

血清肿瘤坏死因子- α 、糖化血红蛋白水平与痛性糖尿病神经病变的关系研究

刘小位¹, 潘娟¹, 李晶¹, 李慧²

(1. 陕西省咸阳市中心医院 内分泌科, 陕西 咸阳, 712000;

2. 陕西省西安市中医院 内分泌科, 陕西 西安, 710021)

摘要: 目的 探讨血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平与 2 型糖尿病 (T2DM) 患者发生痛性糖尿病神经病变 (PDN) 的关系。方法 选取 225 例 T2DM 患者作为研究对象, 根据是否发生 PDN 分为 PDN 组 52 例和非 PDN 组 173 例, 收集并比较 2 组患者的临床资料。采用多因素 Logistic 回归模型分析患者发生 PDN 的危险因素, 并绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线评估 TNF- α 、HbA1c 对 T2DM 患者发生 PDN 的预测价值。结果 PDN 组患者的 T2DM 病程长于非 PDN 组, 空腹血糖 (FBG)、HbA1c、C 反应蛋白 (CRP) 和 TNF- α 水平高于非 PDN 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, T2DM 病程长、TNF- α 水平高、HbA1c 水平高是 T2DM 患者发生 PDN 的独立危险因素 ($P < 0.05$, $OR > 1$)。ROC 曲线分析结果显示, TNF- α 与 HbA1c 联合预测 T2DM 患者发生 PDN 的曲线下面积为 0.877 (95% CI: 0.826 ~ 0.916), 大于 TNF- α 、HbA1c 单独预测的曲线下面积 [0.684 (95% CI: 0.619 ~ 0.745)、0.764 (95% CI: 0.703 ~ 0.818)]。结论 血清 TNF- α 、HbA1c 水平高是 T2DM 患者发生 PDN 的独立危险因素, 两者联合检测对 T2DM 患者的 PDN 发生风险具有较高的预测效能。

关键词: 痛性糖尿病神经病变; 肿瘤坏死因子- α ; 糖化血红蛋白; C 反应蛋白; 病程

中图分类号: R 587.2; R 446; R 319 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2025)04-050-05 DOI: 10.7619/jcmp.20246275

Relationships of serum tumor necrosis factor- α and glycated hemoglobin levels with painful diabetic neuropathy

LIU Xiaowei¹, PAN Juan¹, LI Jing¹, LI Hui²

(1. Department of Endocrinology, Xianyang Central Hospital of Shaanxi Province, Xianyang, Shaanxi, 712000;

2. Department of Endocrinology, Xi'an Traditional Chinese Medicine Hospital of Shaanxi Province, Xi'an, Shaanxi, 710021)

Abstract: **Objective** To investigate the relationships of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and glycated hemoglobin (HbA1c) with the occurrence of painful diabetic neuropathy (PDN) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 225 patients with T2DM were enrolled and divided into PDN group (52 patients) and non-PDN group (173 patients) based on the presence of PDN. Clinical data of the two groups were collected and compared. A multivariate Logistic regression model was used to analyze risk factors for PDN, and a receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to assess the predictive value of TNF- α and HbA1c for PDN in T2DM patients. **Results** Patients in the PDN group had a longer duration of T2DM, higher levels of fasting blood glucose (FBG), HbA1c, C-reactive protein (CRP), and TNF- α compared with the non-PDN group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that a longer duration of T2DM, higher TNF- α levels, and higher HbA1c levels were independent risk factors for PDN in T2DM patients ($P < 0.05$, $OR > 1$). ROC curve analysis revealed that the area under the curve for the combined prediction of PDN in T2DM patients by TNF- α and HbA1c was 0.877 (95% CI, 0.826 to 0.916), which was greater than that of TNF- α and HbA1c alone [0.684 (95% CI, 0.619 to 0.745) and 0.764 (95% CI, 0.703 to 0.818)], respectively. **Conclusion** High serum levels of TNF- α and HbA1c are independent

risk factors for PDN in T2DM patients, and the combined detection of two biomarkers has high predictive efficacy for the risk of PDN in T2DM patients.

Key words: painful diabetic neuropathy; tumor necrosis factor- α ; glycated hemoglobin; C-reactive protein; duration of disease

糖尿病是临床常见的一种代谢性疾病,其中2型糖尿病(T2DM)最为普遍。若患者未能及时控制血糖水平,将导致病情进展,并引发多种并发症^[1]。糖尿病累及神经系统时,可引发糖尿病周围神经病变(DPN),部分患者会出现灼烧感、针刺感、虫咬感及刀割样神经性疼痛,这些症状被称为痛性糖尿病神经病变(PDN),在夜间尤为明显,严重影响患者的睡眠及日常生活,甚至可能导致非创伤性截肢,具有较高的致残率^[2]。PDN的临床治疗策略主要包括控制血糖、调节血压和血脂,并辅以营养神经、改善微循环及镇痛措施。然而,镇痛药物对PDN的治疗效果欠佳,因此寻找有效的缓解PDN疼痛的潜在治疗靶点成为临床研究的重点^[3]。研究^[4]表明,炎症在糖尿病及其多种并发症的发生与发展中均发挥重要作用。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是临床常见的炎症因子,糖化血红蛋白(HbA1c)是红细胞内血红蛋白与糖类结合的产物,其水平能有效反映机体过去一段时间内血糖控制状况,两者均参与糖尿病的发生与发展^[5-6]。本研究探讨血清TNF- α 、HbA1c水平与T2DM患者发生PDN的关系,以期及时控制血糖,降低PDN的发生风险,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月—2024年1月咸阳市中心医院收治的225例T2DM患者作为研究对象。纳入标准:①确诊T2DM^[7]者;②T2DM病程>1年者;③年龄>35岁者;④规律服用控糖药物者;⑤签署知情同意书者;⑥临床资料完整者。排除标准:①由其他疾病引起的周围神经病变者;②合并其他疼痛性疾病者;③存在糖尿病急性并发症者;④无法独立完成问卷调查者;⑤近期有手术史或四肢存在外伤者;⑥合并全身性感染者;⑦合并恶性肿瘤者。225例患者中,男128例,女97例;年龄36~63岁,平均(50.05±6.03)岁;T2DM病程为1~11年,平均(7.20±1.49)年;合并症包括高血压46例、冠心病39例、高脂血症51例。本研究已获得咸阳市中心医

院医学伦理委员会审批(伦理批件号为LB-125867429)。

1.2 方法

1.2.1 血清TNF- α 、HbA1c水平检测:采集患者入院时外周静脉血,经离心处理(3 000 r/min, 15 min)后,提取上层血清。使用酶联免疫吸附试验试剂盒检测TNF- α 、HbA1c水平,试剂盒购自瑞典Nordic BioSite公司(TNF- α 试剂盒货号:NDC-KBB-KSJ331-96;HbA1c试剂盒货号:NDC-EKX-4C51GT-96)。使用德国BMG LABTECH公司的CLARIOstar PLUS酶标仪进行检测,并根据对应的标准品曲线分析TNF- α 、HbA1c水平。

1.2.2 临床资料收集:从医院电子病历系统中收集患者的临床资料,包括性别、年龄、体质指数(BMI)、T2DM病程、合并症(高血压、冠心病、高脂血症)、家族史、血糖控制情况(良好/不佳)、胰岛素使用情况(有/无)和入院时血压[收缩压(SBP)、舒张压(DBP),1 mmHg=0.133 kPa]、血糖[空腹血糖(FBG)、HbA1c]、实验室指标[白细胞(WBC)、白蛋白(ALB)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、C反应蛋白(CRP)、尿素氮(BUN)和血清肌酐(Scr)]水平。

1.2.3 PDN评估及分组:采用糖尿病神经痛4(DN4)问卷进行PDN评估,该问卷包括7个症状(灼烧样疼痛、冰冻样疼痛、电击样疼痛等)和3个检查项目(触觉、痛觉减退、摩擦),每个项目阳性记1分,阴性记0分^[8-9]。若患者得分 ≥ 4 分,视为发生DPNP,纳入PDN组;若患者得分<4分,视为未发生PDN,纳入非PDN组。

1.3 统计学分析

应用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,2组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,2组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归模型分析T2DM患者发生PDN的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析TNF- α 、HbA1c水平对糖尿病患者发生PDN的预测价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PDN 组与非 PDN 组 T2DM 患者的临床资料比较

225 例糖尿病患者中, 52 例发生 PDN, PDN

发生率为 23.11%。PDN 组患者的 T2DM 病程长于非 PDN 组, FBG、HbA1c、CRP 和 TNF-α 水平高于非 PDN 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 PDN 组与非 PDN 组 T2DM 患者的临床资料比较($\bar{x} \pm s$) [$n(\%)$]

因素	分类	非 PDN 组($n=173$)	PDN 组($n=52$)	χ^2/t	P
性别	男	97(56.07)	31(59.62)	0.205	0.651
	女	76(43.93)	21(40.38)		
年龄/岁		54.71 ± 5.59	56.26 ± 6.26	1.704	0.090
BMI/(kg/m ²)		22.83 ± 1.19	23.12 ± 1.26	1.520	0.130
T2DM 病程/年		6.89 ± 1.36	8.25 ± 1.92	5.708	<0.001
合并症	高血压	33(19.08)	13(25.00)	0.863	0.353
	冠心病	28(16.18)	11(21.15)	0.689	0.407
	高脂血症	37(21.39)	14(26.92)	0.699	0.403
家族史		50(28.90)	17(32.69)	0.275	0.600
血糖控制情况	良好	142(82.08)	38(73.08)	2.026	0.155
	不佳	31(17.92)	14(26.92)		
胰岛素使用情况	有	66(38.15)	18(34.62)	0.214	0.644
	无	107(61.85)	34(65.38)		
血糖指标	FBG/(mmol/L)	9.59 ± 1.53	10.71 ± 1.72	4.495	<0.001
	HbA1c/%	9.33 ± 1.26	11.05 ± 1.49	8.263	<0.001
血压指标	SBP/mmHg	136.79 ± 10.76	138.24 ± 11.05	0.847	0.398
	DBP/mmHg	81.32 ± 8.75	82.95 ± 8.42	1.188	0.236
实验室指标	WBC/(×10 ⁹ /L)	6.02 ± 1.34	5.95 ± 1.59	0.316	0.752
	ALB/(g/L)	45.26 ± 4.38	44.39 ± 4.51	1.247	0.214
	TC/(mmol/L)	4.51 ± 0.98	4.77 ± 0.86	1.723	0.086
	TG/(mmol/L)	1.99 ± 0.33	2.06 ± 0.39	1.264	0.200
	HDL-C/(mmol/L)	1.24 ± 0.31	1.32 ± 0.29	1.656	0.099
	LDL-C/(mmol/L)	3.39 ± 0.95	3.16 ± 1.01	1.509	0.133
	BUN/(mmol/L)	6.01 ± 1.26	5.79 ± 1.09	1.137	0.257
	Ser/(μmol/L)	58.31 ± 13.26	61.65 ± 10.59	1.663	0.098
	CRP/(mg/L)	2.94 ± 0.89	4.65 ± 1.33	10.764	<0.001
	TNF-α/(ng/mL)	5.95 ± 0.37	8.47 ± 1.41	21.288	<0.001

PDN: 痛性糖尿病神经病变; T2DM: 2 型糖尿病; BMI: 体质指数; FBG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; WBC: 白细胞; ALB: 白蛋白; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; BUN: 尿素氮; Ser: 血清肌酐; CRP: C 反应蛋白; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α。

2.2 T2DM 患者发生 PDN 的危险因素分析

将 T2DM 病程、FBG、HbA1c、CRP 及 TNF-α 作为自变量, 将 T2DM 患者 PDN 发生情况作为因变量(发生=1, 未发生=0), 纳入多因素 Logistic

回归模型。分析结果显示, T2DM 病程长、TNF-α 水平高、HbA1c 水平高是 T2DM 患者发生 PDN 的独立危险因素($P < 0.05$, $OR > 1$), 见表 2。

表 2 T2DM 患者发生 PDN 的多因素 Logistic 回归分析结果

因素	变量赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
常数项	—	-0.105	0.053	3.925	—	—	—
T2DM 病程	连续变量	0.571	0.241	5.614	<0.001	1.770	1.104 ~ 2.839
FBG	连续变量	0.738	0.381	3.752	0.082	0.478	0.227 ~ 1.009
HbA1c	连续变量	0.639	0.261	5.994	<0.001	1.895	1.136 ~ 3.160
CRP	连续变量	0.669	0.345	3.760	0.069	1.952	0.993 ~ 3.839
TNF-α	连续变量	0.706	0.308	5.254	<0.001	2.026	1.108 ~ 3.705

2.3 TNF-α、HbA1c 对 T2DM 患者发生 PDN 的预测价值

以 PDN 组($n=52$)为阳性样本,以非 PDN 组($n=173$)为阴性样本,绘制 ROC 曲线。分析结果显示, TNF-α、HbA1c 单独及联合预测 T2DM 患

者发生 PDN 的曲线下面积分别为 0.684(95% CI: 0.619 ~ 0.745)、0.764(95% CI: 0.703 ~ 0.818) 及 0.877(95% CI: 0.826 ~ 0.916), 两者联合检测的预测效能高于单独检测($Z=3.782$ 、 2.423 , $P<0.05$), 见表 3。

表3 TNF-α、HbA1c 单独及联合检测对 T2DM 患者发生 PDN 的预测效能

指标	截断值	灵敏度/%	特异度/%	曲线下面积	95% CI	约登指数
TNF-α	6.79 ng/mL	75.00	68.21	0.684	0.619 ~ 0.745	0.432
HbA1c	10.08%	69.23	80.92	0.764	0.703 ~ 0.818	0.502
联合	—	82.69	89.02	0.877	0.826 ~ 0.916	0.717

3 讨论

糖尿病是临床常见的内分泌系统疾病,其发病机制主要涉及胰岛 β 细胞功能受损和胰岛素抵抗。临床研究^[10]发现,随着病情的进展,多数 T2DM 患者会发生周围神经病变,严重者还会出现灼烧感、针刺等疼痛症状,进而引发 PDN。PDN 的发病机制复杂,目前研究者普遍认为炎症在糖尿病及其周围神经病变中发挥重要作用^[11]。在长期高血糖状态下,机体慢性炎症反应加剧,释放大

量细胞因子并激活相关炎症通路,引起炎症损伤,损害血管内皮功能,影响神经血流灌注,进而造成神经缺血及局部神经纤维脱髓鞘,引发痛觉和热觉过敏,最终导致 PDN^[12]。

疼痛。另有研究^[16]指出,芫荽中的黄酮类化合物可能通过抑制氧化/亚硝化应激和降低 TNF-α 等炎症细胞因子水平,减轻糖尿病引起的神经性疼痛。HbA1c 是由红细胞中血红蛋白与血糖结合形成的产物,因此血糖水平与 HbA1c 水平呈正相关。当患者长期处于高血糖状态时, HbA1c 水平升高,氧合血红蛋白减少,导致红细胞携氧能力降低,进而引起组织缺氧。此外,长期高血糖状态还会增加血液黏度,影响血管灌注,进一步加剧组织缺氧,导致局部神经纤维脱髓鞘,增加痛觉过敏的发生风险,最终引发 PDN。

本研究结果显示, 225 例 T2DM 患者中有 52 例(23.11%) 发生 PDN, 提示 T2DM 患者具有较高的 PDN 发生风险,临床上应积极防治 PDN, 从而改善患者的生活质量。本研究还发现, PDN 组患者的血清 TNF-α、HbA1c 水平均显著高于非 PDN 组,与既往研究^[13-14]结论一致,表明 TNF-α、HbA1c 参与 PDN 的发生与发展。此外,多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 TNF-α 水平高、HbA1c 水平高均为 T2DM 患者发生 PDN 的独立危险因素。正常情况下,神经组织中的 TNF-α 水平较低。然而,当机体长期处于高血糖状态时,中枢神经系统中的小胶质细胞活被激活并大量释放 TNF-α 等炎症因子。TNF-α 作为痛觉过敏介质,能够作用于细胞膜离子通道,提高神经元兴奋性,增强离子通道传导的持续性,从而引发强烈的痛觉。因此,高水平的 TNF-α 会增加 PDN 的发生风险。SINGH P 等^[15]研究表明,柚皮素可能通过抑制氧化/亚硝化应激和减少 TNF-α 等炎症细胞因子释放,调节运动神经传导速度,从而逆转神经性

本研究的 ROC 曲线分析结果显示, TNF-α 与 HbA1c 联合预测 T2DM 患者发生 PDN 的曲线下面积为 0.877, 大于单独检测的 0.684、0.764, 提示 TNF-α 与 HbA1c 联合检测的预测效能优于单独检测。临床医师应重点关注血清 TNF-α > 6.79 ng/mL 和 HbA1c > 10.08% 的 T2DM 患者,以有效预防 PDN 的发生。此外,本研究发现 T2DM 病程长亦是 T2DM 患者发生 PDN 的独立危险因素,与 LI C X 等^[17]研究结论一致。这可能是因为随着病程的延长,患者胰岛功能受损加重,微血管损伤加剧,导致神经纤维缺血,进而增加了 PDN 的发生风险^[18]。临床医师可通过 T2DM 病程辅助评估糖尿病患者发生 PDN 的风险,进而有效防治 PDN。一项国外研究^[19]指出, FBG 也是糖尿病患者发生 PDN 的危险因素。然而,本研究发现虽然 PDN 组患者的 FBG 水平显著高于非 PDN 组,但 FBG 并非 PDN 的独立危险因素,这可能与患者个体差异、患病年限及样本容量有关。值得注意的是,本研究为单中心研究,患者控糖方案的制订可能受到主治医师的影响,从而导致结果偏倚。未来的研究可收集多中心的 T2DM 患者资料,进一步探究 TNF-α、HbA1c 对 PDN 的预测

价值,以降低 PDN 的发生风险。

综上所述,血清 TNF- α 、HbA1c 水平高是 T2DM 患者发生 PDN 的独立危险因素,两者联合检测对 T2DM 患者发生 PDN 具有较高的预测效能。临床医师应重点关注 TNF- α 、HbA1c 水平高的 T2DM 患者,并提前干预,从而减少 PDN 的发生。

参考文献

[1] SLOAN G, SELVARAJAH D, TESFAYE S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17: 400–420.

[2] CHANG M C, YANG S. Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review[J]. *Ann Palliat Med*, 2023, 12 (2): 390–398.

[3] JANG H N, OH T J. Pharmacological and nonpharmacological treatments for painful diabetic peripheral neuropathy[J]. *Diabetes Metab J*, 2023, 47(6): 743–756.

[4] BREITINGER U, BREITINGER H G. Excitatory and inhibitory neuronal signaling in inflammatory and diabetic neuropathic pain[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 53.

[5] 劳美铃, 魏爱生, 杨桑旺姆, 等. 肥胖 2 型糖尿病患者血脂、HbA1C 水平与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. *公共卫生与预防医学*, 2024, 35(1): 136–140.

[6] 萨其如拉, 蔺晓慧. 血清 YKL-40、TNF- α 与糖尿病视网膜病变相关性的临床研究[J]. *临床眼科杂志*, 2024, 32 (2): 127–132.

[7] 中华医学会糖尿病学分会, 朱大龙. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315–409.

[8] 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组, 国家基本公共卫生服务项目基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病神经病变诊治指南(2024 版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2024, 16(5): 496–511.

[9] HEPSİN S, KESKİN D B, ERMAN C. The assessment of neuropathic pain in patients with prediabetes[J]. *Prim Care Diabetes*, 2023, 17(1): 33–37.

[10] JENSEN T S, KARLSSON P, GYLFAÐOTTIR S S, *et al.*

Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management[J]. *Brain*, 2021, 144(6): 1632–1645.

[11] 姜天缘, 刘芳. 糖尿病周围神经病变的机制与治疗: 最新进展与研究动态[J]. *中华糖尿病杂志*, 2024, 16(6): 604–610.

[12] TIAN J, SONG T Y, WANG H, *et al.* Toll-like receptor 2 antagonist ameliorates type 2 diabetes mellitus associated neuropathic pain by repolarizing pro-inflammatory macrophages[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(9): 2276–2284.

[13] 康暄, 张延红, 王蒙, 等. 痛性糖尿病周围神经病变患病率及影响因素的 meta 分析[J]. *护理实践与研究*, 2022, 19(3): 363–370.

[14] 殷娇, 常浩瀚, 刘萍, 等. 体重指数和血清甘油三酯与痛性糖尿病神经病变相关性的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(1): 27–30.

[15] SINGH P, BANSAL S, KUHAD A, *et al.* Naringenin ameliorates diabetic neuropathic pain by modulation of oxidative-nitrosative stress, cytokines and MMP-9 levels[J]. *Food Funct*, 2020, 11(5): 4548–4560.

[16] KAJAL A, SINGH B. Coriandrum sativum improve neuronal function via inhibition of oxidative/nitrosative stress and TNF- α in diabetic neuropathic rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 263: 112959.

[17] LI C X, WANG W M, JI Q H, *et al.* Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and diabetic peripheral neuropathy: a nationwide cross-sectional study in mainland China[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 198: 110602.

[18] WU B, NIU Z, HU F. Study on risk factors of peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and establishment of prediction model[J]. *Diabetes Metab J*, 2021, 45(4): 526–538.

[19] CHEN T, XIAO S J, CHEN Z D, *et al.* Risk factors for peripheral artery disease and diabetic peripheral neuropathy among patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2024, 207: 111079.

(本文编辑: 陆文娟 钱锋; 校对: 周娟)

(上接第 49 面)

[18] 游敏, 杨丽, 袁丽, 等. 前列地尔联合硫辛酸对 2 型糖尿病足患者的临床疗效及对血清 VEGF、bFGF、IGF-1、MMP-2 和足背动脉血流动力学指标的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(13): 2727–2730.

[19] LI T T, HUANG H Q, ZHANG J L. The relationship between the levels of serum VEGF and bFGF and the degree of vascular disease of lower extremities in patients with diabetic foot[J]. *Minerva Surg*, 2023, 78(3): 339–341.

[20] 李恒, 寇谦, 周小茜. 通络痊愈方内服联合活血止痛洗剂对糖尿病足溃疡患者创面愈合程度、内皮生长因子及纤维蛋白原水平变化影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020,

22(8): 85–89.

[21] 张亚兰, 马欣, 罗阳燕, 等. 利拉鲁肽通过磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路对高糖诱导的人足细胞自噬及凋亡影响的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2024, 32(5): 380–388.

[22] 吴俊伟, 张越, 黄宝怡, 等. 基于 PI3K/Akt/AS160/GLUT4 通路探讨芪丹颗粒改善 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的作用机制[J]. *广州中医药大学学报*, 2023, 40 (12): 3123–3130.

(本文编辑: 梁琥 钱锋; 校对: 周娟)