

中药防治内质网应激治疗糖尿病周围神经病变的研究进展

耿越¹, 马建^{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内分泌科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年4月14日; 录用日期: 2026年5月12日; 发布日期: 2026年5月26日

摘要

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病常见并发症, 发病机制复杂, 尚缺乏有效逆转药物。内质网应激(ERS)及未折叠蛋白反应(UPR)在高糖诱导的雪旺细胞损伤及神经细胞凋亡中发挥关键作用。中药从“气虚血瘀”“络脉痹阻”等病机入手, 在调控ERS、保护周围神经方面具有多靶点优势。本文系统综述ERS-UPR信号通路在DPN发病中的作用机制, 以及中药复方及活性单体通过调控上述通路治疗DPN的研究进展, 以期对DPN的临床治疗提供理论参考。

关键词

糖尿病周围神经病变, 内质网应激, 未折叠蛋白反应, 中药, 雪旺细胞

Research Progress of Traditional Chinese Medicine in Preventing and Treating Diabetic Peripheral Neuropathy by Regulating Endoplasmic Reticulum Stress

Yue Geng¹, Jian Ma^{2*}

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

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

Received: April 14, 2026; accepted: May 12, 2026; published: May 26, 2026

*通讯作者。

Abstract

Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is a common complication of diabetes mellitus with complex pathogenesis and a lack of effective reversal drugs. Endoplasmic reticulum stress (ERS) and the unfolded protein response (UPR) play critical roles in high glucose-induced Schwann cell injury and neuronal apoptosis. Traditional Chinese medicine (TCM), targeting the pathogenesis of “qi deficiency and blood stasis”, exhibits multi-target advantages in regulating ERS and protecting peripheral nerves. This article systematically reviews the mechanisms of the ERS-UPR signaling pathways in the pathogenesis of DPN, as well as the research progress of Chinese herbal formulas and active monomers in treating DPN by modulating these pathways, aiming to provide a theoretical reference for the clinical treatment of DPN.

Keywords

Diabetic Peripheral Neuropathy, Endoplasmic Reticulum Stress, Unfolded Protein Response, Traditional Chinese Medicine, Schwann Cells

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(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一, 临床主要表现为肢体远端对称性麻木、疼痛及感觉异常, 严重者可致糖尿病足甚至截肢[1]。我国 2 型糖尿病患者中 DPN 的患病率高达 67.6% [1], 此外, 超过一半的 DPN 患者存在神经病理性疼痛[2], 给患者生活质量和医疗系统带来沉重负担。

DPN 发病机制复杂, 涉及氧化应激、炎症反应、线粒体功能障碍、细胞凋亡等多个环节的交互作用[3]。高糖环境下多元醇、晚期糖基化终末产物、蛋白激酶 C 等多条通路被激活, 导致神经细胞损伤[4]。目前临床虽有甲钴胺、 α -硫辛酸等药物, 但多仅能缓解症状, 尚缺乏逆转神经损伤的特效药物[4]。

中医药治疗 DPN 从“气虚血瘀”“络脉痹阻”等病机入手, 采用益气活血、化瘀通络等治法, 在改善临床症状、延缓疾病进展方面显示出多靶点优势。系统评价证实, 补阳还五汤、通脉降糖胶囊等中药复方可显著改善 DPN 患者神经传导速度及临床疗效[5] [6]。

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是近年 DPN 机制研究的热点。研究表明, 高糖环境可诱导雪旺细胞发生 ERS, 进而通过相关信号通路触发细胞凋亡, 在 DPN 的进展中发挥关键作用[7]。已有研究证实麦芽酚、芪枝渴痹通方等可通过抑制 PERK/ATF4/CHOP 通路减轻 ERS, 改善 DPN 动物模型的神经功能[8] [9]。然而, 目前尚缺乏针对中药调控 ERS 治疗 DPN 的系统性综述。本文系统梳理 ERS-UPR 通路在 DPN 中的作用机制及中药干预研究进展, 以为临床治疗提供理论参考。

2. 内质网应激与未折叠蛋白反应概述

2.1. 内质网应激的概念与 UPR 信号通路

内质网是蛋白质合成、折叠与钙储存的关键细胞器。当未折叠或错误折叠蛋白大量积聚时, 即发生内质网应激(ERS), 细胞随之启动未折叠蛋白反应(UPR)以恢复稳态。UPR 由三条主要通路组成: 蛋白激酶 R

样内质网激酶(PERK)、肌醇需求酶 1 (IRE1)和转录激活因子 6 (ATF6)。PERK 通路通过磷酸化 eIF2 α 抑制蛋白翻译并上调 ATF4; IRE1 通路通过 XBP1 剪接生成活性 XBP1s 调控分子伴侣表达; ATF6 转位至高尔基体切割活化后入核调控靶基因转录。三条通路的下游信号可不同程度地调控促凋亡因子 CHOP 的表达[3]。

2.2. 内质网应激与细胞凋亡

轻度 ERS 促进细胞存活; 持续或过度 ERS 则通过 CHOP、JNK 等途径诱导凋亡[10]。CHOP 是 ERS 介导凋亡的关键枢纽, 在糖尿病及其并发症中发挥重要调控作用[10]。在糖尿病周围神经病变(DPN)中, 这一机制主要表现为高糖环境对雪旺细胞的损伤。

DPN 是糖尿病最常见的慢性并发症之一。雪旺细胞功能异常或凋亡是 DPN 脱髓鞘和轴突变性的核心事件[11]。高糖环境下, 雪旺细胞中 ERS 过度激活, 通过 PERK/ATF4/CHOP 等通路诱导凋亡, 加速 DPN 进展[7]。因此, 靶向 ERS 抑制雪旺细胞凋亡已成为中药治疗 DPN 的重要策略[12]。

3. 内质网应激在 DPN 发病机制中的作用

3.1. 高糖环境诱导雪旺细胞内质网应激

高糖条件下, 氧化应激、AGEs 积累等途径与内质网应激(ERS)相互关联, 共同参与雪旺细胞损伤[12]。研究表明, 30 mmol/L 高糖处理 RSC96 雪旺细胞后, ERS 相关蛋白 GRP78、ATF6、ATF4、XBP1 和 CHOP 表达升高, 细胞凋亡增加[13]。值得注意的是, ERS 调控并非单一激活: HDAC1 在促进线粒体凋亡的同时可下调 GRP78、CHOP、ATF4, 提示 ERS 与线粒体凋亡存在复杂交互[14]。神经生长因子通过 PI3K/AKT/GSK-3 β 和 ERK1/2 通路降低 ERS 标志物, 保护雪旺细胞[13]。

3.2. 内质网应激-UPR 通路在 DPN 中的激活

未折叠蛋白反应(UPR)由 PERK、IRE1 和 ATF6 三条主要通路组成, 共同感知并传递内质网应激信号。糖尿病状态下, 高血糖和氧化应激导致 ERS 持续激活, 通过上述通路引发雪旺细胞凋亡、线粒体功能障碍和神经炎症, 促进 DPN 进展[3]。

三条通路的具体机制如下:

(1) PERK/ATF4/CHOP 通路: PERK 磷酸化后经 eIF2 α -ATF4-CHOP 轴调控细胞凋亡, 是 ERS 介导神经损伤的关键途径[3]。Gundu 等[15]证实, 高糖可激活该轴并诱导线粒体功能障碍, 而使用 PERK 特异性抑制剂 GSK2606414 阻断该轴则可减轻高糖诱导的神经毒性。

(2) IRE1 通路: IRE1 激活后, 适度应激时通过 XBP1 剪接促进细胞存活; 应激过载时则通过 IRE1 α -TRAF2-ASK1-JNK、CHOP 及 Caspase-12 等多条途径诱导凋亡[16]。Yao 等[16]发现, IRE1 α 在 DPN 模型中被激活, 敲低 IRE1 α 可减轻内质网应激诱导的雪旺细胞凋亡, 并改善神经功能。

(3) ATF6 通路: ATF6 转位至高尔基体被切割活化后入核, 调控 CHOP 表达[3]。同时, An 等[17]在高糖诱导的 RSC96 雪旺细胞中证实, ATF6 与 XBP-1s 共同参与 GRP78 的表达调控, 构成 XBP-1s/ATF6/GRP78 轴; 改善该轴可增加 BDNF 表达并促进神经元分化。这些发现提示, ATF6 在 DPN 雪旺细胞损伤中可能发挥着复杂且重要的调控作用。

ERS 与自噬、氧化应激的交互作用: 在 DPN 中, ERS 与氧化应激相互促进, 同时可诱导自噬清除错误折叠蛋白, 但过度 ERS 会导致自噬功能障碍, 三者共同构成复杂的发病网络[18] [19]。

ERS 与氧化应激在 DPN 中协同作用[18], 并与线粒体功能障碍、自噬共同构成多重机制网络[3] [11]。上述通路为中医药干预 ERS 治疗 DPN 提供了明确的分子靶点, 后续章节将系统总结中药复方及活性单体调控 ERS 通路的相关研究进展。

4. 中药调控内质网应激治疗 DPN 的研究进展

4.1. 中药复方

近年来, 多个中药复方被证实能通过调控 ERS-UPR 通路改善 DPN。按作用通路和机制深度, 可大致分为三类: ① 以 PERK 通路为核心; ② 同时调控 IRE1 和 PERK; ③ 通过 GRP78、自噬或抗氧化等机制间接影响 ERS。

4.1.1. 以 PERK 通路为核心靶点的复方

芪枝渴痹通方由黄芪、鸡血藤、豨莶草、威灵仙、桑枝、全蝎、牛膝等组成, 具有益气活血、化痰通络之效[20]。Yu 等[9]进行了一项递进式研究: 先看到该方能改善 DPN 小鼠的坐骨神经血流量和结构功能, 提高神经传导速度, 缩短热板试验潜伏期; 接着发现它对血糖有下降趋势但没有统计学意义, 说明神经保护不依赖于降糖; 最后用 Western blot 和 qPCR 证实该方抑制 PERK/ATF4/CHOP 通路, 具体表现为降低 GRP78、ATF4、CHOP 的 mRNA 和蛋白水平, 下调 p-PERK/PERK 及 p-eIF2 α /eIF2 α 比值, 同时上调 Bcl-2、下调 Bax。这是个典型的 PERK 通路抑制剂型复方。

复方芪鹰颗粒由黄芪、黄精、丹参、蝉蜕、鹰嘴豆组成, 具有益气养阴、祛瘀化痰之效[21]。与芪枝渴痹通方类似, 它同样靶向 PERK 通路, 但研究路径有些不同: Hu 等[22]先用蛋白质组学筛选, 发现内质网蛋白加工和凋亡通路富集; 再用 Western blot 验证其降低 GRP78、ATF4、CHOP、Bax 及 p-PERK/PERK。后来陈臣等[21]进一步明确该方通过调控 PERK/Nrf2 通路起作用: 下调 GRP78、p-PERK、ATF4、CHOP、caspase-3, 上调 Nrf2, 把 ERS 和氧化应激联系起来。和芪枝渴痹通方相比, 复方芪鹰颗粒增加了 Nrf2 这条抗氧化支路, 调节范围更广。

4.1.2. 双重调控 IRE1 与 PERK 通路的复方

部分复方同时干预 IRE1 和 PERK 两条 UPR 分支, 研究从单一通路逐步扩展到双重甚至三重验证。

黄芪桂枝五物汤出自《金匮要略》, 由黄芪、白芍、桂枝、生姜、大枣组成, 具有益气温经、和血通痹之效, 是临床治疗 DPN 的常用方剂[23]。机制研究表明, 该方对 IRE1 和 PERK 两条 UPR 分支均有抑制作用: 张岩等[24]发现其可降低坐骨神经 p-IRE1 α 及 CHOP 的表达; 肖凡等[25]证实其能下调 IRE1 α 、p-JNK, 阻断 IRE1 α -JNK 通路; 同样由肖凡等[26]的后续研究显示, 该方还下调 PERK、eIF2 α 、ATF4、CHOP 及 Caspase-3 表达, 上调 Bcl-2。上述结果提示, 黄芪桂枝五物汤同时抑制 IRE1 α 通路的下游 JNK 及 CHOP 凋亡信号, 以及 PERK/eIF2 α /ATF4 通路, 体现了中医药整体调节的优势。

糖络宁由生黄芪、山茱萸、川续断、狗脊、丹参等组成, 具有益气养阴、滋补肝肾、活血通络之效[27], 与黄芪桂枝五物汤同为双重通路调控复方, 但其机制研究更加注重通路的“时序性双向调控”。体外实验发现, 糖络宁含药血清在高糖刺激 12 小时显著上调保护性 XBP1 蛋白表达(促进细胞存活), 而在 24 小时则显著抑制促凋亡的 TRAF2 和 JNK 表达[28], 表明该方能根据应激时程动态调节 IRE1 通路方向。体内研究进一步证实其可降低坐骨神经 p-IRE1 α 、XBP-1、CHOP、Bax 表达, 升高 GRP78、Bcl-2 及 p-eIF2 α [29]; 此外, 糖络宁还通过上调 p-PERK 激活 Nrf2/ARE 通路, 减轻氧化应激与 ERS [30]。与黄芪桂枝五物汤相比, 糖络宁在 IRE1 通路的时间动态调控和 PERK/Nrf2 抗氧化耦联方面更具特色, 研究也更加细致。

4.1.3. 通过 GRP78、自噬及抗氧化间接调控 ERS 的复方

除了直接干预 UPR 三条通路, 部分复方通过作用于分子伴侣 GRP78 或下游自噬/抗氧化网络间接调控 ERS, 将 ERS 与其他细胞应激过程(炎症、自噬、氧化应激)联系起来。

温通活血乳膏由川芎、桂枝、红花、白芷、细辛、地龙、辣椒组成, 具有温经通络、活血散瘀之效,

是临床治疗 DPN 的常用外用制剂[31]。其特点在于将 ERS 与炎症因子 IL-6 相联结: 严琦等[31]发现该方能显著降低 PERK、ATF6、IRE1、GRP78 以及 CHOP、IL-6 的表达, 提出“UPR/GRP78/IL-6”信号轴。随后刘珊珊等[32]聚焦 GRP78-PERK 通路, 体外实验证实该方可逆转高糖诱导的 GRP78、PERK、CHOP 升高, 体内实验验证了其对立坐骨神经病理及 Bax/Bcl-2 表达的改善作用。外用给药途径和“ERS-炎症”交互视角是该复方的亮点。

筋脉通胶囊(JMT)由水蛭、延胡索、菟丝子、女贞子、细辛、桂枝等组成, 具有补肾活血, 温经通络之效[33], 其研究递进性很突出。朴元林等[33]首先证实 JMT 可抑制 DPN 大鼠背根神经节和坐骨神经中 GRP78 及 Caspase-12 的表达, 初步建立其与内质网应激的联系。此后, 梁晓春教授团队并未止步, 而是将研究焦点从内质网应激向更广泛的细胞应激网络拓展——屈岭等[34]发现 JMT 可诱导自噬(上调 Beclin1), 减轻 ERS 相关细胞损伤; 吴群励等[35]证实其能增强 Nrf2 和 HO-1 表达, 缓解 ERS 相关的氧化应激; 吴群励等[36]进一步发现其增强 HO-1/CO 系统活性并降低 Caspase-3。综上, 筋脉通胶囊的研究从单一的 ERS 现象, 逐步发展到与自噬、抗氧化通路的交互作用, 形成了多机制网络的总体认识, 属于中药复方机制研究中比较深入的一类。

总的来看, 中药复方对 ERS 的调控已经从简单的“某个药-某个指标”观察, 发展到按通路分类、机制递进、网络交互的多样模式。

4.2. 中药活性单体

中药活性单体往往聚焦某个明确靶点, 有时也会涉及新机制(比如外泌体、线粒体相关内质网膜)。本部分按研究深度依次介绍: 经典 PERK 通路抑制剂、细胞器互作与外泌体、临床转化遇阻的例子, 以及自噬与 ERS 的交叉调控。

4.2.1. 经典通路抑制: 麦芽酚靶向 PERK/eIF2 α /CHOP

麦芽酚是存在于红参、炒麦芽等中药材中的天然化合物[37]。Li 等[8]的研究遵循“表型-通路-上游分子”的递进逻辑: 首先确认麦芽酚可改善 DPN 大鼠痛觉过敏和神经传导速度, 并降低高糖/棕榈酸诱导的雪旺细胞凋亡; 继而证实其抑制 PERK/eIF2 α /CHOP 通路; 最后通过敲低膜金属内肽酶(MME)发现, MME 可能作为麦芽酚的上游调控靶点。能找到潜在的直接作用分子, 这在单体研究中不算多见, 也为后续药物开发指了个方向。

4.2.2. 前沿机制探索: 芍药苷的多途径调控(外泌体与 MAMs)

芍药苷是白芍和赤芍的主要活性成分, 现有研究从两个新视角探索了其作用机制, 不再局限于传统的“药物-细胞-通路”框架。一是细胞间通讯。Zhu 等[38]发现, 芍药苷处理过的雪旺细胞, 其分泌的外泌体能降低高糖环境下背根神经节神经元中 IRE1 α 及下游 CHOP、JNK 的表达, 上调 XBP1s; 同时抑制 Caspase-12 和 Caspase-3 活化, 上调 Bcl-2、下调 Bax, 改善内质网形态完整性, 减少神经元凋亡。这说明芍药苷可能通过雪旺细胞外泌体实现胶质细胞与神经元之间的远距离调控。二是细胞器互作。孙晓萌等[39]关注线粒体相关内质网膜(MAMs): 高糖环境下雪旺细胞中 MAMs 含量下降、Mfn2 表达降低、PERK 表达升高、细胞内 Ca²⁺升高; 芍药苷干预后可上调 Mfn2、抑制 PERK, 增加 MAMs 数量, 降低细胞内 Ca²⁺, 减轻钙超载。综合来看, 芍药苷的研究把单体机制从单一信号通路扩展到了亚细胞结构对话和细胞间通讯, 具有一定的新颖性。

4.2.3. 多靶点但临床转化存疑: 姜黄素的启示

姜黄素是姜黄根茎中提取的多酚类化合物, 在 DPN 治疗中备受关注[40]。其临床前研究丰富: 动物实验显示姜黄素可抑制 DPN 大鼠脊髓背角和背根神经节中内质网应激标志蛋白 BiP 的表达[41]; 细胞研

究证实其能降低高糖诱导的雪旺细胞凋亡率, 上调血红素加氧酶-1 等保护基因[42]。然而, 2025 年一项随机对照试验显示, 纳米姜黄素补充 16 周后未能显著改善 DPN 患者的疼痛及神经功能(P 值均>0.05) [43]。这一临床阴性结果与丰富的临床前证据形成反差, 这也反映出单体研究常面临的问题: 药代动力学、生物利用度, 以及从动物到人的转化难度。姜黄素的例子提示, 未来单体研究不能只停留在细胞和动物水平, 需要更早关注临床转化。

4.2.4. 机制整合: 枸杞多糖对 ERS 与自噬的交叉调控

枸杞多糖是枸杞的主要活性成分, 其研究展示了 ERS 与自噬的交互调控, 这在单体中不多见。吴秀丽等[44]发现枸杞多糖可降低 DPN 大鼠坐骨神经中 GRP78、PERK、p-PERK 及 CHOP 表达, 上调 Bcl-2/Bax 比值, 抑制 PERK-CHOP 通路, 减轻超微结构损伤。更为关键的是, 体外研究证实其可通过抑制 mTOR/p70S6K 通路激活自噬(上调 LC3-II、Beclin1, 下调 P62), 降低高糖诱导的雪旺细胞凋亡[45]。与筋脉通胶囊类似, 枸杞多糖的研究也体现了从 ERS 延伸到自噬的思路, 只不过单体形式让机制解析更清晰, 为开发同时调控 ERS 和自噬的药物提供了一个例子。

综上, 中药活性单体的机制研究深度不一: 麦芽酚属于经典的 PERK 通路抑制, 芍药苷走向了亚细胞和细胞间的前沿探索, 姜黄素带来了临床转化的反思, 枸杞多糖则整合了 ERS 与自噬。这些工作大致呈现了一个由浅入深、从单一到网络的发展脉络。

5. 总结与展望

多个中药复方(如黄芪桂枝五物汤、糖络宁等)和活性单体(麦芽酚、芍药苷等)已证实可通过调控 PERK、IRE1、ATF6 等 UPR 通路减轻雪旺细胞凋亡, 改善 DPN, 体现了中医药多靶点整体调节优势。本文对复方和单体的研究进展进行了分类梳理和递进归纳, 然而现有研究仍存在不足: 临床转化不足, 尚未以 ERS 为靶点验证疗效; 通路串扰机制不清, 对三条 UPR 分支的交互缺乏系统认识; 细胞类型局限, 多聚焦雪旺细胞, 对背根神经节神经元等关注不足; 单体研究虽机制新颖但药代动力学与临床验证滞后。未来应开展高质量临床研究, 利用基因敲除等技术解析通路串扰, 拓展神经元等细胞类型, 加强黄酮类、皂苷类单体筛选, 并结合网络药理学、单细胞测序等新技术揭示中药调控 ERS 的分子网络。

参考文献

- [1] Wang, W., Ji, Q., Ran, X., Li, C., Kuang, H., Yu, X., *et al.* (2023) Prevalence and Risk Factors of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Population-Based Cross-Sectional Study in China. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **39**, e3702. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3702>
- [2] Li, C., Wang, W., Ji, Q., Ran, X., Kuang, H., Yu, X., *et al.* (2023) *Diabetes Research and Clinical Practice*, **198**, Article ID: 110602. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110602>
- [3] Lai, N. (2025) Mechanism and Treatment Progress of Endoplasmic Reticulum Stress Pathway in Diabetic Neuropathy. *Acta Diabetologica*, **63**, 325-332. <https://doi.org/10.1007/s00592-025-02603-2>
- [4] 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 ID: 115723. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115723>
- [5] Zhang, M., Hao, X., Tang, Y., Chen, Y., He, P., Zhao, L., Pang, B. and Ni, Q. (2023) Efficacy and Safety of Buyang Huanwu Decoction (补阳还五汤) for Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **43**, 841-850.
- [6] Sun, L., Li, Y. and Xie, Y. (2023) Efficacy and Safety of Tongmai Jiangtang Capsule Combined with Conventional Therapy in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article ID: 1100327. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1100327>
- [7] Salem, H.M.A., Chok, K.C., Koh, R.Y., Ng, P.Y., Tiong, Y.L. and Chye, S.M. (2023) Melatonin Ameliorates High Glucose-Induced Autophagy in Schwann Cells. *International Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, **14**, 25-

31.

- [8] Li, J., Liu, Q., Liu, S., Xin, H., Zhang, X. and Guo, N. (2024) Maltol Improves Peripheral Nerve Function by Inhibiting Schwann Cell Apoptosis via the PERK/eIF2 α /CHOP Pathway and MME Upregulation in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Pharmaceuticals*, **17**, Article No. 1139. <https://doi.org/10.3390/ph17091139>
- [9] Yu, H., Yang, C., Wang, G., Lv, J., Li, X., Qi, W., et al. (2025) Qizhi Kebutong Formula Ameliorates Sciatic Nerve Injury in Streptozocin-Induced Diabetic Mice through PERK/ATF4/CHOP Endoplasmic Reticulum Stress Signaling Pathway. *Current Pharmaceutical Design*, **31**, 2370-2384. <https://doi.org/10.2174/0113816128362557250314054528>
- [10] Yang, Y., Liu, L., Naik, I., Braunstein, Z., Zhong, J. and Ren, B. (2017) Transcription Factor C/EBP Homologous Protein in Health and Diseases. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 1612. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01612>
- [11] Li, J., Guan, R. and Pan, L. (2023) Mechanism of Schwann Cells in Diabetic Peripheral Neuropathy: A Review. *Medicine*, **102**, e32653. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000032653>
- [12] Wang, X., Xu, G., Liu, H., Chen, Z., Huang, S., Yuan, J., et al. (2023) Inhibiting Apoptosis of Schwann Cell under the High-Glucose Condition: A Promising Approach to Treat Diabetic Peripheral Neuropathy Using Chinese Herbal Medicine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **157**, Article ID: 114059. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114059>
- [13] 邹双, 高征征, 等. NGF 通过抑制内质网应激途径保护 SCs 在高糖环境诱导的凋亡[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2016, 32(12): 1334-1340.
- [14] Jin, T., Wang, Z., Fan, F., Wei, W., Zhou, C., Zhang, Z., et al. (2024) HDAC1 Promotes Mitochondrial Pathway Apoptosis and Inhibits the Endoplasmic Reticulum Stress Response in High Glucose-Treated Schwann Cells via Decreased U4 Spliceosomal RNA. *Neurochemical Research*, **49**, 2699-2724. <https://doi.org/10.1007/s11064-024-04200-1>
- [15] Gundu, C., Arruri, V.K., Sherkhane, B., Khatri, D.K. and Singh, S.B. (2022) GSK2606414 Attenuates PERK/p-eIF2 α /ATF4/CHOP Axis and Augments Mitochondrial Function to Mitigate High Glucose Induced Neurotoxicity in N2A Cells. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, **3**, Article ID: 100087. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2022.100087>
- [16] Yao, W., Yang, X., Zhu, J., Gao, B., Shi, H. and Xu, L. (2018) IRE1 α siRNA Relieves Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis and Alleviates Diabetic Peripheral Neuropathy *in Vivo* and *in Vitro*. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 2579. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20950-9>
- [17] An, J., Zhang, X., Jia, K., Zhang, C., Zhu, L., Cheng, M., et al. (2021) Trichostatin A Increases BDNF Protein Expression by Improving XBP-1s/ATF6/GRP78 Axis in Schwann Cells of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **133**, Article ID: 111062. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111062>
- [18] 张天雅, 张志红, 田佳鑫. 内质网应激与氧化应激在糖尿病周围神经病变中研究进展[J]. 东南国防医药, 2022, 24(3): 292-296.
- [19] Gao, Y., Wang, C., Jiang, D., An, G., Jin, F., Zhang, J., et al. (2022) New Insights into the Interplay between Autophagy and Oxidative and Endoplasmic Reticulum Stress in Neuronal Cell Death and Survival. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article ID: 994037. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.994037>
- [20] 王萌萌, 王国强, 米佳, 等. 芪枝渴痹通方对高糖诱导大鼠雪旺细胞 RSC96 活性氧含量及凋亡的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(3): 544-548.
- [21] 陈臣, 胡燕, 刘涛, 等. 基于 PERK/Nrf2 通路探讨复方芪鹰颗粒治疗糖尿病周围神经病变的机制[J]. 中国医药导报, 2023, 20(27): 7-11.
- [22] Hu, Y., Chen, C., Liang, Z., Liu, T., Hu, X., Wang, G., et al. (2023) Compound Qiying Granules Alleviates Diabetic Peripheral Neuropathy by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis. *Molecular Medicine*, **29**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1186/s10020-023-00698-3>
- [23] 龚光明, 张愿, 李美玲, 等. 黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变 Meta 分析[J]. 河南中医, 2020, 40(11): 1656-1661.
- [24] 张岩, 龙泓竹, 王曦鹏, 等. 黄芪桂枝五物汤加减对糖尿病大鼠坐骨神经内质网应激 IRE1 α /CHOP 通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(16): 43-51.
- [25] 肖凡, 周聪, 曹淼, 等. 黄芪桂枝五物汤通过调节内质网应激对 MKR 小鼠糖尿病周围神经病变的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16): 1-8.
- [26] 肖凡, 周聪, 曹淼, 等. 基于 PERK/eIF2 α /ATF4 信号通路探讨黄芪桂枝五物汤对 2 型糖尿病周围神经病变小鼠的作用及机制[J]. 中药新药与临床药理, 2026, 37(1): 139-147.
- [27] 高彦彬, 周晖, 张涛静, 等. 糖络宁治疗糖尿病周围神经病变临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(6): 1673-1677.

- [28] 李杨帆, 姚伟洁, 杨鑫伟, 等. 糖络宁对高糖环境中雪旺细胞内质网应激 IRE1 通路的影响[J]. 环球中医药, 2021, 14(3): 363-370.
- [29] 李潇, 姚伟洁, 杨鑫伟, 等. 糖络宁对糖尿病周围神经病变大鼠坐骨神经功能及内质网应激 IRE1 α -XBP-1-CHOP 通路的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(7): 841-847.
- [30] Yang, X., Yao, W., Liu, H., Gao, Y., Liu, R. and Xu, L. (2017) Tangluoning, a Traditional Chinese Medicine, Attenuates *in Vivo* and *in Vitro* Diabetic Peripheral Neuropathy through Modulation of PERK/Nrf2 Pathway. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 1014. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00936-9>
- [31] 严琦, 刘珊珊, 古丽逊·买买提朱玛, 等. 基于 UPR/GRP78/IL-6 信号通路探讨温通活血乳膏治疗糖尿病周围神经病变的作用机制[J]. 中中药学, 2025, 23(2): 319-327.
- [32] 刘珊珊, 王先敏, 严琦, 等. 温通活血乳膏通过 GRP78-PERK 通路对糖尿病周围神经病变大鼠雪旺细胞保护机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(5): 22-29.
- [33] 朴元林, 吴群励, 梁晓春, 等. 筋脉通胶囊对糖尿病大鼠周围神经内质网应激的影响[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(11): 28-32.
- [34] Qu, L., Zhang, H., Gu, B., Dai, W., Wu, Q., Sun, L., *et al.* (2015) Jinmaitong (筋脉通) Alleviates the Diabetic Peripheral Neuropathy by Inducing Autophagy. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **22**, 185-192. <https://doi.org/10.1007/s11655-015-2164-8>
- [35] 吴群励, 张宏, 朴元林, 等. 筋脉通胶囊通过增强背根神经节 Nrf2 和 HO-1 的表达改善糖尿病大鼠的周围神经痛[J]. 基础医学与临床, 2014, 34(2): 179-184.
- [36] 吴群励, 梁晓春, 朴元林, 等. 中药筋脉通胶囊通过增强血红素加氧酶-1/一氧化碳系统活性改善链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠周围神经病变的实验观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2015(8): 756-760.
- [37] 吴雨桐, 许焯炜, 王艳红, 等. UPLC-PDA 波长切换法同时测定红参和黑参中麦芽酚及 17 种皂苷的含量[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(11): 2965-2972.
- [38] Zhu, Y., Han, S., Li, X., Gao, Y., Zhu, J., Yang, X., *et al.* (2021) Paeoniflorin Effect of Schwann Cell-Derived Exosomes Ameliorates Dorsal Root Ganglion Neurons Apoptosis through IRE1 α Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2021**, Article ID: 6079305. <https://doi.org/10.1155/2021/6079305>
- [39] 孙晓萌, 李潇, 朱笏悦, 等. 芍药苷调节高糖环境下线粒体相关内质网膜对雪旺细胞凋亡的影响[J]. 环球中医药, 2020, 13(6): 964-969.
- [40] Barati, S., Yadegari, A., Shahmohammadi, M., Azami, F., Tahmasebi, F., Rouhani, M.R., *et al.* (2025) Curcumin as a Promising Therapeutic Agent for Diabetic Neuropathy: From Molecular Mechanisms to Functional Recovery. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **17**, Article No. 314. <https://doi.org/10.1186/s13098-025-01884-5>
- [41] 吴艳, 俞陈陈, 曹红, 等. 内质网应激蛋白 BiP 在姜黄素抗 2 型糖尿病神经病理性疼痛大鼠的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(10): 1796-1801.
- [42] Lin, Z., Wang, S., Cao, Y., Lin, J., Sun, A., Huang, W., *et al.* (2024) Bioinformatics and Validation Reveal the Potential Target of Curcumin in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Neuropharmacology*, **260**, Article ID: 110131. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110131>
- [43] Mansour, A., Rahimi, H.R., Gerami, H., Khorasani, A.S., Esmaceli, A.H., Amrollahi Bioky, A., *et al.* (2025) The Effectiveness and Safety of Nanocurcumin Supplementation for Diabetic Peripheral Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Nutrition Journal*, **24**, Article No. 115. <https://doi.org/10.1186/s12937-025-01184-8>
- [44] 吴秀丽, 徐琴, 胡爽, 等. 枸杞多糖对糖尿病周围神经病变大鼠 PERK-CHOP 通路及 Bax、Bcl-2 表达的影响[J]. 遵义医科大学学报, 2023, 46(5): 459-465.
- [45] Liu, S., Chen, L., Li, X., Hu, Q. and He, L. (2018) Lycium Barbarum Polysaccharide Protects Diabetic Peripheral Neuropathy by Enhancing Autophagy via mTOR/p70S6K Inhibition in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, **89**, 37-42. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2017.12.011>