

## 香椿子不同极性部位对糖尿病周围神经病变的保护作用

王晓红, 李万忠\*

潍坊医学院药学院, 潍坊 261053

**摘要:** 为考察香椿子对糖尿病周围神经病变(DPN)的保护作用, 采用系统溶剂法分离香椿子醇提物的不同极性部位, 分别考察体外抗氧化活性, 以 DPN 大鼠为模型, 探讨各部位对 DPN 相关指标的影响。结果表明香椿子提取物具有良好的抗氧化活性, 可抑制 DPPH 自由基和抑制肝脂质过氧化, 能够改善试验大鼠一般状况, 降低血糖, 恢复坐骨神经神经传导速度和周围神经痛觉敏感性, 上调血清 NGF- $\beta$  水平, 缓解神经组织中脂质过氧化程度和恢复抗氧化酶活力。试验表明, 香椿子可通过干预氧化应激和上调 NGF 等机理起到保护 DPN 的作用, 综合评价, 正丁醇部位效果最佳。

**关键词:** 香椿子; 糖尿病; 神经病变; 氧化应激; 神经生长因子

中图分类号: R965.1

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2016.1.021

## Protective Effect of *Toona sinensis* Seed Extracts on Diabetic Peripheral Neuropathy

WANG Xiao-hong, LI Wan-zhong\*

College of Pharmacy, Weifang Medical University, Weifang 261053, China

**Abstract:** The aim of this study was to clarify whether *Toona sinensis* seed (TS) extracts were therapeutic agents against diabetic peripheral neuropathy (DPN). Four polar fractions were separated from TS ethanol extracts, after that their antioxidant activities were investigated *in vitro*. Male Wistar rats were used to induce DPN model and DPN related indicators were detected. The results showed that the extracts exhibited favorable antioxidant activity against DPPH radical and lipid peroxidation. After treating with TS extracts, general features of DPN rats were improved, the blood glucose levels and MDA contents in sciatic nerve were decreased, the serum NGF- $\beta$  contents, SOD and GSH-PX activities were increased and the sciatic nerve conduction velocity was recovered significantly ( $P < 0.05$ ). This study indicated that TS extracts can alleviate DPN through inhibiting oxidative stress and up-regulating NGF- $\beta$  and among the four extracts, the *n*-butyl alcohol extract showed the best effect.

**Key words:** *Toona sinensis*; diabetes mellitus; DPN; oxidative stress; nerve growth factor

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)微血管并发症中最常见、危害性最大的并发症之一。根据中华医学会的调查统计显示, DM 患者中周围神经病变的发生率为 60.3%。DPN 确切发病机制尚不完全清楚, 是多因素共同作用的结果, 包括代谢紊乱, 血管损伤, 神经营养因子缺乏, 细胞因子异常, 氧化应激和免疫因素等均发挥作用<sup>[1,2]</sup>。

研究表明, DPN 时周围神经轴索萎缩, 在典型临床症状出现前, 电生理检查就可发现 SNCV 减慢,

是早期诊断 DPN 的敏感指标<sup>[3]</sup>。临床上以 DM 患者出现温度觉异常、足部感觉减退或消失、振动觉异常、踝反射消失和神经传导速度(nerve conduction velocity, NCV)减慢中的 2 项或 2 项以上异常则可诊断为 DPN。神经生长因子(nerve growth factor, NGF)可以调节周围和中枢神经元的生长发育, 维持神经元的存活, 是最早被发现, 目前研究最为透彻的神经细胞生长调节因子, NGF- $\beta$  是其活性亚基。Zheng 等<sup>[4]</sup>研究表明 2 型糖尿病大鼠体内 NGF 表达减弱, Kim 等<sup>[5]</sup>发现 DM 患者病情越重, 则 NGF 水平越低, 因此, 目前应用 NGF 治疗 DPN 研究较多<sup>[6]</sup>。此外, 既往研究证实, 氧化应激也是 DPN 重要发病机理, 抗氧化剂在 DM 并发症的防治中起着重要的作用<sup>[7]</sup>。中医中药千百年来积累了丰富的

收稿日期: 2015-08-07 接受日期: 2015-10-10

基金项目: 国家自然科学基金(81274049); 潍坊医学院科技创新基金(K1302024); 山东省中医药科学技术研究项目(2015-231, 2015-235)

\* 通讯作者 Tel: 86-536-8462493; E-mail: wanzhongli@hotmail.com

经验,并经现代科学研究方法证实许多中药具有抗氧化作用,如黄酮类、多糖类等,为从干预氧化应激途径治疗 DPN 提供了新思路<sup>[8,9]</sup>。

香椿子为楝科植物香椿 [*Toona sinensis* (A. Juss.) Roem] 的干燥成熟种子,具有杀菌、抗炎、镇痛、抗癌、抑制血小板聚集、抗氧化、降血糖等作用<sup>[10-12]</sup>。本研究在前期工作基础上,以香椿子不同极性部位为研究对象,从干预氧化应激和调节 NGF- $\beta$  入手,考察对 DPN 的保护作用,为进行香椿子药效物质基础研究,以及探讨香椿子在防治 DPN 方面的潜力奠定基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 试验动物与药材

香椿子购于济南圣科技术开发有限公司,经潍坊医学院生药学教研室许崇梅博士鉴定为楝科植物香椿 [*Toona sinensis* (A. Juss.) Roem] 的干燥成熟种子,存于本校标本室(20132102);健康雄性 Wistar 大鼠体质量 180 ~ 220 g 由潍坊医学院实验动物中心提供,合格证号为 SCXK 鲁 20120002;高脂高糖饲料(18% 猪油,10% 蔗糖,8% 蛋黄,2% 胆固醇,0.2% 胆盐,61.8% 基础饲料)由上海斯莱克实验动物有限公司提供。

### 1.2 仪器与药品

链脲佐菌素 (Streptozotocin, STZ) 和 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼 (DPPH) 购于 Sigma 公司;大鼠神经生长因子 (nerve growth factor beta, NGF- $\beta$ ) ELISA 试剂盒,批号 1909871108 购于上海研鑫生物科技有限公司;总抗氧化能力 (total antioxidant capacity, T-AOC) 批号 20130726,丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 批号 20130726,超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 批号 20131218,谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-PX) 批号 20130723 均购自南京建成生物工程研究所;其他试剂为分析纯。

BioTek 酶标仪,美国基因公司;YLS-12A 鼠尾光照测痛仪,济南益延科技发展有限公司;BL-420/410 生物技能记录系统,成都泰盟生物科技有限公司。

### 1.3 香椿子的提取分离

香椿子 (*Toona sinensis* seed, TS) 10 kg 稍加粉碎,分别用 10 倍量 85% 乙醇和 75% 乙醇热提取 2 次,每次 3 h,合并提取液浓缩干燥得香椿子提取物 1064 g。提取物再次加水混悬,依次以石油醚,乙酸

乙酯,正丁醇萃取,每种溶剂萃取 3 次,余下为水部位。最终制得四种不同极性提取物,石油醚部位 (F1),乙酸乙酯部位 (F2),正丁醇部位 (F3) 和水部位 (F4)。

### 1.4 体外抗氧化活性

#### 1.4.1 总抗氧化能力 (T-AOC) 检测

香椿子各极性部位加 80% 乙醇溶解并稀释至不同浓度,采用 T-AOC 试剂盒,在 96 孔酶标板中反应,在酶标仪 510 nm 处测吸光度。以香椿子各提取物浓度 (mg/mL) 为横坐标,吸光度为纵坐标绘制还原力曲线,抗坏血酸为阳性对照。

#### 1.4.2 DPPH 自由基清除能力检测

DPPH 溶于无水乙醇使其终浓度为 0.2 mmol/L。香椿子各极性部位加 80% 乙醇溶解并稀释至不同浓度,反应时加入等体积的 DPPH 溶液,混匀,避光放置 15 min,立即在 515 nm 处测吸光度,抗坏血酸为阳性对照。

#### 1.4.3 对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导体外脂质过氧化的抑制作用

健康 Wistar 大鼠新鲜肝组织,剪碎,在冰浴下用生理盐水制成 10% 组织匀浆。取肝匀浆 1.5 mL,依次加入不同浓度的香椿子提取物,再向各管分别加入 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 0.10 mL,37 °C 反应 30 min<sup>[13]</sup>,试剂盒检测各管 MDA 含量,并计算抑制率 (%)。

### 1.5 DPN 大鼠模型建立及分组给药

SPF 级雄性 Wistar 大鼠 100 只,体质量 180 ~ 220 g,适应性喂养 1 周,随机抽取 20 只为空白对照组,普通饲料喂养。其余大鼠喂以高脂高糖饲料,第 6 周禁食 12 h 后,以 35 mg/kg 腹腔注射 STZ,空白组注射相同容量的枸橼酸缓冲液 (PH = 4.5)。72 h 后尾静脉采血测空腹血糖 (FBG),FBG  $\geq$  16.7 mmol/L 的大鼠被认为 DM 模型建立成功。继续饲养 6 周,光热甩尾法测动物痛阈,并随机抽取正常大鼠和 DM 大鼠各 8 只麻醉后测量 SNCV,血清 NGF- $\beta$  含量,指标异常证明 DM 大鼠已出现周围神经损伤,DPN 模型建立成功<sup>[14]</sup>。将余下 DM 大鼠随机分为 5 组,每组 12 只,分别为模型组和 F1 ~ F4 给药组,给药组灌胃香椿子各极性部位 0.13 g/kg/day,空白组和模型组灌服相同量蒸馏水。药物干预时间为 8 周,每天给药一次,观察大鼠一般状态,定期测量体重和血糖。

### 1.6 甩尾试验

造模后及给药前后分别进行甩尾试验考察动物痛阈的高低和变化,采用鼠尾光照测痛仪,记录甩尾

潜伏期。试验前先使动物适应仪器环境 20 min, 为避免鼠尾灼伤, 最大光照时间为 16 s, 光束集中在尾尖部位, 每只大鼠重复试验 3 次, 间隔时间 5 min, 取 3 次平均值为甩尾时间(s)。

**1.7 NCV、NGF-β 和坐骨神经氧化应激指标检测**

待检大鼠空腹 12 h 以上, 10% 水合氯醛 (0.4 mL/100 g) 腹腔麻醉。游离右侧坐骨神经, 行肌电检测。计算公式如下  $NCV: S/T (m/s) = \text{刺激电极与记录电极间距离}/\text{潜伏期}$ 。再取仰卧位固定大鼠, 打开胸腔, 心脏取血, 离心, 分离血清, ELISA 试剂盒检测血清 NGF-β 含量。剥离左侧坐骨神经, 用生理盐水冰浴下制备 10% 组织匀浆, 离心后检测上清 MDA、SOD 和 GSP-PX 含量。

**1.8 统计分析**

采用 SPSS 16.0 对试验数据进行统计学分析, 试验结果以  $\bar{x} \pm S$  表示, 组间比较采用 *t* 检验, 以 *P* < 0.05 为有统计学意义。

**2 结果与讨论**

**2.1 体外抗氧化活性**

采用总抗氧化能力试剂盒结合微孔板测定物质的抗氧化能力, 简便易行, 适合大量样本的快速检测, 结果稳定。由图 1 可见, 抗坏血酸在较低浓度下

即可产生较强的吸收, 证明该检测体系稳定可靠; 香椿子各极性部位具有不同程度的抗氧化能力, 以 F2 活性最强, 其次分别为 F3、F1 和 F4。虽然香椿子提取物抗氧化力不及抗坏血酸, 但可为分离纯化天然高效抗氧化活性成分提供物质基础。

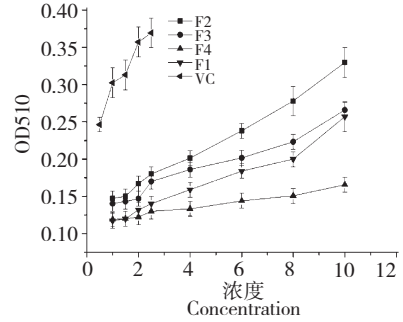


图 1 香椿子提取物总抗氧化能力 ( $\bar{x} \pm S, n=3$ )

Fig. 1 T-AOC of the extracts from *T. sinensis* seeds ( $\bar{x} \pm S, n=3$ )

由表 1 的 IC<sub>50</sub> 值可知各部位提取物具有一定清除 DPPH 自由基和抑制肝脂质过氧化能力, 抗氧化能力结果一致, 均为抗坏血酸 > F2 > F3 > F1 > F4。结果表明香椿子提取物对 DPPH 自由基的清除力和抑制肝脂质过氧化能力与总抗氧化活性具有相关性。

表 1 药物清除 DPPH 自由基和抑制肝脂质过氧化能力的 IC<sub>50</sub> 值 ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Table 1 IC<sub>50</sub> of the extracts on DPPH and lipid peroxidation ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Groups	F1 (mg/mL)	F2 (mg/mL)	F3 (mg/mL)	F4 (mg/mL)	Ascorbic acid (μg/mL)
DPPH	0.66 ± 0.05	0.14 ± 0.01	0.24 ± 0.02	1.00 ± 0.08	9.51 ± 0.75
LP	11.39 ± 0.95	6.39 ± 0.41	7.91 ± 0.39	8.93 ± 0.71	61.50 ± 4.19

表 2 试验大鼠体重和血糖变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Variation body weight and blood glucose ( $\bar{x} \pm s$ )

分组 Group	n	体重 Body weight (g)				血糖 Blood glucose (mmol/L)			
		0 w	6w	12w	20w	0 w	6w	12w	20w
空白 Control	12	200 ± 20	251 ± 23 <sup>#</sup>	284 ± 23 <sup>#</sup>	358 ± 32 <sup>#</sup>	3.3 ± 0.3	3.4 ± 0.4 <sup>#</sup>	3.2 ± 0.3 <sup>#</sup>	3.8 ± 0.6 <sup>#</sup>
模型 DM	10	200 ± 20	438 ± 36 *	508 ± 49 *	434 ± 41 *	3.3 ± 0.3	20.9 ± 3.5 *	21.3 ± 3.7 *	23.1 ± 5.0 *
F1	12	200 ± 20	453 ± 43 *	489 ± 47 *	473 ± 32 *	3.3 ± 0.3	20.3 ± 3.7 *	21.2 ± 3.1 *	8.2 ± 1.9 <sup>#</sup>
F2	10	200 ± 20	442 ± 39 *	477 ± 41 *	493 ± 45 *	3.3 ± 0.3	20.6 ± 3.2 *	19.3 ± 2.9 *	10.3 ± 0.9 <sup>#</sup>
F3	12	200 ± 20	407 ± 37 *	438 ± 42 *	461 ± 43 *	3.3 ± 0.3	19.8 ± 3.1 *	20.3 ± 3.2 *	6.8 ± 1.9 <sup>#</sup>
F4	11	200 ± 20	427 ± 40 *	458 ± 44 *	412 ± 35	3.3 ± 0.3	20.1 ± 2.9 *	20.6 ± 3.0 *	15.2 ± 2.1 *

注: 与同时期空白组相比, \* *P* < 0.01; 与同时期模型组相比, <sup>#</sup> *P* < 0.01。

Note: compared with the normal control group on the corresponding period, \* *P* < 0.01; compared with the DM group on the corresponding period, <sup>#</sup> *P* < 0.01.

## 2.2 试验动物一般状况

试验过程中模型组大鼠逐渐出现多饮、多尿、多食、尾部溃烂等 DM 一般特征,给药组大鼠一般状况相对较好。给药(12 w)前各组大鼠体重持续上升,而后模型组大鼠逐渐消瘦,为 DM 疾病本身的消耗性特征,给药组大鼠体重相对平稳或缓慢上升。高脂饮食喂饲大鼠体重显著高于空白对照组( $P < 0.01$ )。各组大鼠血糖在造模成功(6 w)后至给药前变化不明显,但药物干预 8 周后出现显著差异( $P < 0.01$ ),F1 和 F3 给药组降糖效果较好,F2 和 F4 给药组血糖值也有所降低。结果表明香椿子提取物具有潜在的降低 DM 大鼠血糖和缓解体重下降等 DM 一般状况的作用。

## 2.3 甩尾试验检测结果

由图 2 可见,第 6 周 DM 模型建立初期各组大鼠并未出现显著的痛觉变化,第 12 周即给药前造模大鼠甩尾时间与空白组相比明显延长( $P < 0.05$ ),大鼠甩尾潜伏期延长、痛阈降低均提示 DM 大鼠出现了温度觉异常,说明试验动物存在感觉神经受累,与临床 DPN 患者常见症状如肢体麻凉、疼痛、温度感觉障碍等感觉神经纤维损害表现吻合<sup>[15]</sup>。第 20 周药物干预结束后,与模型组相比给药组大鼠对温度反应灵敏度有所恢复,F1 和 F3 给药组作用相当,其次为 F2 给药组( $P < 0.05$ ),F4 给药组痛阈未见显著改善( $P > 0.05$ )。

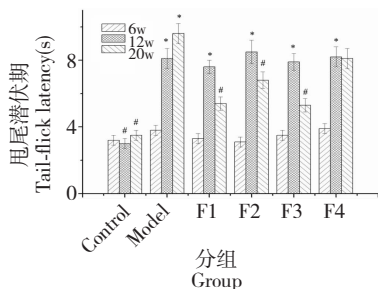


图 2 各组大鼠甩尾潜伏期变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Fig. 2 Variation of tail-flick latency ( $\bar{x} \pm s$ )

注:与同时期空白组相比,\* $P < 0.05$ ;与同时期模型组相比,# $P < 0.05$

Note:compared with the normal control group on the corresponding period,\* $P < 0.05$ ;compared with the DM group on the corresponding period,# $P < 0.05$

## 2.4 糖尿病大鼠坐骨神经 NCV 分析

NCV 是检测 DPN 的最常用指标,临床上许多 DPN 患者在出现明显的运动、感觉障碍之前已有

NCV 减慢<sup>[16]</sup>。由图 3 可见,给药前与空白组相比 DM 大鼠已出现明显温度觉异常和坐骨神经传导速度(sciatic NCV,SNCV)减慢( $P < 0.05$ ),证明 DPN 形成。药物干预结束后,各给药组大鼠 SNCV 得到不同程度改善,以 F2 和 F3 给药组为优,其次为 F1 给药组( $P < 0.05$ ),而 F4 组给药前后未见显著差异。

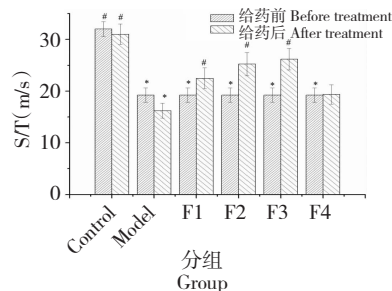


图 3 各组大鼠坐骨神经传导速度变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Fig. 3 Variation of SNCV in experiment rats ( $\bar{x} \pm s$ )

注:与同时期空白组相比,\* $P < 0.05$ ;与同时期模型组相比,# $P < 0.05$

Note:compared with the normal control group on the corresponding period,\* $P < 0.05$ ;compared with the DM group on the corresponding period,# $P < 0.05$

## 2.5 血清 NGF- $\beta$ 含量变化

NGF 的生物活性主要是维持感觉神经的生长发育及功能。因此,NGF 在 DPN 发病机制中的作用引起广泛重视<sup>[17]</sup>。本研究中,由图 4 可见与空白组相比 DPN 大鼠体内 NGF- $\beta$  含量显著降低( $P < 0.05$ ),印证该标志物与 DPN 的相关性。香椿子提取物进行干预后,F1 和 F2 给药组大鼠血清 NGF- $\beta$  含量显著升高( $P < 0.05$ ),F3 和 F4 给药组可在一

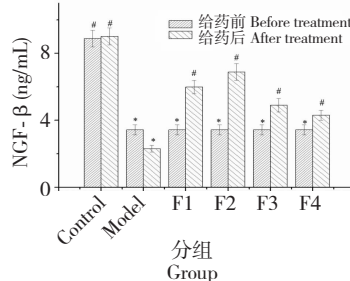


图 4 各组大鼠血清 NGF- $\beta$  含量 ( $\bar{x} \pm s$ )

Fig. 4 Contents of NGF- $\beta$  in DM rats ( $\bar{x} \pm s$ )

注:与同时期空白组相比,\* $P < 0.05$ ;与同时期模型组相比,# $P < 0.05$

Note:compared with the normal control group on the corresponding period,\* $P < 0.05$ ;compared with the DM group on the corresponding period,# $P < 0.05$

定程度上升高血清 NGF- $\beta$  含量,与给药前相比差异不显著( $P > 0.05$ ),但与同期模型组相比显著升高( $P < 0.05$ )。其中 F3 部位经体外验证具有相对优越的抗氧化活性,然而对血清 NGF- $\beta$  含量作用并未见显著优势,可见药物抗氧化能力与对 DNP 大鼠血清 NGF- $\beta$  含量的影响不具直接相关性,而 F4 给药组在各项试验指标调节中均未见明显优势。

## 2.6 坐骨神经氧化应激指标

氧化应激参与多数 DM 并发症相关病理通路,在 DPN 发病机制中的作用不可忽视。SOD 和 GSH-PX 是机体细胞内的自由基清除酶,是外周神经组织

抗自由基能力的重要指标,MDA 水平的高低则反映出组织中脂质过氧化反应的程度,抗氧化因子的缺乏会引起神经损伤,氧化应激会导致神经纤维内部代谢紊乱,进而减慢 SNCV<sup>[18]</sup>。本研究结果由表 3 可见,和空白组相比,DPN 模型大鼠坐骨神经组织中 SOD 和 GSH-PX 活性显著降低( $P < 0.05$ ),而 MDA 含量显著增加( $P < 0.05$ ),说明坐骨神经组织已出现氧化应激损伤。给药组可不同程度的缓解这些指标的异常( $P < 0.05$ ),且作用效果与体外抗氧化活性一致,说明香椿子提取物正是通过自身抗氧化作用干预神经组织的氧化应激损伤。

表 3 DNP 大鼠坐骨神经氧化应激指标变化( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Effects on oxidative stress indicators in sciatic nerve of DM rats ( $\bar{x} \pm s$ )

	空白 Control	模型 Model	F1	F2	F3	F4
<i>n</i>	12	10	12	10	12	11
丙二醛 MDA (nmol/mgprot)	2.82 $\pm$ 0.28 <sup>#</sup>	7.93 $\pm$ 0.68 <sup>*</sup>	5.89 $\pm$ 0.51 <sup>#</sup>	4.03 $\pm$ 0.41 <sup>#</sup>	4.01 $\pm$ 0.39 <sup>#</sup>	7.01 $\pm$ 0.66
超氧化物歧化酶 SOD (U/mgprot)	95.14 $\pm$ 8.33 <sup>#</sup>	68.47 $\pm$ 6.90 <sup>*</sup>	79.15 $\pm$ 7.24 <sup>#</sup>	90.46 $\pm$ 8.88 <sup>#</sup>	87.05 $\pm$ 8.41 <sup>#</sup>	72.13 $\pm$ 6.84
谷胱甘肽-过氧化物酶 GSH - PX (U)	129.11 $\pm$ 10.34 <sup>#</sup>	79.13 $\pm$ 7.83 <sup>*</sup>	98.45 $\pm$ 7.65 <sup>#</sup>	117.82 $\pm$ 9.89 <sup>#</sup>	109.99 $\pm$ 9.42 <sup>#</sup>	83.92 $\pm$ 7.44

注:与空白组相比,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与模型组相比,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ 。

Note:compared with the normal control group,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;compared with the DM group,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 结论

作为天然抗氧化物质,香椿子提取物具有良好的体外抗氧化活性,对 DPPH 自由基和肝脂质过氧化都有较好的抑制作用。香椿子提取物可降低试验性 DPN 大鼠血糖,缓解消瘦、多饮、多尿等 DM 一般状况。香椿子提取物可通过上调血清 NGF- $\beta$  含量、干预神经组织氧化应激损伤、改善 SNCV 和对痛觉敏感度从而起到保护 DPN 损伤的作用。香椿子各极性部位中,F2 和 F3 部位具有良好的体内、外抗氧化活性;F1 和 F3 部位对体内神经传导和神经营养因子具有良好改善作用;综合评价,就保护 DPN 而言,F3 部位活性为佳,F4 部位活性较弱。本研究结果可为香椿子防治 DPN 作用及其物质基础研究提供初步试验依据。

### 参考文献

- 1 Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, *et al.* Diabetic neuropathies; a statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*, 2005, 28: 956-962.
- 2 Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, *et al.* Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*, 2004, 27: 1458-1486.
- 3 Ma HW(马洪伟), Fu XM(付秀美), Fu WL(付文亮), *et al.* Protective effects of polygala on sciatic nerve of diabetic

peripheral neuropathy rats. *J China Med Univ* (中国医科大学学报), 2010, 39: 1001-1004.

- 4 Zheng LR, Zhang YY, Han J, *et al.* Nerve growth factor rescues diabetic mice heart after ischemia/reperfusion injury via up-regulation of the TRPV1 receptor. *J Diabetes Compl*, 2015, 29: 323-328.
- 5 Kim HC, Cho YJ, Ahn CW, *et al.* Nerve growth factor and expression of its receptors in patients with diabetic neuropathy. *Diabet Med*, 2009, 26: 1228-1234.
- 6 Guan CR(官常荣), Zhu YB(朱英标), Ding L(丁莉), *et al.* Clinical observation of rat nerve growth factor combined with  $\alpha$ -lipoic acid for treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志), 2014, 30: 892-894.
- 7 Qu L(屈岭), Liang XC(梁晓春). Exploration on the relationship between diabetic peripheral neuropathy and oxidative stress. *Chin J Integr Tradit Western Med* (中国中西医结合杂志), 2007, 27: 764-768.
- 8 Wang Y, Chen ZQ, Ye RQ, *et al.* Protective effect of Jiaweibugan decoction against diabetic peripheral neuropathy. *Neural Regen Res*, 2013, 8: 1113-1121.
- 9 Stavniichuk R, Drel VR, Shevalye H, *et al.* Baicalein alleviates diabetic peripheral neuropathy through inhibition of oxidative-nitrosative stress and p38 MAPK activation. *Exp Neurol*, 2011, 230: 106-113.

(下转第 141 页)