

黄酮类化合物改善糖尿病周围神经病变机制研究进展

张可¹, 蒋慕蓉¹, 杨文丽¹, 刘秋梅¹, 刘弘毅^{2*}

1. 云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明 650051

2. 云南省中医医院 内分泌科, 云南 昆明 650021

摘要: 糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 作为糖尿病最常见的慢性并发症之一。近年来, 该病的发病率、致残致死率不断攀升, 严重影响患者的健康及生活质量。积极控制血糖、抗氧化、改善微循环、镇痛等治疗效果有限。中药因其具有多成分、多靶点、多种作用机制的特点, 越来越受到国内外的关注与重视。其中, 黄酮类化合物可通过调节血糖水平、抑制醛糖还原酶活性、抑制晚期糖基化终产物的产生、改善血脂水平、抑制氧化应激、抑制炎症反应、恢复自噬平衡、抑制细胞凋亡和增强神经营养信号转导等改善 DPN。通过对黄酮类化合物改善 DPN 的分子靶点和信号通路进行总结, 为阐明黄酮类化合物改善 DPN 的机制及临床运用提供参考。

关键词: 黄酮类化合物; 糖尿病周围神经病变; 槲皮素; 芦丁; 白藜芦醇; 木犀草素; 调节血糖; 抑制醛糖还原酶活性; 改善血脂; 抑制氧化应激; 抑制细胞凋亡

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)10-3539-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.10.031

Research progress on mechanism of flavonoids in improving diabetic peripheral neuropathy

ZHANG Ke¹, JIANG Murong¹, YANG Wenli¹, LIU Qiumei¹, LIU Hongyi²

1. The First Clinical Medical College, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650051, China

2. Department of Endocrinology, Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, China

Abstract: Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is one of the most common chronic complications of diabetes. In recent years, the incidence, disability and mortality rate of the disease have been rising, seriously affecting the health and quality of life of patients. Therapeutic effects such as active blood sugar control, antioxidant treatment, improvement of microcirculation, and analgesia are limited. Traditional Chinese medicine (TCM) has attracted more and more attention at home and abroad because of its multi-component, multi-target and multi-mechanism of action. Among them, flavonoids can improve DPN by regulating blood glucose levels, inhibiting aldose reductase activity, inhibiting the production of advanced glycation end products, improving blood lipid levels, inhibiting oxidative stress, inhibiting inflammatory responses, restoring autophagic homeostasis, inhibiting apoptosis, and enhancing neurotrophic signal transduction. This paper summarizes the molecular targets and signaling pathways of flavonoids to improve DPN, and provides a reference for elucidating the mechanism and clinical application of flavonoids in improving DPN.

Key words: flavonoids; diabetic peripheral neuropathy; quercetin; rutin; resveratrol; luteolin; regulation of blood glucose; inhibition of aldose reductase activity; improvement of blood lipids; inhibition of oxidative stress; inhibition of apoptosis

随着人民生活水平的提高和生活节奏的加快, 糖尿病的患病人群日益增多, 根据国际糖尿病联盟公布的数据, 全球大约有 53.7 亿 20~79 岁糖尿病患者, 预计到 2045 年将增至 78.3 亿^[1]。糖尿病已然

成为威胁人类健康的三大基础疾病之一。糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 作为糖尿病最常见的慢性并发症之一, 影响约 30% 的糖尿病患者^[2-3]。DPN 的典型症状包括感觉异常和运

收稿日期: 2024-01-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82360919); 国家自然科学基金资助项目 (81760856); 云南省科技厅中医联合项目面上项目 (202001AZ070001-054); 云南省科技厅中医联合项目面上项目 (202001AZ070001-060)

作者简介: 张可 (1998—), 女, 硕士研究生。研究方向为中医防治津液病。E-mail: 1264658364@qq.com

*通信作者: 刘弘毅 (1987—), 男, 副主任医师, 硕士生导师, 副教授, 从事中医防治津液病研究。E-mail: reallihongyi@126.com

功能障碍, 这些症状会随着病情的进展逐渐加重^[4]。DPN 患者常因痛温觉的减退或丧失, 对外界伤害性刺激的感知力下降, 易致神经性溃疡、截肢等^[5]。由于 DPN 的发病机制尚不明确, 所以目前仍以积极控制血糖、抗氧化应激、改善微循环、镇痛等对症治疗为主^[6], 但治疗效果有限。中药具有多成分、多靶点、多作用机制的特点, 符合复杂疾病的治疗要求, 越来越受到国内外的关注与重视。研究发现, 中药富含黄酮类、多酚类、生物碱类等多种生物活性成分。其中, 黄酮类化合物具有抗菌、抗炎、抗氧化、抗抑郁、抗肿瘤、抗糖尿病等多重生物活性而受到研究者的广泛关注。大量细胞和动物实验研究结果表明, 黄酮类化合物可通过调节疾病过程中的多种分子靶点和信号通路, 在预防和治疗 DPN 中发挥积极作用。本文对近几年国内外关于黄酮类化合物防治 DPN 的研究进展进行综述, 为阐明黄酮类化合物改善 DPN 的机制及临床运用提供参考。

1 调节血糖水平

高血糖作为神经病变的独立危险因素, 被视为是 DPN 的始发因素^[7]。高血糖通过多元醇途径、晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 形成等途径单独或共同作用导致细胞 Na^+ , K^+ -ATP 酶表达下调、线粒体功能障碍、内质网应激等, 最终造成神经细胞、神经胶质细胞等的损伤, 诱发 DPN^[8]。黄酮类化合物通过调控磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine phosphate activated protein kinase, AMPK) 等信号通路改善血糖代谢、降低血糖水平、减轻神经细胞、组织的损伤, 延缓 DPN 的发生。

1.1 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路在细胞生长、增殖等多个环节发挥关键作用。胰岛素通过 PI3K/Akt 信号通路参与调节血糖水平, 具体表现在胰岛素与其受体结合, 促使胰岛素受体底物磷酸化, 激活 PI3K/Akt 信号通路, 促使葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUT) 转位至细胞膜上, 将葡萄糖转运至细胞内氧化利用^[9]。PI3K/Akt 信号通路中的任一环节受阻, 都有可能导致胰岛素抵抗、血糖升高。黄酮类化合物通过调控 PI3K/Akt 信号通路改善血糖代谢, 降低血糖水平, 进而延缓 DPN 的发生。研究发现, 藤茶总黄酮和翻白草总黄酮可通过调节 PI3K/Akt 信号通路中相关蛋白表达, 促使肝脏发挥降糖作用, 降

低糖毒性^[10-11]。山柰酚通过上调 KKAy 小鼠骨骼肌 PI3K/Akt 信号通路中 *PI3K*、*Akt*、*GLUT4* 基因及相应蛋白的表达降低血糖^[12]。葛根素可通过激活 PI3K/Akt 信号通路中关键蛋白的表达, 抑制肝糖异生^[13-14]。异槲皮苷可激活 PI3K/Akt 信号通路, 改善人肝癌 HepG2 细胞的胰岛素抵抗状态^[15]。紫藤花黄酮富集物通过激活 PI3K/Akt/GLUT4 通路来刺激葡萄糖摄取以缓解 2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM)^[16]。类黄酮可有效激活胰岛素信号转导通路 PI3K/Akt, 增加组织对葡萄糖的摄取利用, 降低糖异生, 继而改善高血糖及高胰岛素血症, 减少高糖对肝脏产生的毒性及损伤^[17]。黄芩苷可通过激活 PI3K/Akt 信号通路降低小鼠成肌 C2C12 细胞的高血糖水平^[18]。

1.2 AMPK 信号通路

AMPK 信号通路与血糖之间存在密切的关系, AMPK 信号通路通过调节细胞的能量状态和代谢过程, 直接或间接影响血糖水平^[19]。黄酮类化合物通过调控 AMPK 信号转导通路改善血糖代谢, 降低血糖水平, 进而改善 DPN。Wang 等^[20]利用黄芩苷及其代谢产物对胰岛素抵抗型 HepG2 细胞进行干预, 结果显示黄芩苷及其代谢物能够通过调控 AMPK 信号通路, 增加葡萄糖消耗, 促进 p-AMPK 蛋白表达, 抑制磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)、葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G-6-Pase) 和 GLUT2 蛋白表达, 抑制糖异生。高俊凤等^[21]研究发现葛根素可能通过调节肝脏 Fetuin B-AMPK/ACC 信号通路减轻链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠胰岛素抵抗, 降低模型小鼠的空腹血糖。另有研究表明, 芦丁能通过抑制 G-6-Pase 活性、增强己糖激酶活性, 激活肌肉和脂肪组织中的 GLUT4, 上调 AMPK 的表达, 维持葡萄糖稳态, 改善葡萄糖耐量异常^[22-23]。黄酮类化合物改善 DPN 的血糖调节作用机制见图 1。

2 抑制醛糖还原酶活性

多元醇通路是葡萄糖代谢的一条重要旁路, 醛糖还原酶是多元醇通路的关键限速酶。正常生理状态下, 血糖浓度较低, 醛糖还原酶处于抑制状态, 此时的葡萄糖很少转化为山梨醇。然而, 当机体处于高糖状态时, 高血糖会导致己糖激酶饱和, 进而激活醛糖还原酶。醛糖还原酶将过量的葡萄糖转化为山梨醇, 山梨醇代谢缓慢, 在细胞内大量集聚, 引

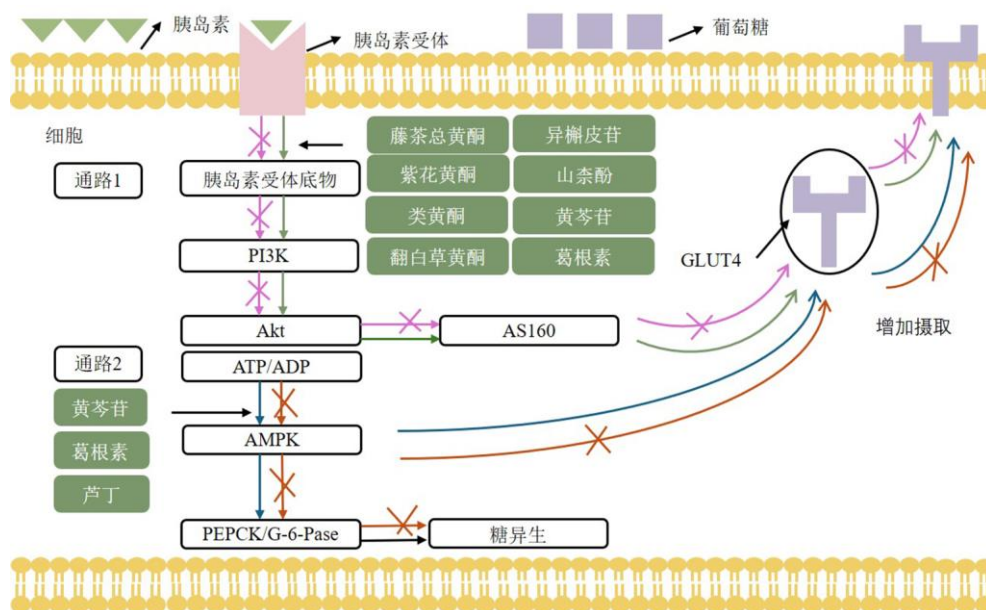


图1 黄酮类化合物改善 DPN 的血糖调节作用机制

Fig. 1 Flavonoids improve blood glucose regulation mechanism of DPN

起细胞内渗透压升高，导致细胞水肿和变性坏死^[24]。细胞内山梨醇等的大量集聚导致肌醇、腺苷等亲脂性物质减少，能量生成底物减少，ATP 产量减少，细胞代谢减弱， Na^+ 、 K^+ -ATP 酶和蛋白激酶 C 活性降低，影响细胞的正常功能，进而导致神经结构破坏与轴突运输受阻^[25]。此外，醛糖还原酶活性的增强还会减少谷胱甘肽的合成，导致氧化应激，使机体的抗氧化能力降低；此外，醛糖还原酶活性增强还会激活核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)，减少神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 的产生，使神经传导速度减慢、神经组织修复障碍^[26]。王新嘉等^[27]发现槲皮素可有效抑制醛糖还原酶的活性，提高 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶活性，改善大鼠神经传导。芦丁通过减少自由基的生成来抑制醛糖还原酶的活性^[28]。

3 抑制 AGEs 的产生

AGEs 是蛋白质、脂质或核酸等大分子物质的游离氨基与还原糖的醛基在非酶促条件下经缩合、重排、裂解、氧化修饰后形成的稳定终产物^[29]。持续的高糖环境会加速 AGEs 的生成。AGEs 在人体内广泛集聚，引发氧化应激和炎症反应，参与糖尿病及其相关并发症的发生发展。AGEs 沉积在轴突和髓鞘等神经组织上导致神经细胞、雪旺细胞及神经胶质细胞等发生多种病理改变，致使神经变性，进而诱导 DPN 的发生^[30]。AGEs 与其受体结合，激

活 PI3K、AMPK 等信号转导通路，引发相应基因的表达，对神经组织造成严重损害^[31]。研究发现，某些天然产物或活性成分能够显著抑制机体内 AGEs 的生成。体内、体外实验均证明槲皮素能够有效减少 AGEs 的生成和蓄积^[32]。孙涛等^[33]发现竹叶黄酮可以与糖基化反应产生的自由基结合，从而抑制糖基化反应的进程，最终抑制 AGEs 的产生。山柰酚可通过影响 AGEs/AGEs 受体信号轴，抑制血糖升高，降低脂质过氧化，营养神经，改善神经传导功能，缓解 DPN 疼痛症状^[34]。黄芩素可减少 DM 患者血清中 AGEs 的含量，从而减轻其对周围神经系统的损害，延缓病程进展^[35]。黄酮类化合物改善 DPN 的抑制醛糖还原酶活性、抑制 AGEs 产生的作用机制见图 2。

4 改善血脂水平

研究表明，脂质代谢紊乱是糖尿病患者并发 DPN 的重要危险因素，脂质代谢紊乱可能在 DPN 的发展过程中发挥着关键作用^[36-37]。黄酮类化合物通过调节脂代谢来改善 DPN。有研究证实，芦丁能显著降低 T2DM 大鼠的空腹血糖水平，同时降低血清中三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇及极低密度脂蛋白胆固醇的表达，提高高密度脂蛋白胆固醇的水平，同时增强大鼠对胰岛素的敏感性^[38]。银杏黄酮通过降低体内游离脂肪酸和瘦素水平，提高脂联素水平，调节脂质代谢紊乱^[39]，维持脂质代谢的平衡。

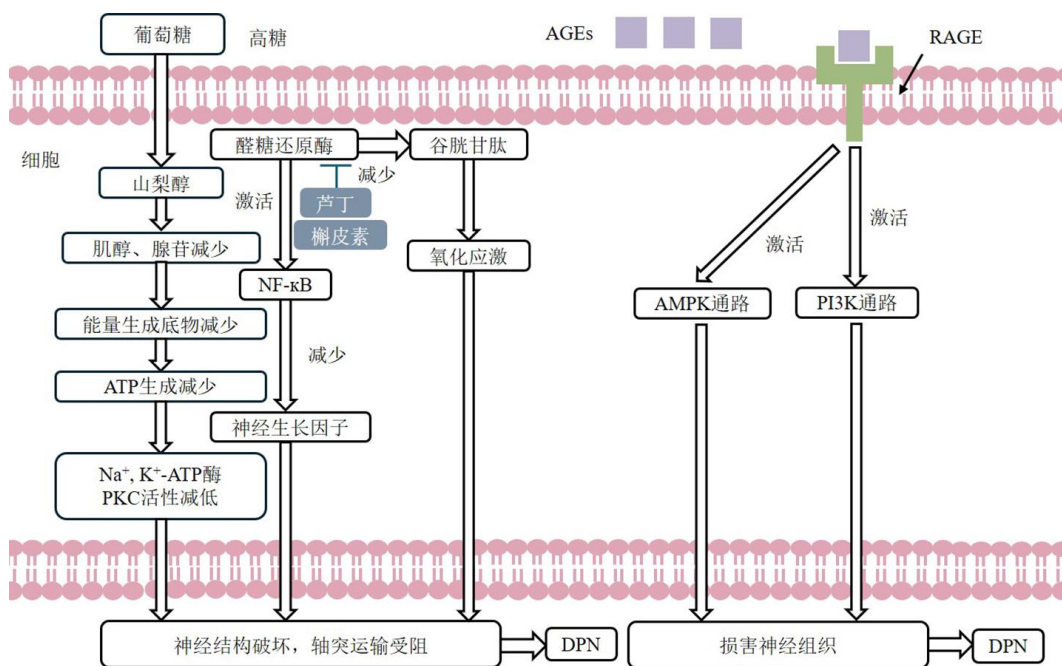


图2 黄酮类化合物改善 DPN 的抑制醛糖还原酶活性、抑制 AGEs 产生的作用机制

Fig. 2 Flavonoids improved mechanism of action of DPN in inhibiting activity of aldose reductase and inhibiting production of AGEs

此外，镰形棘豆总黄酮通过促进糖尿病小鼠瘦素、脂联素的大量分泌，在一定程度上可改善 T2DM 小鼠的脂质代谢^[40]。

5 抑制氧化应激

氧化应激是指体内活性氧与抗氧化系统之间稳态失衡所引起的一系列反应。线粒体是活性氧产生的重要场所，其功能障碍亦可增加活性氧的生成^[35]。活性氧对神经组织有直接毒性作用，同时，作为一种信号，活性氧能够刺激细胞内一系列信号通路，被激活的不同通路通过直接或间接作用，引发细胞功能紊乱和循环障碍^[41]。氧化应激是 DPN 所有发病机制中最为重要和普遍的机制之一，而调控氧化应激状态是改善 DPN 的重要手段^[42]。黄酮类化合物具有良好的抗氧化应激作用，可通过多种通路减轻氧化应激，防止神经损伤。

5.1 核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 信号通路

Nrf2 是重要的核转录因子，其信号通路在维护氧化还原平衡中发挥着重要作用^[43]。多项研究表明 Nrf2 信号通路与糖尿病及 DPN 密切相关。具体表现为在糖尿病状态下，持续的高血糖导致活性氧增加，使机体发生氧化应激并暂时激活 Nrf2；但高血糖除暂时激活 Nrf2 外，还可诱导细胞外相关激酶的激活，抑制 Nrf2 的持续活化，使其活性降低，导致

机体抗氧化防御功能受损，主要表现在抗氧化酶水平的降低，如超氧化物歧化酶和谷胱甘肽等；此外，Nrf2 活性下降还会降低脱氧酶的含量，如血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 和醌氧化还原酶 1 (quinone oxidoreductase 1, NQO1)，这一过程引发氧化和硝化应激，导致周围神经的累积损伤、神经组织的血供受损、缓激肽和前列腺素等的释放增多，及疼痛敏感性的升高，并最终促进神经性疼痛的发展^[44-45]。黄酮类化合物可通过调节 Nrf2 信号通路，抑制氧化应激，在一定程度上延缓 DPN 的发生。Jeong 等^[46]研究表明，黄芩素可通过调控 Nrf2 信号通路，缓解 H₂O₂ 诱导的线粒体损伤，清除活性氧，抑制氧化应激，保护周围神经，治疗 DPN。此外，木犀草素能够显著增加 DPN 大鼠坐骨神经内的血流量，上调大鼠背根神经节中 Nrf2 及其下游蛋白 HO-1 的表达，降低活性氧生成，增加抗氧化酶含量，从而改善 DPN^[47]。Bachawal 等^[48]研究发现桑色素可增加糖尿病大鼠坐骨神经中 Nrf2 的表达，促进小鼠神经母细胞瘤细胞中 Nrf2 的核内转运，增加下游 HO-1、NQO1 蛋白的表达，发挥清除氧自由基和保护神经的作用。此外，芦丁通过调控 Nrf2 信号通路降低大鼠的氧化应激^[49]。

5.2 p38 MAPK 信号通路

p38 MAPK 作为重要的信号转导因子备受关

注。研究发现,氧化应激与 p38 MAPK 密切相关,氧化应激能促使 p38 MAPK 的磷酸化水平升高,进而引发神经细胞的受损,进而引发 DPN。抑制 p38 MAPK 活性对于延缓 DPN 的发生具有一定的作用。而黄酮类化合物能够通过调节 p38 MAPK 信号通路来改善 DPN^[50]。黄芩素,是从黄芩中分离纯化出的一种黄酮类化合物,具备抑制炎症反应、抑制氧化应激、保护神经等多重功能^[51]。Stavniichuk 等^[52]研究发现,黄芩素能够改善小鼠的热痛觉和触觉,促进神经传导,其机制主要与抑制 p38 MAPK 信号通路的激活,减轻坐骨神经氧化应激密切相关。

6 抑制炎症反应

近年来,关于 DPN 的分子生物学研究认为,炎症反应与 DPN 的发生发展密切相关,众多炎症因子在炎症反应信号传递中扮演重要角色^[53]。目前认为与 DPN 关系最为密切的炎症因子包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、IL-10 及 IL-23。其中 IL-1 β 、IL-6、IL-23 具有促炎作用,而 IL-10 具有抗炎作用。TNF- α 作为炎症反应中的关键因子,可选择性地针对周围神经产生细胞毒作用,损伤神经内膜细胞,增加血管通透性,破坏血管神经屏障,最终导致神经系统遭受损伤。除炎症因子外,还有一系列蛋白也参与了炎症反应,其中 NF- κ B、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP1)、超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、激活蛋白-1 被认为是炎症反应过程中的关键蛋白^[54]。蔡文婷^[55]研究表明,hs-CRP 通过激活 NF- κ B 通路诱导多种炎症介质的产生,调控细胞凋亡,促进 DPN 的发生。

6.1 NF- κ B 信号通路

炎症反应在 DPN 的发病机制中扮演着重要角色,而 NF- κ B 作为一个重要的信号转录因子,在这一过程中发挥着关键的调控作用。NF- κ B 信号通路与 DPN 的发生发展密切相关,其介导的促炎反应被证明会加速 DPN 的恶化。研究证明,NF- κ B 通过调节炎症基因环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 产生具有神经毒性的一氧化氮,进而对神经轴突造成损伤^[56]。此外,NF- κ B 的活化容易导致 IL-1 β 等炎症因子水平升高,IL-1 β 通过诱导其他促炎因子、趋化因子和黏附分子的表达,影响

神经细胞增殖、改变血管通透性、减少神经内膜血流灌注,使周围神经缺血缺氧,加剧神经细胞炎症反应和凋亡^[57]。

NF- κ B 通路调控的促炎因子被认为是神经微血管损伤和传导障碍的关键因素,抑制 NF- κ B 通路可降低炎症因子的表达,减轻神经细胞的凋亡,改善周围神经损伤。大量研究表明,黄酮类化合物能够通过调控 NF- κ B 信号通路来抑制炎症反应,改善 DPN 的症状。绿萝花黄酮通过抑制 I κ B 激酶 α 、 β 激活,阻止 NF- κ B 二聚体的形成和 NF- κ B 信号通路的激活,改善 DPN 小鼠的运动、感觉神经传导速度,减轻坐骨神经炎症反应^[58]。槲皮素通过调控 NF- κ B 通路抑制炎症介质的释放,参与细胞凋亡^[59]。此外,异鼠李素和刺芒柄花素同样能够调控 NF- κ B 通路,抑制炎症介质的表达,对于 DPN 的症状改善具有良好效果^[60]。

6.2 Nrf2 信号通路

Nrf2 通过调节机体炎症反应参与并影响 DPN 的发生和发展。Nrf2 的基因缺失可能在一定程度上加重炎症反应,加剧 DPN 的病理进程。研究发现,在 Nrf2 基因缺失的小鼠中,促炎因子 (TNF- α 、IL) 及炎症相关蛋白 (COX-2、iNOS) 等的表达明显增加,提示 Nrf2 的基因缺陷可加重炎症反应^[61]。相反,在高糖处理后的大鼠雪旺 RSC96 细胞中,激活 Nrf2 能够下调炎症因子 IL-6、TNF- α 、COX-2 和 MCP1 基因的表达,表明 Nrf2 对高糖引起的神经炎症有一定的保护作用^[62]。此外,Nrf2 通路还可通过增加 HO-1 表达,抑制 p65 的核易位,进而抑制 NF- κ B 通路的激活,进一步说明 Nrf2 下游的 HO-1 也可通过抑制炎症反应,从而达到抗炎效果^[49]。因此,Nrf2 可直接和间接地调节机体炎症而影响 DPN 的发生发展。黄酮类化合物被发现可以通过调控 Nrf2 通路来抑制炎症反应,改善 DPN。Chen 等^[63]研究指出,鱼藤素可增加 DPN 大鼠背根神经节中 Nrf2 和 HO-1 的蛋白表达,抑制炎症因子 IL-6、TNF- α 的表达,从而有效延缓 DPN 的发展。芦丁可通过调节 Nrf2 信号通路,降低大鼠的神经炎症^[49]。

6.3 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路作为一个重要的信号转导通路,在 DPN 的发展过程中扮演着关键的角色,该通路通过参与炎症反应直接影响 DPN 的进程。研究表明,PI3K/Akt 信号通路的活性与炎症反应密切相关,其异常可能导致神经炎症的加剧。PI3K/Akt

信号通路的主要组成部分 PI3K、Akt 被认为是 NF-κB 的上游因子^[11]，PI3K/Akt 信号通路的异常可能导致 NF-κB 的过度激活，进而引发炎症反应。研究表明，糖尿病状态下，PI3K/Akt 信号通路受到抑制，导致 NF-κB 在细胞内大量积累。而 PI3K/Akt 通路

的激活可以减弱 pMCAO 模型大鼠 PI3K/Akt/Nrf2/NF-κB 级联信号，同时抑制促炎因子 *TNF-α*、*IL-6* 及 *NF-κB* 的 mRNA 和蛋白表达，从而减轻神经炎症和神经损伤^[64]。黄酮类化合物改善 DPN 的抑制氧化应激、抑制炎症反应的作用机制见图 3。

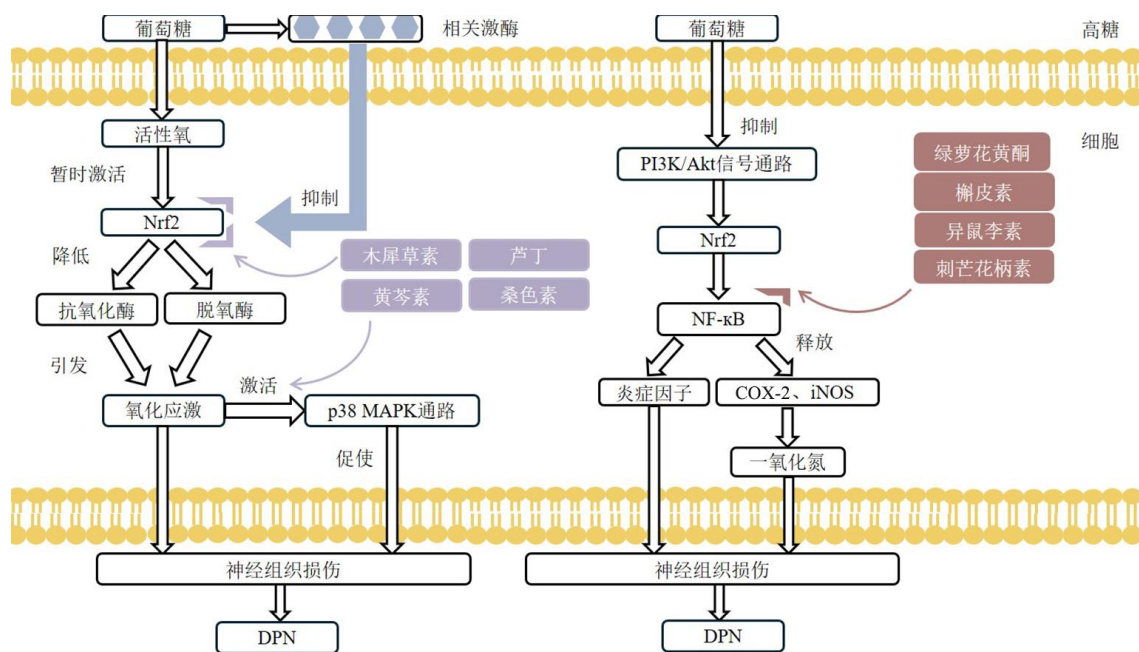


图 3 黄酮类化合物改善 DPN 的抑制氧化应激、抑制炎症反应的作用机制

Fig. 3 Flavonoids improve mechanism of action of DPN in inhibiting oxidative stress and inhibiting inflammatory response

7 恢复自噬平衡

自噬是神经组织清除有害物质的主要途径，通过降解蛋白质聚集物和清除受损细胞器，有效阻止有害物质对神经组织造成伤害^[65]。然而，长期的高糖环境改变了机体的自噬水平，自噬被抑制或过度激活给神经细胞带来不可逆的损伤，加速 DPN 的进程。为了减轻神经损伤、延缓 DPN 的发展，恢复自噬平衡尤为重要。自噬是中医药治疗 DPN 的重要靶点。研究指出，黄酮类化合物具有恢复神经细胞自噬平衡的能力，可在一定程度上延缓神经细胞的死亡。Qu 等^[66]研究发现，高糖环境下，RSC96 细胞的增殖活性受到明显抑制，自噬分子标记物微管相关蛋白 1-轻链 3 (microtubule associated proteins 1 light chain 3, MAP1LC3) 和 Beclin-1 的表达显著下降。然而，经槲皮素干预后，RSC96 细胞的增殖活性增强，MAP1LC3、Beclin-1 的蛋白表达显著上调，表明槲皮素可显著减轻高血糖诱导的 RSC96 细胞损伤，抑制细胞凋亡，保护神经细胞。另外，李丹等^[67]利用 RSC96 细胞高糖损伤模型，

发现葛根素可显著下调 MAP1LC3、Beclin-1 的表达，增强 p62 蛋白的表达，显著提高细胞存活率，表明葛根素可能通过抑制细胞的过度自噬，减轻高血糖对 RSC96 细胞的损伤。Yerra 等^[68]发现异甘草素可通过沉默信息调节因子 1 诱导 AMPK 信号通路，发挥促进线粒体自噬的功能，进而发挥保护神经，改善糖尿病神经病变症状的作用，为神经细胞提供更全面的保护。

8 抑制细胞凋亡

细胞凋亡是细胞程序性死亡的过程，在 DPN 的发展过程中发挥着重要的作用。研究表明，DPN 周围神经病变的损伤与雪旺细胞的凋亡密切相关^[69]。持续的高糖环境被证实会加速雪旺细胞和神经元细胞的凋亡，导致神经脱髓鞘和纤维变性，引发 DPN^[70]。研究指出，抑制异常的细胞凋亡可以有效缓解 DPN^[71]。p38 MAPK 作为 MAPK 家族的一员，有诱导神经细胞凋亡的作用。p38 MAPK 信号通路通过诱导神经凋亡参与神经病变的发生发展^[72]。研究结果显示，p38 MAPK 通路的激活可进一步调节

B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 等关键蛋白的表达, 最终引起神经细胞的凋亡^[73]。黄酮类化合物通过抑制 p38 MAPK 信

号通路的激活, 抑制雪旺细胞和神经细胞的异常凋亡, 从而减轻神经损伤。如黄芪黄酮通过抑制糖尿病大鼠中 p38 MAPK 信号通路的激活, 有效减轻周围神经损伤^[74]。黄酮类化合物改善 DPN 的恢复自噬平衡、抑制细胞凋亡的作用机制见图 4。

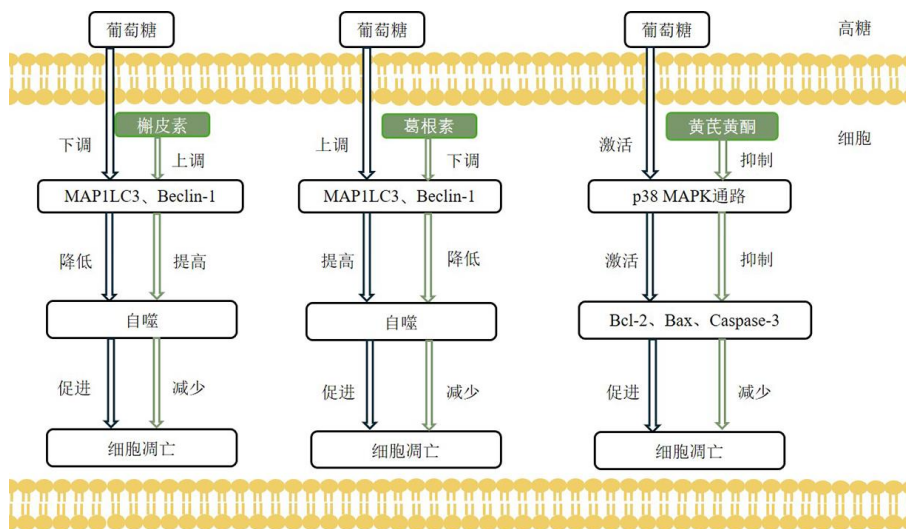


图 4 黄酮类化合物改善 DPN 的恢复自噬平衡、抑制细胞凋亡的作用机制

Fig. 4 Flavonoids improve mechanism of action of DPN to restore autophagic balance and inhibit apoptosis

9 增强神经营养信号转导

神经营养因子调节神经系统的神经存活、增殖^[75]。研究发现, 在糖尿病性神经病变及动物模型中, 神经营养因子减少, NGF 的分泌受到抑制, 而 NGF 的掺入可缓解小纤维和自主神经病理学的神经性变化^[76]。芹菜素、黄芩苷元、黄豆苷元、7,8-二羟基黄酮、5,7-二羟基黄酮、表没食子儿茶素-没食子酸酯、漆黄素、染料木黄酮、异鼠李素、甘草素、木犀草素、川陈皮素、槲皮素和黄芩素等多种黄酮类化合物可增强神经元存活率, 促进神经突在体外生长^[77]。在小鼠模型中, 发现漆黄素可增加磷酸化细胞外信号调节激酶 (extracellular signal regulated kinase, ERK) 和 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 通路中脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达^[77]。在啮齿动物中施用白藜芦醇可增加 p-ERK/p-CREB 通路中 BDNF 和胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) 的表达^[77]。黄酮类化合物改善 DPN 的增强神经营养信号转导的作用机制见图 5。

10 结语与展望

随着全球糖尿病患者病率的不断攀升, DPN 的发

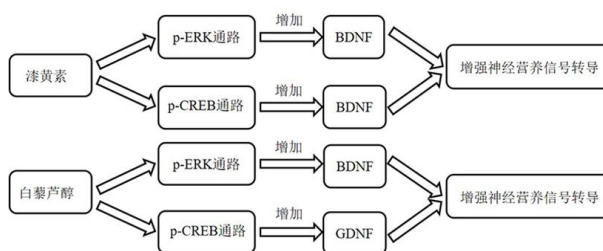


图 5 黄酮类化合物通过增强神经营养信号转导改善 DPN 的作用机制

Fig. 5 Flavonoids improve mechanism of action of DPN to enhance neurotrophic signal transduction

病率也在持续上升, 给社会和医疗体系带来沉重负担。黄酮类化合物作为一种具有多种生物活性的天然化合物, 能通过多种机制改善 DPN。本文从黄酮类化合物调节血糖水平、抑制醛糖还原酶活性、抑制 AGEs 的产生、改善血脂水平、抑制氧化应激、抑制炎症反应、恢复自噬平衡、抑制细胞凋亡和增强神经营养信号转导等方面进行总结, 归纳黄酮类化合物改善 DPN 的作用机制。

然而, 目前黄酮类化合物治疗 DPN 的研究还存在一些局限。首先, 与许多天然产物一样, 大多数黄酮类化合物的水溶性较差, 限制了其在临床上的运用。目前已有研究尝试通过制剂的手段解决这一

问题^[78-79]。周周^[80]通过溶剂蒸发法利用 PVP40 与木犀草素形成了水溶性的固体分散系,提高了木犀草素的溶解性和稳定性。未来的研究应在深入挖掘黄酮类化合物改善 DPN 潜力的同时,加强药物设计方面的研究。其次,目前的研究多集中在动物模型和细胞水平,缺乏临床试验的数据支持。因此,需要开展更多的临床研究,评估黄酮类化合物在治疗 DPN 方面的安全性和有效性。此外,目前的研究主要关注黄酮类化合物的单独作用,而未考虑其与其他药物的联合应用。因此,未来研究可以进一步探讨黄酮类化合物与其他药物的联合治疗方案,以提高治疗效果,减少药物的不良反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 赵琦瑶,李皎月,温雅璐,等. 基于 CiteSpace 的中医药治疗糖尿病心肌病可视化分析 [J]. 中华全科医学, 2023, 21(12): 2064-2067.
- [2] Sun J, Wang Y, Zhang X Y, *et al.* Prevalence of peripheral neuropathy in patients with diabetes: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Prim Care Diabetes*, 2020, 14(5): 435-444.
- [3] Lin Q X, Li K Z, Chen Y N, *et al.* Oxidative stress in diabetic peripheral neuropathy: Pathway and mechanism-based treatment [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(8): 4574-4594.
- [4] 吕继宏,段玉红,张效科. 《糖尿病周围神经病变病证结合诊疗指南》解读 [J]. 现代中医药, 2022, 42(3): 32-36.
- [5] Liu X X, Chen D, Fu H M, *et al.* Development and validation of a risk prediction model for early diabetic peripheral neuropathy based on a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1128069.
- [6] Sendi R A, Mahrus A M, Saeed R M, *et al.* Diabetic peripheral neuropathy among Saudi diabetic patients: A multicenter cross-sectional study at primary health care setting [J]. *J Family Med Prim Care*, 2020, 9(1): 197-201.
- [7] 石桩,杜兰,澈力格尔,等. 糖尿病周围神经病变相关机制研究进展 [J]. 足踝外科电子杂志, 2021, 8(1): 53-56.
- [8] 马雅琼,马博清. 血糖波动与 2 型糖尿病周围神经病变的关系研究进展 [J]. 中国医药科学, 2020, 10(17): 60-65.
- [9] Ruan Y T, Lin N, Ma Q, *et al.* Circulating LncRNAs analysis in patients with type 2 diabetes reveals novel genes influencing glucose metabolism and islet β -cell function [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(1): 335-350.
- [10] 孔晓妮,崔海燕,周洪雷. 翻白草总黄酮对 2 型糖尿病 db/db 小鼠降血糖的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3): 78-84.
- [11] 荣晓哲,林帅军,王瑞. 基于 PI3K/Akt 信号通路探究藤茶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢、氧化应激损伤的干预作用 [J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(11): 2041-2048.
- [12] 张茁,孙文,刘铜华,等. 山柰酚对 2 型糖尿病小鼠骨骼肌 PI3K-Akt-GLUT4 信号通路的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(7): 1139-1143.
- [13] Chen X, Qian L, Wang B J, *et al.* Synergistic hypoglycemic effects of pumpkin polysaccharides and puerarin on type II diabetes mellitus mice [J]. *Molecules*, 2019, 24(5): 955.
- [14] Liu Y H, Qiu Y, Chen Q G, *et al.* Puerarin suppresses the hepatic gluconeogenesis via activation of PI3K/Akt signaling pathway in diabetic rats and HepG2 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111325.
- [15] 张传艺. CircPIK3R1 靶向 miR-29a-3p 调控糖尿病胰岛素抵抗的分子机制及异槲皮苷的作用 [D]. 桂林: 桂林医学院, 2022.
- [16] 周童曦. 荛草素和紫藤花黄酮富集物的抗糖尿病活性与作用机制研究 [D]. 武汉: 中南民族大学, 2022.
- [17] Wang Z M, Zhong C Y, Zhao G J. Polyphenol epigallocatechin-3-gallate alleviates high glucose-induced H9C2 cell damage through PI3K/Akt pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(18): 4236-4242.
- [18] Kuo Y T, Lin C C, Kuo H T, *et al.* Identification of baicalin from Bofutsushosan and Daisaikoto as a potent inducer of glucose uptake and modulator of insulin signaling-associated pathways [J]. *J Food Drug Anal*, 2019, 27(1): 240-248.
- [19] 王江侠,杨丽霞,米登海,等. 当归多糖对糖尿病肾病 KK-Ay 小鼠肾脏 AMPK 信号通路及线粒体自噬的影响 [J]. 中草药, 2023, 54(10): 3189-3196.
- [20] Wang T, Jiang H M, Cao S J, *et al.* Baicalin and its metabolites suppresses gluconeogenesis through activation of AMPK or Akt in insulin resistant HepG-2 cells [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 141: 92-100.
- [21] 高俊凤,刘曼曼,郭召平,等. 葛根素通过 Fetuin B-AMPK/ACC 信号通路减轻 2 型糖尿病小鼠肝脏胰岛素抵抗 [J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(6): 839-846.
- [22] Kappel V D, Cazarolli L H, Pereira D F, *et al.* Involvement of GLUT-4 in the stimulatory effect of rutin on glucose uptake in rat soleus muscle [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, 65(8): 1179-1186.
- [23] Seo S, Lee M S, Chang E, *et al.* Rutin increases muscle mitochondrial biogenesis with AMPK activation in high-fat diet-induced obese rats [J]. *Nutrients*, 2015, 7(9): 8152-8169.

- [24] 王宝江, 张家英, 李丹, 等. 槲皮素对糖尿病性周围神经病变治疗的实验研究 [J]. 中国医药导报, 2008, 5(14): 18-20.
- [25] 柴一琳, 王国强, 战群, 等. 益气活血类方治疗糖尿病周围神经病变作用机制研究进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2023, 39(7): 822-826.
- [26] Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? [J]. *J Diabetes Investig*, 2011, 2(1): 18-32.
- [27] 王新嘉, 何国芬, 李贵民, 等. 槲皮素对糖尿病大鼠周围神经病变的保护作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1997, 11(3): 74-75.
- [28] Nagasawa T, Tabata N, Ito Y, *et al.* Dietary G-rutin suppresses glycation in tissue proteins of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Mol Cell Biochem*, 2003, 252(1/2): 141-147.
- [29] 郑晓茂, 茹琴, 陈琳, 等. 晚期糖基化终产物对糖尿病及其并发症的影响和干预的研究进展 [J]. 重庆医学, 2019, 48(13): 2292-2296.
- [30] Wang X, LI q, Han X, *et al.* Electroacupuncture alleviates diabetic peripheral neuropathy by regulating glycolipid-related GLO/AGEs/RAGE axis [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 655591.
- [31] Takaku S, Tsukamoto M, Niimi N, *et al.* Exendin-4 promotes schwann cell survival/migration and myelination *in vitro* [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 2971.
- [32] 唐丽霞, 朱开梅, 李典鹏, 等. 槲皮素脂质体对糖尿病大鼠肾脏糖基化终产物及其受体表达的影响 [J]. 天津医药, 2016, 44(1): 71-74.
- [33] 孙涛, 张亦鸣, 谢晶, 等. 竹叶黄酮与谷胱甘肽对食源性非酶糖基化的抑制 [J]. 食品工业科技, 2014, 35(10): 106-109.
- [34] Kishore L, Kaur N, Singh R. Effect of kaempferol isolated from seeds of *Eruca sativa* on changes of pain sensitivity in streptozotocin-induced diabetic neuropathy [J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(4): 993-1003.
- [35] 王星, 李彩娜, 申竹芳. 黄芩素对糖尿病周围神经病变保护作用机制研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(1): 70-72.
- [36] Rumora A E, Lentz S I, Hinder L M, *et al.* Dyslipidemia impairs mitochondrial trafficking and function in sensory neurons [J]. *FASEB J*, 2018, 32(1): 195-207.
- [37] Feldman E L, Nave K A, Jensen T S, *et al.* New horizons in diabetic neuropathy: Mechanisms, bioenergetics, and pain [J]. *Neuron*, 2017, 93(6): 1296-1313.
- [38] Hsu C Y, Shih H Y, Chia Y C, *et al.* Rutin potentiates insulin receptor kinase to enhance insulin-dependent glucose transporter 4 translocation [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(6): 1168-1176.
- [39] 朱晓丹, 江冰洁, 刘新元, 等. 天然产物中黄酮多酚及生物碱类化合物治疗 2 型糖尿病研究进展 [J]. 中国现代中药, 2019, 21(11): 1592-1598.
- [40] 杨丽霞, 王志程, 李雪英, 等. 镰形棘豆总黄酮对糖尿病 KKAY 小鼠血脂及瘦素、脂联素、抵抗素的影响 [J]. 中医研究, 2016, 29(4): 61-63.
- [41] 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.
- [42] 郑书臣, 赵启韬, 桑晓宇, 等. 改善胰岛素抵抗的中药活性成分及作用机制研究进展 [J]. 山东中医杂志, 2021, 40(1): 94-99.
- [43] 刘平方, 蔡承哲, 冯小倩, 等. Nrf2-ARE 信号通路影响糖尿病心肌梗死氧化应激的机制研究 [J]. 吉林医学, 2023, 44(11): 3021-3024.
- [44] 郭楠, 李彩娜, 张艳霞, 等. 基于 Nrf2/ARE 信号通路改善糖尿病周围神经病变的中药有效成分的研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(22): 3838-3843.
- [45] Kansanen E, Kuosmanen S M, Leinonen H, *et al.* The Keap1-Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer [J]. *Redox Biol*, 2013, 1(1): 45-49.
- [46] Jeong J Y, Cha H J, Choi E O, *et al.* Activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway contributes to the protective effects of baicalein against oxidative stress-induced DNA damage and apoptosis in HEI193 Schwann cells [J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(1): 145-155.
- [47] 徐春阳, 李文兰, 杨秀颖, 等. 天然产物防治糖尿病周围神经病变的研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(4): 199-203.
- [48] Bachewal P, Gundu C, Yerra V G, *et al.* Morin exerts neuroprotection via attenuation of ROS induced oxidative damage and neuroinflammation in experimental diabetic neuropathy [J]. *Biofactors*, 2018, 44(2): 109-122.
- [49] Mittal R, Kumar A, Singh D P, *et al.* Ameliorative potential of rutin in combination with nimesulide in STZ model of diabetic neuropathy: Targeting Nrf2/HO-1/NF-kB and COX signalling pathway [J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(3): 755-768.
- [50] 覃春美, 李刚, 程宗华, 等. 山楂叶总黄酮调控肾组织 p38 MAPK 信号通路干预糖尿病肾病大鼠氧化应激损伤的实验研究 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(21): 3131-3134.
- [51] Gupta S, Buttar H S, Kaur G, *et al.* Baicalein: Promising therapeutic applications with special reference to published patents [J]. *Pharm Pat Anal*, 2022, 11(1): 23-32.
- [52] Stavniichuk R, Drel V R, Shevalye H, *et al.* Baicalein alleviates diabetic peripheral neuropathy through

- inhibition of oxidative-nitrosative stress and p38 MAPK activation [J]. *Exp Neurol*, 2011, 230(1): 106-113.
- [53] 李纪新, 张旭明, 王文茹, 等. 口服中成药治疗 2 型糖尿病周围神经病变的网状 Meta 分析 [J]. *中草药*, 2023, 54(17): 5677-5695.
- [54] Kiguchi N, Kobayashi D, Saika F, *et al.* Pharmacological regulation of neuropathic pain driven by inflammatory macrophages [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2296.
- [55] 蔡文婷. 血清 hs-CRP、Hcy、Cys-C 水平与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性 [J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(7): 924-927.
- [56] Stino A M, Rumora A E, Kim B, *et al.* Evolving concepts on the role of dyslipidemia, bioenergetics, and inflammation in the pathogenesis and treatment of diabetic peripheral neuropathy [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2020, 25(2): 76-84.
- [57] 王三强, 王磊, 许敏光, 等. 基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路探究桃红四物汤对糖尿病周围神经病变大鼠炎症反应的影响 [J]. *陕西中医*, 2023, 44(6): 683-687.
- [58] 陈明霞, 马雪, 陈佩文, 等. 绿萝花黄酮对糖尿病周围神经病变小鼠运动神经传导速度及 NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *陕西中医*, 2022, 43(10): 1347-1353.
- [59] 戚金凤, 杜盼, 陶金正, 等. 基于网络药理学探讨黄芪桂枝五物汤防治糖尿病周围神经病变作用机制 [J]. *中国中医药图书情报杂志*, 2023, 47(2): 13-18.
- [60] 孔琬琳, 冷锦红. 基于网络药理学和分子对接探讨桂枝茯苓丸合芍药甘草汤治疗糖尿病周围神经病变作用机制 [J]. *中医临床研究*, 2021, 13(26): 5-11.
- [61] Yu M, Li H, Liu Q M, *et al.* Nuclear factor p65 interacts with Keap1 to repress the Nrf2-ARE pathway [J]. *Cell Signal*, 2011, 23(5): 883-892.
- [62] Xu C Y, Hou B Y, He P, *et al.* Neuroprotective effect of salvianolic acid A against diabetic peripheral neuropathy through modulation of Nrf2 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 6431459.
- [63] Chen J, Liu W J, Yi H, *et al.* The natural rotenoid deguelin ameliorates diabetic neuropathy by decreasing oxidative stress and plasma glucose levels in rats via the Nrf2 signalling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(3): 1164-1176.
- [64] 袁久术, 周阳明, 王雪茹, 等. 中医药通过 PI3K/Akt 信号通路防治糖尿病周围神经病变的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(13): 203-212.
- [65] 袁久术, 周阳明, 王雪茹, 等. 中医药通过自噬防治糖尿病周围神经病变作用机制研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(4): 165-170.
- [66] Qu L, Liang X C, Gu B, *et al.* Quercetin alleviates high glucose-induced Schwann cell damage by autophagy [J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(12): 1195-1203.
- [67] 李丹, 谭云霞, 喻保军, 等. 葛根素对高糖诱导的 RSC96 细胞凋亡和自噬相关蛋白的影响 [J]. *营养学报*, 2020, 42(3): 281-286.
- [68] Yerra V G, Kalvala A K, Kumar A. Isoliquiritigenin reduces oxidative damage and alleviates mitochondrial impairment by SIRT1 activation in experimental diabetic neuropathy [J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 47: 41-52.
- [69] 陈彦旭, 何流, 宋小彪, 等. 雪旺细胞凋亡与糖尿病周围神经病变的相关性 [J]. *生命的化学*, 2022, 42(1): 27-33.
- [70] 孙莹. 基于 Wnt 信号通路探讨筋脉通对糖尿病大鼠神经髓鞘及高糖培养雪旺细胞的修复作用 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.
- [71] Liu Y P, Shao S J, Guo H D. Schwann cells apoptosis is induced by high glucose in diabetic peripheral neuropathy [J]. *Life Sci*, 2020, 248: 117459.
- [72] 郭诗韵, 冯程程, 阿克拜尔·乌普, 等. 温通活血乳膏对糖尿病周围神经病变模型大鼠坐骨神经细胞 Bax、Bcl-2 的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(7): 1588-1591.
- [73] Fang W L, Zhao D Q, Wang F, *et al.* Neurotrophin[®] alleviates hippocampal neuron damage through a HIF-1 α /MAPK pathway [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23(5): 428-437.
- [74] 侯君, 成玥, 李佳识, 等. 黄芪黄酮对糖尿病周围神经病变大鼠背根神经节的保护作用及机制 [J]. *广西医学*, 2021, 43(22): 2704-2710.
- [75] Sofroniew M V, Howe C L, Mobley W C. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24: 1217-1281.
- [76] Schmidt R E, Dorsey D A, Beaudet L N, *et al.* Effect of NGF and neurotrophin-3 treatment on experimental diabetic autonomic neuropathy [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2001, 60(3): 263-273.
- [77] Moosavi F, Hosseini R, Saso L, *et al.* Modulation of neurotrophic signaling pathways by polyphenols [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 23-42.
- [78] 李阳杰, 曹瑞梅, 毛雅君, 等. 槲皮素的结构修饰及生物活性研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(5): 1636-1653.
- [79] 姜亚玲, 李文渊, 冯爽, 等. 木犀草素的结构修饰及其生物活性研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(20): 6889-6902.
- [80] 周周. 木犀草素固体分散系的制备及其胰岛素抵抗作用的研究 [D]. 合肥: 合肥工业大学, 2023.

[责任编辑 赵慧亮]