

· 方药研究 ·

复方银杏通脉口服液治疗糖尿病周围神经病变潜在作用机制的网络药理学与分子对接研究[※]龙文明^{*} 伍敏瑞 申超赞 黄昊嫦 陈 亮 罗满云 王贻兵 俞星源 谢 江[▲]

摘 要 **目的:**基于网络药理学和分子对接技术探讨复方银杏通脉口服液治疗糖尿病周围神经病变(DPN)的作用机制。**方法:**使用TCMSP、Pubchem数据库检索及文献查阅主要药物活性成分及结构,在Swiss Target Prediction数据库预测活性成分作用的人类靶点;利用GeneCards、OMIM、DisGenet数据库获取DPN相关靶点;对药物与疾病的共同靶点使用DAVID数据库进行GO及KEGG富集分析,并对结果进行可视化呈现;使用Autodock Vina软件预测关键活性成分与靶点的结合能,使用PyMOL软件对结果进行可视化处理。**结果:**筛选出复方银杏通脉口服液与DPN的共同靶点469个;网络分析结果提示丁香树脂醇、槲皮素、丁香素等为复方银杏通脉口服液的关键活性成分;PPI分析结果提示SRC、PIK3CA、PIK3CB等为关键靶点;KEGG富集分析结果提示主要涉及脂质和动脉粥样硬化、细胞凋亡、PI3K-Akt信号通路等DPN相关通路;分子对接结果显示关键活性成分与关键靶点均有较强的结合力。**结论:**复方银杏通脉口服液中,多成分作用于多靶点、参与多途径而发挥治疗DPN作用。

关键词 复方银杏通脉口服液;糖尿病周围神经病变;网络药理学;分子对接;PI3K-Akt

糖尿病周围神经病变(Diabetic peripheral neuropathy, DPN)是一种以感觉神经病变为主,累及自主神经系统,早期发病隐匿,治疗难以康复逆转的常见糖尿病并发症^[1]。目前,DPN的发病机制尚未完全清楚,临床经验表明,DPN可能与神经和血液供应紊乱、高血糖毒性和自身免疫性疾病相互关联^[2]。DPN归属于中医学“消渴病痹症”的范畴,由糖尿病病久耗伤气阴,阴阳气血亏虚,血行瘀滞,脉络痹阻所致,属本虚标实病证^[3]。DPN早期通常通过血糖控制、加强营养、抗氧化应激等进行治疗,具有一定的疗效。然而,目前仍没有一种治疗方法可以完全解除DPN的病因或症状^[4]。中医药治疗DPN不良反应更小,临床疗效更好,但由于中医药作用机制的研究不足,亟须用现代医学方法进行进一步阐释^[4-5],更好的DPN中医药治疗方案亟待探索。

复方银杏通脉口服液(湖南补天药业)是由银杏叶、制何首乌、女贞子、丹参、杜仲、川牛膝、钩藤组成的中药复方制剂,其功效为滋阴补肾,舒肝通脉,可用于中老年人轻度动脉硬化所致的头痛头晕、耳鸣耳聋、视物模糊、肢体麻木等证属肝肾阴虚者。虽然目前尚未发现复方银杏通脉口服液用于治疗DPN的相关报道,但是其药物组成中有多味药物被证实可用于治疗DPN,如:单味中药银杏叶、丹参可通过营养修复神经、抗氧化应激、抗炎等机制而被推荐用于治疗DPN,何首乌、川牛膝被推荐用于阴虚血瘀型DPN^[3];含女贞子的中药复方糖痹康可通过调控PIK3/AKT信号通路而影响细胞凋亡或自噬,保护神经细胞,提高患者生存质量^[5]。基于以上研究^[3-5]以及中医“异病同治”理念,复方银杏通脉口服液当可用于治疗DPN,且笔者团队亦在临床中观察到其对于阴虚血瘀型DPN确有疗效,然而其具体作用机制尚不清晰,亟需进一步探索。

网络药理学结合人工智能和大数据进行药物系统性研究,揭示药物对疾病的调控机制^[6-7],从中医药多化合物中筛查治疗疾病的活性成分并阐明其作用机制,可以缩短药物开发和临床转化的周期^[8]。本研究通过运用网络药理学方法探讨复方银杏通脉口服

※基金项目 湖南省自然科学基金项目(No.2023JJ50446);湖南省卫生健康委科研课题(No.202213014496;No.D202314019409);湖南省中医药管理局科研项目(No.D2024072)

*作者简介 龙文明,男,副主任药师。主要从事临床药学、中西医结合药物治疗。

▲通信作者 谢江,男,副主任药师。主要从事临床药学、中西医结合药物治疗。Email: xichengxiejia@qq.com

• 作者单位 怀化市第二人民医院靖州院区(湖南 怀化 418400)

液治疗 DPN 的潜在作用机制,旨在为复方银杏通脉口服液治疗 DPN 提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 复方银杏通脉口服液活性成分及靶点筛查 分别以“银杏叶”“制何首乌”“女贞子”“丹参”“杜仲”“川牛膝”“钩藤”为关键词在 TCMSp 数据库(<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)搜索,并通过文献查阅进行补充,获取复方银杏通脉口服液所含药物对应的活性成分,以类药六原则($OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$, $MW \leq 500$, $Alogp \leq 5$, $Hdon \leq 5$, $Hacc \leq 10$)为筛选条件筛选对应主要活性成分、对应 Mol2 结构、作用靶点,通过 EXCEL 表格进行保存;然后在 Pubchem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取各活性成分的 Pubchem CID 与成分结构式 SMILES(简化分子线性输入规范),然后在 Swiss Target Prediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)获取对应成分的作用人类靶点,以 Excel 格式导出并保存,并与 TCMSp 数据库所得数据进行校正,合并所有活性成分靶点,删除重复项后获取复方银杏通脉口服液作用靶点。

1.2 DPN 靶点获取及复方银杏通脉口服液-DPN 共同靶点、关键活性成分获取 以“diabetic peripheral neuropathy”为关键词分别在 DisGeNET 数据库(<https://www.disgenet.org/>)、GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、人类基因和遗传疾病在线目录(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)数据库(<https://omim.org/>)检索,其中 GeneCards 数据库获取的 DPN 靶点以 Relevance score > 5 进行筛选,合并 3 个数据库所检索到的疾病靶点,删除重复项,获取 DPN 疾病靶点,并以 Excel 格式进行保存;将“1.1”所获取的活性成分靶点与疾病靶点导入 WENNY2.1 在线韦恩图软件(<http://www.liuxiaoyuquan.cn/>)获取复方银杏通脉口服液-DPN 共同靶点,并以 Excel 格式保存;制作 network 文件及 tape 文件,导入 Cytoscape3.10.0 软件制作药物-靶点-疾病网络图,运行 CytoHubba 插件获取关键活性成分(degree 值降序排序前 10 位的活性成分)。

1.3 共同靶点蛋白互作网络构建及核心靶点 将“1.2”所得的复方银杏通脉口服液与 DPN 共同靶点导入 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>),选择多种蛋白人类靶点获取共同靶点蛋白互作网络,参数 Interactionscore 设定为 0.900,保存结果并对数据进行处理;将数据导入 Cytoscape3.10.0 软件,运行

CytoHubba 插件获取核心靶点(degree 值降序排序前 10 位的靶点)。

1.4 富集分析 将复方银杏通脉口服液与 DPN 共同靶点在 DAVID 数据库(<https://david.ncicrf.gov/>)进行基因本体论(gene ontology, GO)功能分析以及京都基因和基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)分析:通过 GO 富集获得靶点基因在体内可能涉及的生物学过程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)、参与的分子功能(molecular function, MF),从而得到这些基因的生物学功能,并各取 P 值升序排序前 10 位利用微生信平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)进行可视化呈现;通过 KEGG 通路富集靶点所涉及的信号通路,以 $P < 0.05$ 为筛选标准,分析复方银杏通脉口服液治疗 DPN 的主要信号通路,并将 P 值升序排序前 20 位的信号通路利用微生信平台进行可视化呈现,同时保存糖尿病、神经系统相关信号通路。

1.5 关键成分与靶点的分子对接、相关通路网络图 将“1.3”所得的核心靶点在 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)获取 UniProt ID,再将 UniProt ID 在 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)获取相关蛋白 PDB 结构作为受体;以“1.2”项下获取的关键活性成分 Mol2 作为配体,通过 AutoDock vina1.1.2 进行分子对接,并利用 PyMOL2.5 软件将结果进行可视化呈现;最后制作复方银杏通脉口服液治疗 DPN 的关键活性成分-作用靶点-通路网络文件,导入 Cytoscape3.10.0 软件以网络图形式进行可视化呈现,并运行 CytoHubba 插件以 degree 值升序排序预测关键信号通路。

2 结果

2.1 复方银杏通脉口服液活性成分及靶点 在 TCMSp 数据库依照类药六原则筛选获取药物活性成分 137 种,其中银杏叶 17 种、女贞子 9 种、丹参 58 种、杜仲 22 种、川牛膝 3 种、钩藤 28 种;通过文献^[9-10]检索获取何首乌活性成分 36 种;通过 Swiss Target Prediction 数据库及 TCMSp 数据库获取复方银杏通脉口服液人类基因靶点共 1144 个。

2.2 DPN 靶点获取及复方银杏通脉口服液-DPN 共同靶点 在 DisGeNET 数据库获取 DPN 人类基因靶点 129 个,在 OMIM 数据库获取 289 个,在 GeneCards 数据库以 Relevance score > 5 筛选出 2879 个,合并 3 个数据库数据并删除重复项后,最终纳入 2920 个。将

“2.1”获取的药物靶点与 DPN 靶点做韦恩图(见图1),获取药物与疾病的共同靶点 469 个。利用 Cytoscape3.10.0 软件制作药物-靶点-疾病网络图(见图2)。运行 CYtoHubba 插件获取 degree 值排名前 10 位的活性成分(见表1),其中,银杏叶有 6 种活性成分为关键活性成分,丁香树脂醇的 degree 值最大,槲皮素、丁香素来自多味中药。

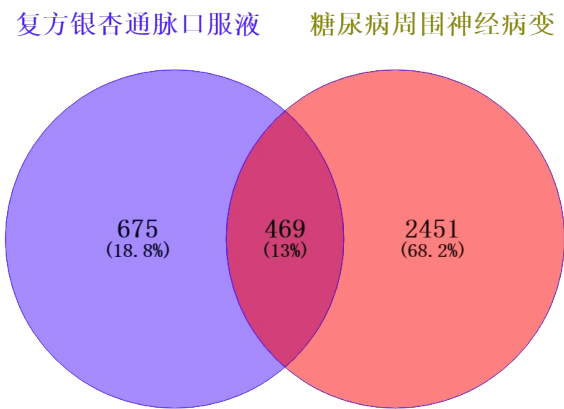


图1 复方银杏通脉口服液与 DPN 靶点韦恩图

2.3 复方银杏通脉口服液治疗 DPN 的核心靶点筛选及 PPI 网络构建 将“2.2”所得的 469 个药物与疾病的共同靶点导入 STRING 数据库,以最低交互分数、最高置信度 0.900 为筛选条件,获取靶点蛋白之间相互作用(PPI)数据,如图 3a 所示;将数据导入 Cytoscape 3.10.0 软件,使用 CytoHubba 插件进行运算,如图 3b 所示;以 Degree 降序排序,排名前 10 位的靶点为核心靶点,包括 SRC、PIK3R1、PIK3CA、HEP90AA1、AKT1、PIK3CB、STAT3、PRKACA、ESR1,如图 3c 所示。

2.4 GO 分析和 KEGG 通路富集分析 将共同基因靶点导入 DAVID 数据库,选择 Homo sapiens 进行 GO 与 KEGG 分析,获取生物学过程(BP)1329 条,以 $P < 0.05$ 筛选出 1067 条,包括蛋白质磷酸化、对外源性刺激的反应、细胞凋亡过程的负调控等;参与细胞组分(CC)149 个,以 $P < 0.05$ 筛选出 128 个,包括质膜、受体复合物、质膜的组成部分等;参与分子功能(MF)299 种,以 $P < 0.05$ 筛选出 152 种,包括蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性、ATP 结合等。 P 值升序排序前 10 位的 BP、CC、MF 过程在微生信各平台以气泡图进行可视化呈现,见图 4。

KEGG 富集分析结果获取 201 条信号通路,以 $P < 0.05$ 筛选出 186 条,其中糖尿病、神经病变的相关信号通路包括脂质和动脉粥样硬化、PI3K-Akt 信号通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路等。 P 值升序排序前 20 位的相关信号通路在微生信平台上以气泡图进行可视化呈现,见图 5。

2.5 关键活性成分与核心靶点分子对接 将“2.2”中筛选出的 10 种关键活性成分与“2.3”中筛选出来的关键靶点进行分子对接,分子对接结果见图 6。分子对接结果显示,关键活性成分与关键靶点结合能均小于 -5 kcal/mol ,其中,PIK3CB 与 luteolin、PIK3CA 与 Kaempferol、PRKACA 与 luteolin、PIK3CB 与 Isorhamnetin、PIK3CA 与 Isorhamnetin 等分子对接显示出较好的结合能力,见图 7。此外,将“2.4”所得的糖尿病、神经病变相关信号通路与关键活性成分、靶点构建网络图(见图 8),结果显示复方银杏通脉口服液关键活性成分及靶点主要作用于脂质和动脉粥样硬化、内分泌抵抗、PI3K-Akt 信号通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、焦点黏附等信号通路。

表1 复方银杏通脉口服液治疗 DPN 的关键活性成分 (degree 值排名前 10 位)

序号	Mol ID	中文名称	英文名称	化学式	来源
1	MOL005195	丁香树脂醇	Syringaresinol diglucoside_qt	$C_{22}H_{27}O_{10}$	女贞子
2	MOL005573	芫花素	Genkwanin	$C_{16}H_{12}O_5$	银杏叶
3	MOL011604	丁香素	Syringetin	$C_{17}H_{14}O_8$	银杏叶、杜仲
4	MOL009031	喹啉	Cinchonan-9- α l,6'-methoxy-, (9R)-	$C_{20}H_{24}N_2O_2$	杜仲
5	MOL000354	异鼠李糖	Isorhamnetin	$C_{16}H_{12}O_7$	银杏叶
6	MOL000098	槲皮素	Quercetin	$C_{15}H_{10}O_7$	钩藤、川牛膝、杜仲、银杏叶、女贞子
7	MOL009278	西伯利亚落叶松黄酮	Laricitrin	$C_{16}H_{12}O_8$	银杏叶
8	MOL000422	山柰酚	Kaempferol	$C_{15}H_{10}O_6$	何首乌
9	MOL007050	新型丹参甲氧基苯并 [b]呋喃衍生物	2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxy-3-benzofurancarboxaldehyde	$C_{20}H_{20}O_6$	丹参
10	MOL000006	木犀草素	luteolin	$C_{15}H_{10}O_6$	银杏叶

注: Mol ID 为活性成分在 TCMSP 数据库上的编码

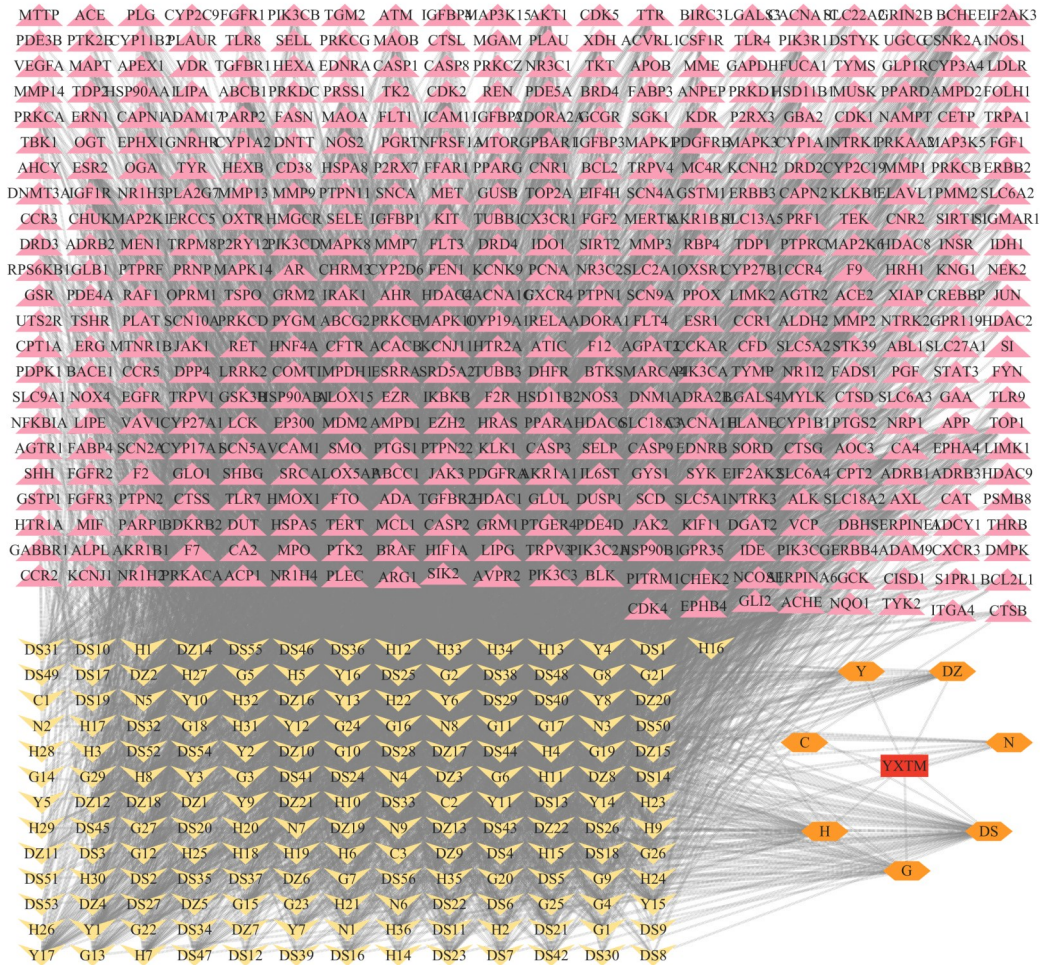


图2 复方银杏通脉口服液活性成分-DPN-靶点网络图

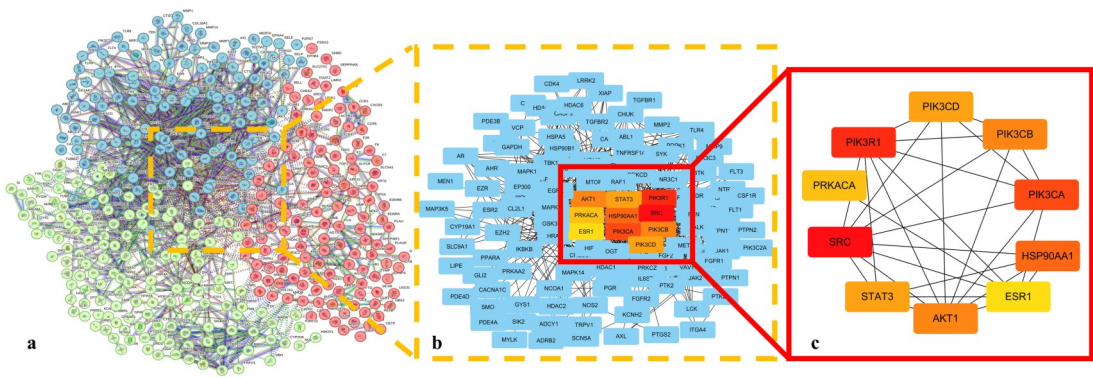


图3 复方银杏通脉口服液治疗DPN的核心靶点

3 讨论

DPN在正常血糖水平、空腹血糖受损和糖尿病人
 群中的发病率为6%~51%不等^[11],随着糖尿病患者人
 数增加,DPN的发病人数可能进一步增长。相关研究
 表明,2型糖尿病患者中DPN的发病率比1型糖尿病
 患者略高^[12]。目前,西医治疗DPN的手段有限,早期

诊断与干预是预防DPN的重要手段^[1]。中医药治疗
 DPN具有突出的价值,随着现代医学机制阐释传统中
 医药理论不断完善,中西医结合治疗DPN被认为是
 非常有前景的治疗手段^[4]。DPN病程动态演变,可分
 为麻木为主期、疼痛为主期、肌肉萎缩为主期三个时
 期,中医治疗以病证结合治疗为主^[3]。

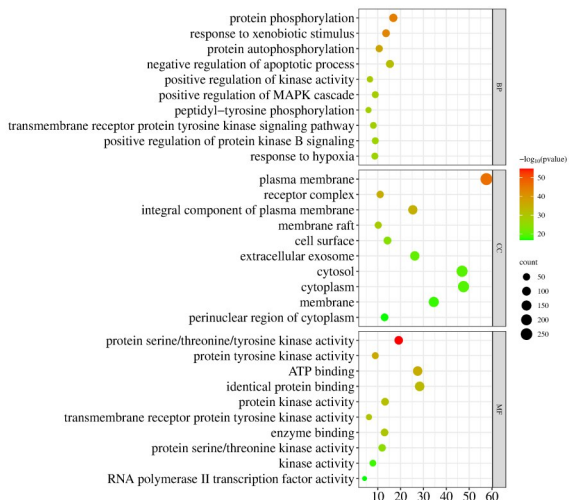


图4 复方银杏通脉口服液治疗DPN靶点GO分析图

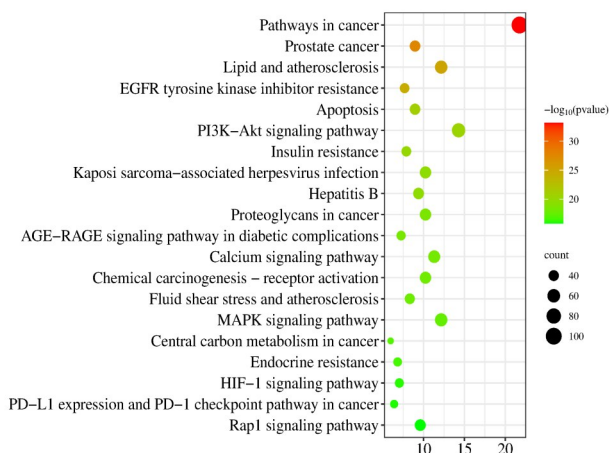


图5 复方银杏通脉口服液治疗DPN靶点KEGG富集分析图

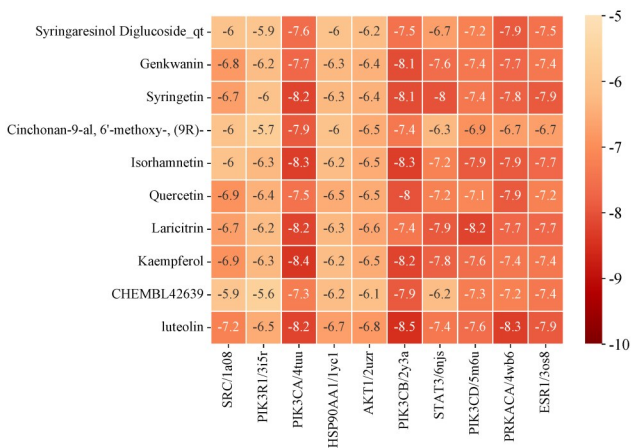


图6 关键成分与核心靶点分子对接结果图

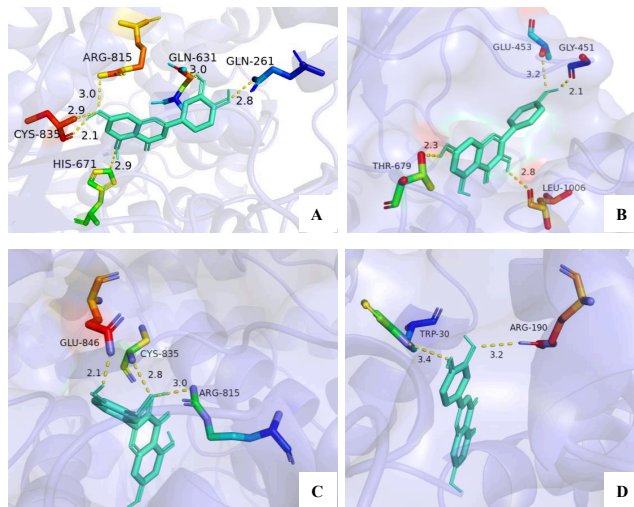


图7 分子对接结果图

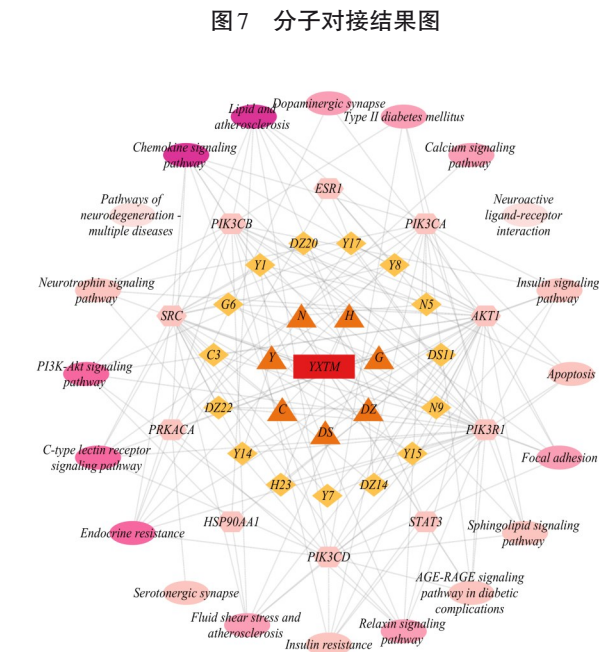


图8 复方银杏通脉口服液关键活性成分-关键靶点-DPN相关通路网络图

目前,关于复方银杏通脉口服液的研究较少,临床研究显示复方银杏通脉口服液治疗老年脑动脉硬化^[13]、血管性认知障碍^[14]等可取得良好的效果,但尚没有关于其用于治疗DPN的报道。在复方银杏通脉口服液的组分中,银杏叶提取物在动物模型中表现出良好的神经保护作用^[15],并在中西医联合治疗DPN中展现出良好的临床效果^[16]。何首乌及其成分具有

抗氧化、降脂、抗动脉粥样硬化、神经保护作用等^[17],何首乌提取物在大鼠模型中呈剂量依赖性靶向 NF- κ B/ $\text{I}\kappa$ B 通路调控海马区神经元凋亡^[18]。女贞子具有抗炎、降血糖、降血脂作用^[19]。丹参及其活性成分通过增加神经营养因子表达、促进神经细胞再生等机制达到神经保护作用^[20]。杜仲具有补肝肾、强筋骨等功效,可用于治疗肝肾不足,在帕金森病、阿尔茨海默病、抑郁症具有明确的神经保护作用^[21]。川牛膝可通利关节、利尿通淋、补肝肾^[22],可改善高脂血症慢性血瘀大鼠的血浆代谢紊乱^[23]。钩藤通过调节神经递质的转运以及代谢来改善神经系统^[24],且钩藤、川牛膝、杜仲为天麻钩藤饮的主要药物组成,具有防治神经系统疾病的作用^[25]。因此,含这 7 种单味中药的复方银杏通脉口服液可补肾、强筋骨,可能还具有降脂、降糖、保护及营养神经等作用,这与中医药所采取的病证结合治疗 DPN 的目标相符,因此复方银杏通脉口服液可用于治疗 DPN。但是,其作用的主要活性成分、靶点、通路尚不明确,因此本研究通过网络药理学探讨其治疗 DPN 的作用机制,以期 DPN 的治疗提供循证依据。

药物活性成分-疾病-靶点网络图提示,银杏叶活性成分分布最多,女贞子的丁香树脂醇交互最多,槲皮素来自钩藤、川牛膝、杜仲、银杏叶、女贞子 5 种单味组分,丁香素来自银杏叶、杜仲 2 种单味组分,而异鼠李素、山柰酚、槲皮素活性成分筛查结果与以往研究相似^[26-28]。丁香树脂醇通过 NRF2 介导的抗氧化途径抑制焦亡,从而预防糖尿病肾病^[29],可以通过抑制脊髓小胶质细胞的炎症反应来缓解奥沙利铂诱导的神经性疼痛症状^[30],通过激活 UBE4B/AKT 信号通路来减少神经元凋亡,从而促进运动功能恢复^[31]。槲皮素通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路、激活体内和体外 AMPK/PGC-1 α 通路来纠正线粒体异常,从而对 DPN 大鼠发挥神经保护作用^[32-33]。丁香素及其衍生物具有抗氧化、降糖、降脂的作用^[34]。而黄酮醇类的槲皮素、山柰酚、异鼠李糖在防治 DPN 中发挥积极的作用^[35]。

关键靶点筛查提示 SRC、PIK3CA、PIK3CB 等为治疗 DPN 的关键靶点。活性形式 SRC 的水平可以促进周围神经再生^[36],感觉神经元中的特定受体-酪氨酸激酶受体(c-Kit)通过 SRC 家族激酶维持皮肤的感觉轴突神经支配^[37]。PIK3CA 突变是神经脂肪瘤病变的常见突变^[38],可以通过 PI3K/Akt/mTOR 通路调节糖尿病视网膜病变的发展^[39]。控制 PIK3CB 的表达可能是治疗和预防神经性疼痛的潜在靶点^[40],动物实验提示

在 DPN 动物模型中观察到 PIK3CB 表达差异^[41]。分子对接结果也提示药物活性成分与 SRC、PIK3CA、PIK3CB 等均具有良好的分子对接结合能,说明其作用可能具有较强的可靠性。

本研究结果提示脂质和动脉粥样硬化、PI3K-Akt 信号通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路在 KEGG 分析结果及 DPN 关键通路筛查中排名前列。血脂异常、高血糖及晚期糖基化终产物(AGE)、氧化应激增加和炎症等是糖尿病引起动脉粥样硬化的病理机制^[42],动脉粥样硬化引起的外周动脉疾病与 DPN 有关^[43]。数据分析显示,与 RAGE-Diaph1 相关的 PI3K-Akt 信号转导轴是糖尿病脊髓中最丰富的生物通路,脊髓中的分子作用可能参与了 DPN 的进展^[44]。AGE 相关疾病包括神经退行性、神经炎症病变疾病、糖尿病并发症等。AGE-RAGE 信号通路抑制剂有望成为治疗包括 DPN 在内的 AGE 相关疾病新方案^[45]。

本研究通过网络药理学方法初步探讨了复方银杏通脉口服液治疗 DPN 的药物活性基础、关键靶点、关键通路。研究结果提示,复方银杏通脉口服液在 DPN 防治中通过多成分、多靶点、多途径发挥积极作用。本研究将为临床使用复方银杏通脉口服液治疗 DPN 提供理论基础,为临床防治 DPN 开展中医药新方案提供循证依据。但是,本研究仅为网络药理学方面的研究,今后还亟需体内、体外实验及临床真实世界研究进一步验证其具体作用机制及临床疗效。

参考文献

- [1]SELVARAJAH D, KAR D, KHUNTI K, et al.Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention[J].Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(12): 938-948.
- [2]XUE T, ZHANG X, XING Y, et al.Advances about immunoinflammatory pathogenesis and treatment in diabetic peripheral neuropathy[J].Front Pharmacol, 2021, 12: 748193.
- [3]王秀阁,倪青,庞国明.糖尿病周围神经病变病证结合诊疗指南[J].中医杂志, 2021, 62(18): 1648-1656.
- [4]YANG K, WANG Y, LI Y W, et al.Progress in the treatment of diabetic peripheral neuropathy[J].Biomed Pharmacother, 2022, 148: 112717.
- [5]姚思成,孙宇,张锡玮,等.中医药治疗糖尿病周围神经病变相关信号通路的研究进展[J].中国实验方剂学杂志, 2023, 29(9): 261-267.
- [6]世界中医药学会联合会.网络药理学评价方法指南[J].世界中医药, 2021, 16(4): 527-532.
- [7]ZHAO L, ZHANG H, LI N, et al.Network pharmacology, a promising approach to reveal the pharmacology mechanism of Chinese medicine formula[J].J Ethnopharmacol, 2023, 309: 116306.
- [8]NOGALES C, MAMDOUH Z M, LIST M, et al.Network pharmacology: curing causal mechanisms instead of treating symptoms[J].Trends Pharmacol Sci, 2022, 43(2): 136-150.

- [9] 曾春晖, 曹子茵, 池鑫宇, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨中药何首乌改善阿尔茨海默病的作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(15): 3705–3712.
- [10] 杨柯, 段云天, 池鑫宇, 等. 基于网络药理学和分子对接预测何首乌改善脂代谢紊乱作用机制及调脂作用研究[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(11): 1143–1154.
- [11] GREGG E W, GU Q, WILLIAMS D, et al. Prevalence of lower extremity diseases associated with normal glucose levels, impaired fasting glucose, and diabetes among U.S. adults aged 40 or older [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 77(3): 485–488.
- [12] HICKS C W, SELVIN E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes [J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(10): 86.
- [13] 魏东生, 邵卫, 张忠文, 等. 归脾汤联合复方银杏通脉口服液治疗老年脑动脉粥样硬化临床研究[J]. 陕西中医, 2017, 38(8): 1106–1107.
- [14] 王鹏嵩, 吴海涛. 复方银杏通脉口服液联合阿托伐他汀钙片治疗老年脑动脉粥样硬化 50 例[J]. 中国药业, 2014, 23(6): 28–29.
- [15] 邹晓佩, 邹慧慧, 柯嘉洽, 等. 银杏叶提取物神经保护作用研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(10): 1451–1456.
- [16] 王菲. 银杏叶片联合血塞通胶囊治疗 2 型糖尿病周围神经病变的临床疗效观察[J]. 贵州医药, 2020, 44(4): 567–569.
- [17] 徐东川, 杨宗统, 苏敏. 何首乌的现代药理作用及机制研究进展[J]. 西安文理学院学报(自然科学版), 2022, 25(2): 79–83.
- [18] 雷丹, 王雷, 陈谦学. 制何首乌提取物对创伤后应激障碍大鼠的神经保护作用及其机制[J]. 临床神经外科杂志, 2020, 17(2): 182–187.
- [19] 王海花. 女贞子及其有效成分的药理研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(17): 192.
- [20] 刘起昆, 于小钧, 鲍远, 等. 丹参及其活性成分治疗神经损害的研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(11): 2318–2322.
- [21] 王传森, 张鹏宇, 高代丽, 等. 杜仲神经保护活性成分及其作用机制研究进展[J]. 中国食品添加剂, 2023, 34(11): 261–270.
- [22] 翁倩倩, 赵佳琛, 金艳, 等. 经典名方中牛膝类药材的本草考证[J]. 中国现代中药, 2020, 22(8): 1261–1268.
- [23] 段灿灿, 程威纳, 王启益, 等. 基于代谢组学研究川牛膝对高脂血症慢性血瘀大鼠的保护作用及机制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(3): 406–412.
- [24] 李凤萍, 楼小亮. 钩藤碱对中枢神经系统保护作用的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(23): 5467–5471.
- [25] 张彦彦, 李晶洁, 龙芸鸾, 等. 天麻钩藤饮防治神经系统疾病的研究进展[J]. 中成药, 2022, 44(9): 2901–2905.
- [26] 张耕, 刘译, 唐勇, 等. 高效液相色谱法测定复方银杏通脉口服液总黄酮醇苷含量[J]. 中国药业, 2018, 27(20): 12–15.
- [27] 邹奇, 聂蔚, 侯凤飞. 复方银杏通脉口服液指纹图谱建立及 3 种成分含量测定研究[J]. 中国药物评价, 2023, 40(1): 46–53.
- [28] 邹奇, 吕珍珍, 聂蔚, 等. 复方银杏通脉口服液的质量标准提高研究[J]. 中国民族民间医药, 2023, 32(9): 39–43.
- [29] LI G, LIU C, YANG L, et al. Syringaresinol protects against diabetic nephropathy by inhibiting pyroptosis via NRF2-mediated antioxidant pathway [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(3): 621–639.
- [30] LEE J H, CHOI J H, KIM J, et al. Syringaresinol alleviates oxaliplatin-induced neuropathic pain symptoms by inhibiting the inflammatory responses of spinal microglia [J]. *Molecules*, 2022, 27(23): 8138.
- [31] HAO J, LI Z, XIE L, et al. Syringaresinol promotes the recovery of spinal cord injury by inhibiting neuron apoptosis via activating the ubiquitination factor E4B/AKT Serine/Threonine kinase signal pathway [J]. *Brain Res*, 2024, 1824: 148684.
- [32] ZHANG Q, SONG W, ZHAO B, et al. Quercetin attenuates diabetic peripheral neuropathy by correcting mitochondrial abnormality via activation of AMPK/PGC-1 α Pathway in vivo and in vitro [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 636172.
- [33] RESHAM K, KHARE P, BISHNOI M, et al. Neuroprotective effects of isoquercitrin in diabetic neuropathy via Wnt/ β -catenin signaling pathway inhibition [J]. *Biofactors*, 2020, 46(3): 411–420.
- [34] CHMIEL M, STOMPOR-GORĄCY M. The Spectrum of pharmacological actions of syringetin and its natural derivatives—a summary review [J]. *Nutrients*, 2022, 14(23): 5157.
- [35] SIVAKUMAR P M, PRABHAKAR P K, CETINEL S, et al. Molecular Insights on the Therapeutic Effect of Selected Flavonoids on Diabetic Neuropathy [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2022, 22(14): 1828–1846.
- [36] ZHAO Y L, TAKAGAWA K, OYA T, et al. Active Src expression is induced after rat peripheral nerve injury [J]. *Glia*, 2003, 42(2): 184–193.
- [37] TUTTLE A M, POMAVILLE M B, DELGADO K C, et al. c-Kit receptor maintains sensory axon innervation of the skin through Src family kinases [J]. *J Neurosci*, 2022, 42(36): 6835–6847.
- [38] BLACKBURN P R, MILOSEVIC D, MAREK T, et al. PIK3CA mutations in lipomatosis of nerve with or without nerve territory overgrowth [J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(3): 420–430.
- [39] GUAN R, KANG Z, LI L, et al. PIK3CA regulates development of diabetes retinopathy through the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *PLoS One*, 2024, 19(1): e0295813.
- [40] WANG L, LAO J. Microarray analysis of potential biomarkers of brachial plexus avulsion caused neuropathic pain in male rat [J]. *BMC Neurosci*, 2022, 23(1): 31.
- [41] ELZINGA S, MURDOCK B J, GUO K, et al. Toll-like receptors and inflammation in metabolic neuropathy; a role in early versus late disease? [J]. *Exp Neurol*, 2019, 320: 112967.
- [42] POZNYAK A, GRECHKO A V, POGGIO P, et al. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1835.
- [43] MURESAN A V, TOMAC A, OPRIS D R, et al. Inflammatory markers used as predictors of subclinical atherosclerosis in patients with diabetic polyneuropathy [J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(9): 1861.
- [44] ZGLEJC-WASZAK K, MUKHERJEE K, KORYTKO A, et al. Novel insights into the nervous system affected by prolonged hyperglycemia [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2023, 101(8): 1015–1028.
- [45] SHEN C Y, LU C H, WU C H, et al. The development of maillard reaction, and advanced glycation end product (AGE)-receptor for AGE (RAGE) signaling inhibitors as novel therapeutic strategies for patients with AGE-related diseases [J]. *Molecules*, 2020, 25(23): 5591.

(收稿日期: 2024-02-06)

(本文编辑: 黄明愉)