/10.1002/biof.1397>
- [16] 陈志平, 施红, 陈靖. 基于 NF- κ B 信号通路探讨石斛合剂调控自噬改善糖尿病神经病理疼痛模型大鼠疼痛的作用机制[J]. 中医药信息, 2025, 42(11): 1-8.
- [17] 张栋飞. 芪归糖痛宁颗粒对 2 型糖尿病周围神经病变患者临床疗效观察及对模型大鼠 NF- κ B p65、My D88 蛋白表达影响[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2022.
- [18] Hepworth, E.M.W. and Hinton, S.D. (2021) Pseudophosphatases as Regulators of MAPK Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 12595. <https://doi.org/10.3390/ijms222212595>
- [19] Shen, T., Wang, W., Zhou, W., Coleman, I., Cai, Q., Dong, B., *et al.* (2021) MAPK4 Promotes Prostate Cancer by Concerted Activation of Androgen Receptor and AKT. *Journal of Clinical Investigation*, **131**, e135465. <https://doi.org/10.1172/jci135465>
- [20] Das, S., Joardar, S., Manna, P., Dua, T.K., Bhattacharjee, N., Khanra, R., *et al.* (2018) Carnosic Acid, a Natural Diterpene, Attenuates Arsenic-Induced Hepatotoxicity via Reducing Oxidative Stress, MAPK Activation, and Apoptotic Cell Death Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2018**, Article ID: 1421438. <https://doi.org/10.1155/2018/1421438>
- [21] Yan, Y., Dai, T., Guo, M., Zhao, X., Chen, C., Zhou, Y., *et al.* (2024) A Review of Non-Classical MAPK Family Member, MAPK4: A Pivotal Player in Cancer Development and Therapeutic Intervention. *International Journal of Biological Macromolecules*, **271**, Article ID: 132686. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.132686>
- [22] Guo, Y.J., Pan, W.W., Liu, S.B., Shen, Z., Xu, Y. and Hu, L. (2020) ERK/MAPK Signalling Pathway and Tumorigenesis (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, **19**, 1997-2007. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8454>
- [23] 马俊龙, 唐何勇, 王帆竞, 等. 益气活血通络方对糖尿病神经病理疼痛大鼠脊髓星形胶质细胞活性及 JNK 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1397-1401.
- [24] 袁慧伦, 程凯, 陈前, 等. 基于 ERK 信号通路抑制星形胶质细胞活化探讨益气活血通络方对糖尿病大鼠神经病理疼痛的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(23): 36-46.
- [25] Wakabayashi, N., Slocum, S.L., Skoko, J.J., Shin, S. and Kensler, T.W. (2010) When NRF2 Talks, Who's Listening? *Antioxidants & Redox Signaling*, **13**, 1649-1663. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3216>
- [26] Yu, C. and Xiao, J.H. (2021) The Keap1-nrf2 System: A Mediator between Oxidative Stress and Aging. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 6635460. <https://doi.org/10.1155/2021/6635460>
- [27] Zhou, L., Zhou, M., Tan, H. and Xiao, M. (2020) Cypermethrin-Induced Cortical Neurons Apoptosis via the Nrf2/ARE Signaling Pathway. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, **165**, Article ID: 104547. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2020.02.013>
- [28] Tang, W., Chen, X., Liu, H., Lv, Q., Zou, J., Shi, Y., *et al.* (2018) Expression of Nrf2 Promotes Schwann Cell-Mediated Sciatic Nerve Recovery in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **46**, 1879-1894. <https://doi.org/10.1159/000489373>
- [29] 黄菲, 仝佳祥, 刘伟, 等. 蠲痹通络口服液改善 2 型糖尿病模型小鼠坐骨神经细胞凋亡的效用评价研究[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(9): 932-940.
- [30] Long, H.Z., Cheng, Y., Zhou, Z., Luo, H., Wen, D. and Gao, L. (2021) PI3K/AKT Signal Pathway: A Target of Natural Products in the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 648636. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.648636>
- [31] Makinoshima, H., Takita, M., Saruwatari, K., Umemura, S., Obata, Y., Ishii, G., *et al.* (2015) Signaling through the Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Axis Is Responsible for Aerobic Glycolysis Mediated by Glucose Transporter in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Lung Adenocarcinoma. *Journal of Biological Chemistry*, **290**, 17495-17504. <https://doi.org/10.1074/jbc.m115.660498>
- [32] Saxton, R.A. and Sabatini, D.M. (2017) mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*, **168**, 960-976. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.004>

-
- [33] Liu, Y., Zhang, S., Xue, J., Wei, Z., Ao, P., Shen, B., *et al.* (2019) CGRP Reduces Apoptosis of DRG Cells Induced by High-Glucose Oxidative Stress Injury through PI3K/AKT Induction of Heme Oxygenase-1 and Nrf-2 Expression. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 2053149. <https://doi.org/10.1155/2019/2053149>
- [34] 阿布都沙拉木·阿布都热衣木, 刘涛, 任海迪, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨复方芪鹰颗粒对糖尿病神经病理性疼痛大鼠的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(23): 2518-2522.
- [35] Mohammed, M.K., Shao, C., Wang, J., Wei, Q., Wang, X., Collier, Z., *et al.* (2016) Wnt/ β -Catenin Signaling Plays an Ever-Expanding Role in Stem Cell Self-Renewal, Tumorigenesis and Cancer Chemoresistance. *Genes & Diseases*, **3**, 11-40. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2015.12.004>
- [36] Shah, K. and Kazi, J.U. (2022) Phosphorylation-Dependent Regulation of WNT/Beta-Catenin Signaling. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 858782. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.858782>
- [37] Resham, K. and Sharma, S.S. (2019) Pharmacologic Inhibition of Porcupine, Disheveled, and β -Catenin in Wnt Signaling Pathway Ameliorates Diabetic Peripheral Neuropathy in Rats. *The Journal of Pain*, **20**, 1338-1352. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.04.010>
- [38] Zhao, Y. and Yang, Z. (2018) Effect of Wnt Signaling Pathway on Pathogenesis and Intervention of Neuropathic Pain. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **16**, 3082-3088. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6512>
- [39] 何志刚, 陈明珠, 白佳潞, 等. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路探讨改良通络糖泰方改善糖尿病周围神经病变髓鞘损伤的作用机制[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-18. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20251215>, 2025-10-29.