

引用:邱爱珠,徐晔青,欧阳翌国,张斌,曾丹,文芳.清肺排毒汤对脂多糖诱导急性肺损伤小鼠的作用机制研究[J].湖南中医杂志,2022,38(12):142-146.

清肺排毒汤对脂多糖诱导急性肺损伤小鼠的作用机制研究

邱爱珠¹,徐晔青²,欧阳翌国¹,张斌¹,曾丹¹,文芳¹

(1. 湖南中医药高等专科学校,湖南 株洲,412000;

2. 株洲市中心医院普外科,湖南 株洲,412000)

[摘要] 目的:探讨清肺排毒汤对脂多糖(LPS)诱导的急性肺损伤(ALI)小鼠的作用机制。方法:采用LPS经气道滴注建立小鼠ALI模型,造模成功后将小鼠随机分成治疗组和模型组,每组各10只,另取10只为空白对照组。治疗组给予清肺排毒汤0.3 ml灌胃,空白对照组、模型组给予0.9%氯化钠注射液0.3 ml灌胃,每隔8 h进行1次,共连续给药3次。采用HE染色观察肺组织病理变化情况并检测肺湿/干质量(W/D)比值,采用ELISA检测白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的含量。结果:与空白对照组比较,模型组肺组织结构破坏严重,肺泡间隔变宽,肺泡萎缩,模型构建成功;与模型组比较,治疗组肺组织结构破坏程度减轻,肺泡间隔厚度变小,充血水肿有所缓解。与模型组比较,治疗组肺组织W/D降低,IL-1 β 、TNF- α 水平下降,IL-10水平上升,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:清肺排毒汤可能通过调节相关炎症因子表达,减轻炎症反应及肺水肿,对LPS诱导的急性肺损伤起到保护作用。

[关键词] 急性肺损伤;清肺排毒汤;小鼠;炎症因子;作用机制

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2022.12.035

Mechanism of action of Qingfei Paidu decoction on mice with acute lung injury induced by lipopolysaccharide

QIU Aizhu¹, XU Yeqing², OUYANG Yiguo¹, ZHANG Bin¹, ZENG Dan¹, WEN Fang¹

(1. Hunan Traditional Chinese Medical College, Zhuzhou 412000, Hunan, China;

2. Department of General Surgery, Zhuzhou Central Hospital, Zhuzhou 412000, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the mechanism of action of Qingfei Paidu decoction on mice with acute lung injury (ALI) induced by lipopolysaccharide (LPS). Methods: A mouse model of ALI was established by airway dripping of LPS, and after successful modeling, the mice were randomly divided into treatment group and model group, with 10 mice in each group. Another 10 mice were selected as blank control group. The mice in the treatment group were given Qingfei Paidu decoction 0.3 ml by gavage, and those in the blank control group and the model group were given 0.9% sodium chloride injection by gavage, once every 8 hours for 3 consecutive times. HE staining was used to observe lung histopathological changes, and wet-to-dry lung weight ratio (W/D ratio) was measured; ELISA was used to measure the content of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-10 (IL-10), and tumor necrosis factor- α (TNF- α). Results: Compared with the blank control group, the model group had severe lung structural damage, widened alveolar septa, and atrophy of pulmonary alveoli, suggesting that the model was established successfully, and compared with the model group, the treatment group showed a lower degree of lung structural damage,

基金项目:湖南中医药高等专科学校新冠肺炎科研专项(3)

第一作者:邱爱珠,女,讲师,研究方向:中西医结合

a reduction in alveolar septal thickness, and alleviation of congestion and edema. Compared with the model group, the treatment group had significant reductions in W/D ratio, IL-1 β , and TNF- α and a significant increase in IL-10 ($P < 0.05$). Conclusion: Qingfei Paidu decoction exerts a protective effect against LPS-induced ALI by regulating the expression of related inflammatory factors and alleviating inflammatory response and pulmonary edema.

[**Keywords**] acute lung injury; Qingfei Paidu decoction; Mouse; inflammatory factor; mechanism of action

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)及其严重形式急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是以急性发作、难治性低氧血症、肺水肿及上皮损伤为特征的非心源性呼吸衰竭^[1],典型病理改变为弥漫性炎性损伤、呼吸膜和血管等组织结构破坏^[2]。目前 ALI/ARDS 的临床治疗主要以机械通气为主,缺乏特异的药物治疗^[3],病死率高达 35%~46%^[1]。清肺排毒汤是新型冠状病毒肺炎疫情爆发期间,国家卫生健康委员会、国家中医药管理局联合发文向全国推荐使用的方剂,对新型冠状病毒肺炎所致的急性肺损伤展示了良好的防治效果。本研究通过观察清肺排毒汤对脂多糖(LPS)诱导的急性肺损伤小鼠的影响,探讨该方对急性肺损伤的作用机制,现报告如下。

1 实验材料

1.1 实验动物 C57BL/6 小鼠 30 只,雄性,6~8 周龄,湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,动物许可证号:SCXK(湘)2019-0004,温度 20~26℃,湿度 40%~70%,SPF 级繁殖饲料饲养,灭菌饮用水饲养。

1.2 药物及试剂 清肺排毒汤:麻黄 9 g,炙甘草 6 g,杏仁 9 g,生石膏(先煎)30 g,桂枝 9 g,泽泻 9 g,猪苓 9 g,白术 9 g,茯苓 15 g,柴胡 16 g,黄芩 6 g,姜半夏 9 g,生姜 9 g,紫菀 9 g,款冬花 9 g,射干 9 g,细辛 6 g,山药 12 g,枳实 6 g,陈皮 6 g,藿香 9 g。中药饮片购于老百姓大药房,药物浸泡 30 min 后,加水没过药面 5 cm,武火煎至沸腾后改文火,继续煎煮 20 min,取汁另置。继续加水,煎煮沸腾后,文火续煎 20 min,取汁。2 次药汁合并后浓缩至每毫升含生药 1 g,并用离心机去除药汁中的残渣,4℃保存备用;LPS(北京索莱宝科技有限公司,货号:L8880,批号:111C031);苏木素染液(北京中衫金桥生物技术有限公司,货号:ZLI-9610,批号:19120302);伊红染色液(北京索莱宝科技有限公司,货号:G1100,批号:20190805);白细胞介素-1 β

(IL-1 β)试剂盒(江苏酶免实业有限公司,货号:MM-0040M2,批号:202109);肿瘤坏死因子- α (TNF- α)试剂盒(江苏酶免实业有限公司,货号:MM-0132M2,批号:202109);白细胞介素-10(IL-10)试剂盒(江苏酶免实业有限公司,货号:MM-0176M2,批号:202109)。

1.3 主要仪器 全自动样品快速研磨仪(上海净信实业发展有限公司,Tiss-12);高速台式冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司,型号:H1750R);旋涡混合器(常州越新仪器制造有限公司,型号:XH-C);全自动酶标仪(北京六一生物科技有限公司,WD-2102B,);冷藏冷冻箱(美的,型号:BD/BC-415DKEM);电热恒温培养箱(山东博科生物产业有限公司,型号:DHP-9054);切片机(德国莱卡仪器有限公司,型号:RM2235);电热鼓风干燥箱(上海跃进医疗器械有限公司,型号:HG-ZF-101-1);-80℃冰箱(山东博科生物产业有限公司,型号:BDF-86V348);显微镜(奥林巴斯株式会社 OLYMPUS,型号:BX43)。

2 实验方法

2.1 动物分组及模型制备 C57BL/6 小鼠 30 只,随机分为空白对照组、模型组和治疗组,每组各 10 只。适应性饲养 7 d,模型组和治疗组小鼠参考文献[4]采用气道滴注 LPS 的方法制备急性肺损伤模型。方法:异戊巴比妥钠(10 mg/kg)麻醉小鼠,将小鼠四肢固定于泡沫板上,颈部切开,暴露气管。用 1 ml 注射器经气管壁插入气管内,将 LPS (5 mg/kg)快速滴注小鼠气管中。完成后将泡沫板倾斜 60°~70°,并静置 5 min,防止 LPS 逆流。该模型前期已通过预实验进行验证,模型成功标准:肺组织病理切片 HE 染色显示中性粒细胞的浸润增多,肺泡壁增厚,红细胞大量渗出;肺组织中炎性因子表达升高。空白对照组气道滴注等量 0.9%氯化钠注射液。

2.2 给药方法 造模 2 h 后,空白对照组、模型组

给予 0.9%氯化钠注射液 0.3 ml 灌胃,治疗组给予清肺排毒汤 0.3 ml 灌胃,均间隔 8 h,连续给药 3 次。药物剂量换算方案:小鼠平均体质量约 30 g,按 60 kg 成人体表面积进行等效换算,小鼠的用药剂量为临床成人用药剂量的 9.1 倍。算出等效剂量后,再按成人 1 d 等效剂量分 3 次进行给药。

2.3 观察指标

2.3.1 一般体征 观察各组小鼠造模及给药后的一般情况变化,包括毛发光泽、精神状态、呼吸、食欲、活动情况等。

2.3.2 肺组织 HE 染色 末次给药 12 h 后处死大鼠,取小鼠肺组织流水冲洗数小时,经 70%、80%、90%各级乙醇溶液脱水,纯乙醇、二甲苯等量混合液 15 min,二甲苯 I 15 min、II 15 min(至透明为止)。放入二甲苯和石蜡各半的混合液 15 min,再放入石蜡 I、石蜡 II、透蜡各 50~60 min。石蜡包埋,切片。将石蜡切片进行烤片,然后脱蜡,水化。将已入蒸馏水的切片放入苏木精水溶液中染色 3 min,盐酸乙醇分化液分化 15s,稍水洗,返蓝液返蓝 15s,流水冲洗,伊红染色 3 min,流水冲洗,脱水,透明,封片,镜检。

2.3.3 肺湿干质量比值测定 用滤纸小心擦拭肺组织表面水分后并置于分析天平测定肺湿质量,于 80℃烤箱内烘烤。2d 后取出干燥的肺组织再次测定肺干质量,计算湿/干质量(W/D) 比值。

2.3.4 ELISA 检测肺组织炎症因子含量 取小鼠肺泡灌洗液,使用双抗体夹心法检测 1L-10、1L-1β 和 TNF-α 的表达,根据试剂盒说明进行。

2.4 统计学方法 应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。所有实验重复 3 次,定量结果采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。2 组之间定量数值比较采用独立样本 *t* 检验,多组之间定量数值比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 法,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 实验结果

3.1 一般体征 经适应性喂养 7 d,各组小鼠一般情况良好。空白对照组小鼠毛色有光泽,精神好,活动频繁,食欲正常,无扎堆情况。造模后,造模小鼠逐渐出现呼吸异常、喘促,精神差,身体发颤,食欲不佳,扎堆聚集等现象。模型组与治疗组均有 1 只小鼠死亡。经清肺排毒汤灌胃治疗 24 h

后,模型组身体发颤情况减轻,其余情况无改善;治疗组小鼠喘促减轻,食欲不佳,精神萎靡,喜好扎堆。

3.2 各组小鼠肺组织病理结构变化 空白对照组小鼠肺组织结构正常,肺泡间隔厚度正常,未见明显的炎症浸润。模型组小鼠肺组织结构发生破坏,肺泡间隔明显变宽,肺泡萎缩,肺泡壁水肿充血,伴有大量炎症浸润。治疗组肺组织破坏程度减轻,肺泡间隔厚度变小,充血水肿有所缓解,炎症浸润现象减少。(见图 1)

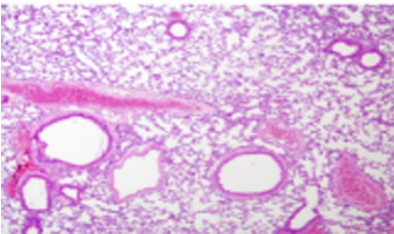


图 1-1 空白对照组

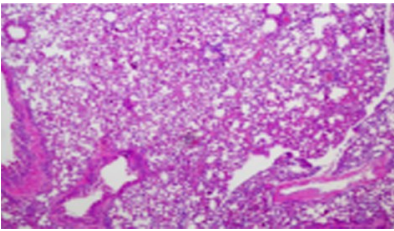


图 1-2 模型组

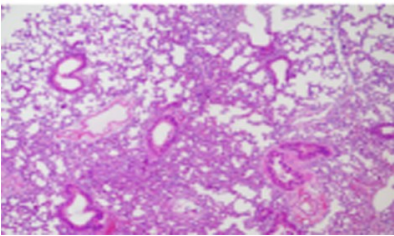


图 1-3 治疗组

图 1 各组小鼠肺组织病理结构比较(HE,×100)

3.3 各组小鼠肺湿干质量比值比较 与空白对照组比较,模型组肺组织湿干质量比值增高($P<0.05$),表明模型组出现肺水肿。与模型组比较,治疗组肺组织湿干质量比值降低($P<0.05$),表明清肺排毒汤可减轻急性肺损伤过程中的肺水肿。(见表 1)

表 1 各组小鼠肺湿干质量比值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数(只)	肺湿干质量比值
空白对照组	10	3.92 ± 0.86
模型组	9	7.23 ± 0.35 ^a
治疗组	9	4.92 ± 0.53 ^b

注:与空白对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$ 。

3.4 各组小鼠肺组织炎症因子表达水平比较 与空白对照组比较,模型组 IL-1 β 和 TNF- α 表达水平上调,IL-10 表达水平下调($P<0.05$);与模型组比较,治疗组 IL-1 β 和 TNF- α 表达水平均下调,IL-10 表达水平上调($P<0.05$),表明清肺排毒汤可影响 LPS 诱导的急性肺损伤炎症相关因子的表达。(见表 2)

表 2 各组小鼠肺组织炎症因子表达水平比较
($\bar{x}\pm s$,ng/ml)

组别	只数(只)	IL-1 β	TNF- α	IL-10
空白对照组	10	45.01 $\pm$ 0.32	183.55 $\pm$ 6.90	164.97 $\pm$ 3.13
模型组	9	50.19 $\pm$ 0.97 ^a	238.00 $\pm$ 3.70 ^a	146.40 $\pm$ 0.64 ^a
治疗组	9	49.37 $\pm$ 0.34 ^b	193.99 $\pm$ 10.36 ^b	161.66 $\pm$ 0.79 ^b

注:与空白对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$ 。

4 讨 论

急性肺损伤临床表现为喘、满、昏、热,其中尤以喘、满表现更甚,多数医家将其归属于中医学“暴喘”范畴,包括“喘促”和“喘脱”^[5]。《灵枢·五阅五使》载:“故肺病者,喘息鼻张。”《丹溪心法·喘》载:“六淫七情之所感伤,饱食动作,脏气不和,呼吸之息,不得宣畅而为喘急。”《内科通论·血症论·卷八》载:“人之元气,生于肾而出于肺,肺阴不能制节,肾阳不能归根,则为喘脱之证。”本病病位主要在肺和肾,病机虚实夹杂,关键在于瘀、热、水、虚 4 个方面^[6]。肺为气之主,主气司呼吸,开窍于鼻,外合皮毛,且肺为娇脏,不耐寒热,若外邪侵袭,可使呼吸不利,肺气上逆而致喘促。肺失宣降,通调水道功能失常,水津聚而为痰,壅滞于肺,故见喘息不得平卧。肾主纳气,肾元不固,摄纳失常,则气不归元,亦可气逆而喘。晚期气阴亏耗,阴损及阳,阳微欲绝可导致喘脱。

大量研究表明,ALI 早期的炎症级联放大是启动和加速疾病进展的关键节点^[7-8]。2019 年新型冠状病毒肺炎患者存在不同程度的肺损伤,造成相应的呼吸道症状。短时间内发生的细胞因子风暴对患者的肺组织造成了严重的病理损伤,细胞因子风暴的强弱与疾病的严重程度相关^[9]。自疫情爆发以来,中医药深入介入,全程救治,开创了中西医结合抗疫的新局面。清肺排毒汤作为通用方,被多版诊疗方案所推荐,用于治疗轻型、普通型、重型患者,危重型患者也可结合实际情况合理使用^[10-11]。

清肺排毒汤组方源自《伤寒杂病论》,主要由麻黄、炙甘草、杏仁和生石膏等 21 味中药组成,涉及麻杏石甘汤、五苓散、小柴胡汤及射干麻黄汤 4 首经方^[12]。方中麻杏石甘汤辛凉宣泄、清肺平喘,麻黄与生石膏相伍,一寒一热,既辛散经表之寒邪,又清泄肺中之热,而麻黄与杏仁相伍,一宣一降,可调畅肺之气机,宣肺平喘。五苓散甘淡渗利,辅以桂枝通三焦水道之阳气,温阳化气以助利水,解表散邪以祛表邪,使热从小便出;小柴胡汤解表散热,和解少阳,运转枢机、调理三焦,助肺脾行散寒湿疫毒;射干麻黄汤可温肺散寒、化饮涤痰,细辛、半夏、生姜宣散中焦之湿,兼散肺内水饮。紫菀、款冬花、射干则可泻肺豁痰化饮,制肺内之寒湿。4 首方剂合用,共奏解表宣肺、祛痰平喘之功,能有效缓解 ALI 患者发热、胸闷、咳喘等症状,另外,藿香芳香化浊,与茯苓、白术、山药、陈皮四味健脾除湿药共达培土生金之功,缓解腹胀、腹泻等胃肠症状。多项回顾性分析研究显示清肺排毒汤可改善新型冠状病毒肺炎患者临床症状、中医证候,促进核酸结果转阴,减少住院天数及不良反应发生率^[13-15]。

新型冠状病毒肺炎病程进展快,ALI 症状明显,清肺排毒汤在临床上能够获得良好疗效,可能与其减轻早期炎症级联放大反应,减弱细胞因子风暴有关。有学者利用网络药理学和分子对接技术预测了清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的潜在作用机制,结果显示该方主要通过槲皮素、木犀草素、山柰酚等主要成分作用于白细胞介素、肿瘤坏死因子、丝裂原活化蛋白激酶等关键分子,影响 Toll 样受体通路、白细胞介素信号通路、肿瘤坏死因子信号通路等途径,进而发挥免疫调节、抗感染、抑制炎症风暴等作用^[16]。王琨等^[17]通过体外实验从多个角度证明清肺排毒汤具有较好的体外抗冠状病毒活性,主要作用于病毒感染的早期阶段。

本实验结果显示,清肺排毒汤对 LPS 诱导的 ALI 模型小鼠有明显的治疗作用,能改善 ALI 模型小鼠一般情况及组织病理变化,减轻肺水肿症状,下调致炎因子 IL-1 β 和 TNF- α 的表达,并增加抑炎因子 IL-10 的表达。这提示清肺排毒汤可影响下游炎症因子的表达,抑制细胞因子风暴,从而改善 ALI 炎症反应。

参考文献

- [1] BELLANI G, LAFFEY JG, PHAM T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. JAMA, 2016, 315(8): 788-800.
- [2] FERGUSON ND, COOK DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2013, 368(9): 795-805.
- [3] 任正肖, 车萍, 李紫薇, 等. NLRP3 炎性体与 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 肺损伤的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2021, 37(9): 844-850.
- [4] 顾玮, 张丽, 刘国权. 气道滴注与腹腔注射脂多糖建立小鼠急性肺损伤模型的效果比较[J]. 山西医科大学学报, 2020, 51(11): 1206-1210.
- [5] 苏景深, 刘恩顺, 赵鑫民. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征中医药治疗研究进展[J]. 吉林中医药, 2019, 39(5): 696-700.
- [6] 陈岩, 白雪松, 隋吉峰, 等. 聚类分析研究急性呼吸窘迫综合征证候规律[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(11): 13-14.
- [7] FAN EKY, FAN J. Regulation of alveolar macrophage death in acute lung inflammation[J]. Respir Res, 2018, 19(1): 50.
- [8] MALAVIYA R, LASKIN JD, LASKIN DL. Anti-TNF α therapy in inflammatory lung diseases [J]. Pharmacol Ther, 2017, 180: 90-98.
- [9] 姜慧欣, 黄学涵, 林果, 等. 细胞因子风暴在 2019 新型冠状病毒肺炎肺损伤中的作用[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(2): 462-471.
- [10] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第五版 修正版) [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(2): 136-138.
- [11] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第六版) [J]. 天津中医药, 2020, 37(3): 242-246.
- [12] 佟琳, 马艳, 范逸品, 等. 基于文献的清肺排毒汤组方治疫应用规律探讨[J]. 中医杂志, 2021, 62(21): 1877-1881.
- [13] 孙易娜, 吕文亮, 李昊, 等. 清肺排毒汤治疗轻型/普通型新型冠状病毒肺炎 295 例多中心临床研究 [J]. 中医杂志, 2021, 62(7): 599-603.
- [14] 王晶亚, 李慧珍, 郭玉娜, 等. 清肺排毒汤联合西医常规疗法治疗老年新型冠状病毒肺炎 157 例临床疗效回顾性研究[J]. 中医杂志, 2021, 62(20): 1788-1794.
- [15] 孟军华, 何阳, 陈茜, 等. 清肺排毒汤治疗普通型/重型新型冠状病毒肺炎的回顾性研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(20): 2152-2157.
- [16] 刘斌, 龚照元, 李慧珍, 等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的文献研究 [J]. 中医杂志, 2021, 62(21): 1882-1889.
- [17] 王琨, 颜海燕, 吴硕, 等. 清肺排毒汤的体外抗冠状病毒作用研究[J]. 药理学, 2021, 56(5): 1400-1408.
- (收稿日期: 2022-04-03)
- (上接第 125 页)
- [19] 程艳刚, 谭金燕, 裴妙荣. 基于网络药理学的小檗素治疗 2 型糖尿病作用机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3): 51-55, 262.
- [20] 于航, 郑瑞芳, 苏文灵, 等. 基于肠道菌的黄酮类成分代谢特征及药理学思考 [J]. 药学学报, 2021, 56(7): 1757-1768, 1748.
- [21] 李莎莎, 李露, 吴璞, 等. JAK/STAT 信号通路相关蛋白在脂质肾损害大鼠肾脏组织中的表达及意义 [J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(9): 1165-1170.
- [22] 王洪海, 周颖臻, 刘利娟, 等. JAK2/STAT3 信号通路对大鼠脑缺血-再灌注后神经功能及凋亡蛋白的影响 [J]. 江苏医药, 2021, 47(4): 325-328, 320.
- [23] 褚璐, 任建华, 于晓忠. 2 型糖尿病患者 GSKR 基因多态性及巨噬细胞 STAT3 蛋白表达的研究 [J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(3): 325-329.
- [24] BACKES TOBISA M., LANGFERMANN DANIEL S., LESCH ANDREA, et al. Regulation and function of AP-1 in insulinoma cells and pancreatic β -cells [J]. Biochemical Pharmacology, 2021, 193(22): 114748.
- [25] 徐哲奕. 2 型糖尿病大血管并发症中血管平滑肌细胞增殖相关基因 DNA 甲基化的作用研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2014.
- [26] 许丽红, 骆天红, 赵英, 等. PKB α /Akt1 基因多态性与 2 型糖尿病的相关性研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(1): 62-65.
- [27] KUNG CHE-PEI, MURPHY MAUREEN E. The role of the p53 tumor suppressor in metabolism and diabetes [J]. The Journal of Endocrinology, 2016, 231(2): R61-R75.
- [28] 李欣, 王雨, 涂世伟, 等. 糖尿病周围神经病变中线粒体途径及相关通路凋亡机制研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(4): 200-204.
- [29] 唐梦熊. Tribble 3 在糖尿病心肌纤维化中的作用及其信号转导机制 [D]. 济南: 山东大学, 2007.
- [30] 杨秀颖, 张莉, 陈熙, 等. 2 型糖尿病周围神经病变机制研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(5): 598-602.
- [31] 鲍伟杰, 张文健, 许世清, 等. AGE-RAGE 系统在糖尿病神经病变中的作用 [J]. 生理科学进展, 2014, 45(2): 137-139.
- [32] 杜爱民, 袁莉. NADPH 氧化酶、氧化应激和糖尿病 [J]. 国外医学: 老年医学分册, 2007, 28(5): 225-228.
- [33] 王国凤, 徐宁, 尹冬, 等. 2 型糖尿病周围神经病变患者血清白介素 17A 水平变化及意义的研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(5): 347-351.
- (收稿日期: 2022-04-12)