



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.006

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.006

• 论著 •

老年 2 型糖尿病周围神经病变与血清趋化因子调节激活正常 T 细胞表达和分泌因子、C-X-C 基序趋化因子配体 12、C-C 基序趋化因子配体 2 水平的相关性

高娟梅 柴小磊 崔茜 赵利波

[摘要] **目的** 探讨老年 2 型糖尿病(T2DM)周围神经病变(DPN)与血清趋化因子调节激活正常 T 细胞表达和分泌因子(RANTES)、C-X-C 基序趋化因子配体 12(CXCL12)、C-C 基序趋化因子配体 2(CCL2)的关系。**方法** 选取 2019 年 3 月~2021 年 10 月河北省邯郸市人民医院确诊的老年 T2DM 患者 181 例,根据是否并发 DPN 将其分为单纯 T2DM 组(89 例)和 DPN 组(92 例)。收集所有患者一般临床资料、实验室检查指标、血清趋化因子 RANTES、CXCL12、CCL2 水平及感觉神经传导速度和运动神经传导速度并分组进行比较。采用 *Pearson* 相关分析评估 DPN 患者血清趋化因子 RANTES、CXCL12、CCL2 水平与一般临床指标及神经传导速度的相关性;采用多因素 *logistic* 回归分析评估 DPN 发病的影响因素。**结果** DPN 组血清趋化因子 RANTES、CXCL12、CCL2、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)水平及 T2DM 病程、高血压病、高脂血症、视网膜病变患者比例均显著高于单纯 T2DM 组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、感觉神经传导速度、运动神经传导速度均显著低于单纯 T2DM 组($P < 0.05$)。*Pearson* 相关分析结果显示,DPN 患者血清趋化因子 RANTES、CXCL12、CCL2 水平与 T2DM 病程、高血压病、高脂血症、视网膜病变、HbA1c、TC 均呈正相关,与 HDL-C、感觉神经传导速度、运动神经传导速度均呈负相关($P < 0.05$)。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,RANTES、CXCL12、CCL2 水平高、T2DM 病程长是 T2DM 患者并发 DPN 的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** DPN 患者血清趋化因子 RANTES、CXCL12、CCL2 水平升高,且与神经传导速度呈负相关。

[关键词] 2 型糖尿病; 周围神经病变; 调节激活正常 T 细胞表达和分泌因子; C-X-C 基序趋化因子配体 12; C-C 基序趋化因子配体 2

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

Correlation of peripheral neuropathy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with serum chemokines regulate upon activation normal T cell expressed and secreted, C-X-C motif chemokine ligand 12 and C-C motif chemokine ligand 2 levels Gao Juanmei, Chai Xiaolei, Cui Qian, Zhao Libo.

First Department of Neurology, Handan People's Hospital, Handan 056001, China

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between elderly type 2 diabetic mellitus (T2DM) peripheral neuropathy (DPN) and serum chemokines regulate upon activation normal T cell expressed and secreted (RANTES), C-X-C motif chemokine ligand 12 (CXCL12) and C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2). **Methods** A total of 181 elderly T2DM patients diagnosed in Handan People's Hospital of Hebei Province from March 2019 to October 2021 were selected and divided into pure T2DM group (89 cases) and DPN group (92 cases) based on whether they were complicated with DPN. General clinical data, laboratory examination indexes, levels of serum chemokine RANTES, CXCL12, CCL2, sensory nerve conduction velocity and motor nerve conduction velocity of all patients were collected and compared between groups. *Pearson* correlation analysis was used to evaluate the correlation between serum chemokine RANTES, CXCL12,

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20200196)

作者单位:056001 河北省邯郸市人民医院神内一科(高娟梅、崔茜);河北工程大学附属医院检验科(柴小磊、赵利波)

通讯作者:柴小磊, E-mail:vydvh17@163.com

CCL2 levels and general clinical indicators, nerve conduction velocity in DPN patients. Multivariate logistic regression analysis was used to evaluate the influencing factors of DPN. **Results** Serum chemokines RANTES, CXCL12, CCL2, glycated hemoglobin A1c (HbA1c), total cholesterol (TC) level and duration of T2DM, the proportion of hypertension, hyperlipidemia, retinopathy in DPN group were all significantly higher than those in pure T2DM group, while high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), sensory nerve conduction velocity and motor nerve conduction velocity were significantly lower than those in pure T2DM group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of serum chemokines RANTES, CXCL12 and CCL2 in DPN patients were positively correlated with duration of T2DM, hypertension, hyperlipidemia, retinopathy, HbA1c, TC and negatively correlated with HDL-C, sensory nerve conduction velocity and motor nerve conduction velocity ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that high levels of RANTES, CXCL12, CCL2 and long duration of T2DM were independent risk factors for DPN in T2DM patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Levels of serum chemokines RANTES, CXCL12 and CCL2 are increased in patients with DPN, and negatively correlated with nerve conduction velocity.

[Key words] Type 2 diabetes mellitus; Peripheral neuropathy; Regulate upon activation normal T cell expressed and secreted; C-X-C motif chemokine ligand 12; C-C motif chemokine ligand 2

人口老龄化是导致我国 2 型糖尿病 (T2DM) 患病率上升的原因之一,而 T2DM 虽不会威胁老年人生命安全,但会引发其心血管、眼底等并发症,给患者及其家属造成身心损害及经济负担^[1]。糖尿病周围神经病变 (DPN) 是因长期高血糖造成微血管病变和代谢异常,进而引发的一种神经病变^[2-3]。老年 DPN 患者一般会出现偏瘫、肢体功能缺失及意识障碍等,若不能得到及时治疗,不仅影响正常生活,还可能对生命安全造成严重威胁^[4]。因此,寻找相关因子,早期评估老年 T2DM 患者 DPN 发生率有重要意义。调节激活正常 T 细胞表达和分泌因子 (RANTES, 又称 CCL5) 是趋化因子 C-C 亚家族成员,与 T2DM 患者冠状动脉疾病的发生有关^[5]。相关研究结果显示, C-X-C 基序趋化因子配体 12 (CXCL12, 又称 SDF-1) 单核苷酸多态性与 T2DM 发病风险相关^[6]。CCL2 也称单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1),其基因多态性与 DPN 相关^[7]。本文将探讨血清趋化因子 RANTES、CXCL12、CCL2 与老年 DPN 的关系。

对象与方法

1. 对象:选取 2019 年 3 月~2021 年 10 月河北省邯郸市人民医院确诊的老年 T2DM 患者 181 例,其中男 96 例、女 85 例,年龄 61~77 岁,平均年龄 (69.01 ± 7.64) 岁。根据是否并发 DPN 将其分为单纯 T2DM 组 (89 例) 和 DPN 组 (92 例)。纳入标准:(1)符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》^[8] 中 T2DM 和 (或) DPN 的诊断标准;(2)年龄 > 60 岁;(3)一般资料记录完整,依从性好。排除标准:(1)脑卒中、颈椎病等其他病因引起的周围神经病变;(2)伴有糖尿病酮酸中毒等糖尿病急性并发症;(3)伴有贫血、低氧血症、感染性疾病或血液系统疾病;(4)甲状腺功能、肝肾功能异常。本研究经本院临床伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意。

2. 方法:收集所有患者一般临床资料 [性别、年龄、BMI、收缩压、舒张压、T2DM 病程、合并疾病 (高脂血症、高血压病、视网膜病变)]、实验室检查指标 [空腹血糖 (FPG)、HbA1c、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)] 及血清趋化因子 RANTES、CXCL12、CCL2 水平。血清趋化因子水平检测采用酶联免疫吸附试验 (ELISA);神经传导速度检测采用 OISA2000 型肌电图仪测定,包括运动神经 (正中神经、尺神经、胫神经、腓总神经) 和感觉神经 (正中神经、尺神经、腓肠神经),检测时患者皮温及室温尽量控制于 $20^{\circ}\text{C} \sim 28^{\circ}\text{C}$ 。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析评估 DPN 患者血清趋化因子 RANTES、CXCL12、CCL2 水平与一般临床指标及神经传导速度的相关性;采用多因素 logistic 回归分析评估 DPN 发病的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般临床资料及实验室检查指标比较:DPN 组 T2DM 病程、HbA1c、TC 及高血压病、高脂血症、视网膜病变患者比例均显著高于单纯 T2DM 组, HDL-C 显著低于单纯 T2DM 组 ($P < 0.05$), 两组患者其余指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者血清趋化因子 RANTES、CXCL12、CCL2 水平比较:DPN 组患者血清趋化因子 RANTES、CXCL12 及 CCL2 水平均显著高于单纯 T2DM 组 ($P < 0.001$)。见表 2。

3. 两组患者神经传导速度比较:DPN 组患者感觉神经传导速度、运动神经传导速度均显著低于单纯 T2DM 组 ($P < 0.001$)。见表 3。

表 1 两组患者一般临床资料及实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	男性 [例, (%)]	BMI (kg/m ²)	T2DM 病程 (年)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	高血压病 [例, (%)]	高脂血症 [例, (%)]
单纯 T2DM 组	89	69.42 ± 7.36	46 (51.69)	24.98 ± 3.16	1.38 ± 0.62	130.54 ± 15.16	79.44 ± 9.95	33 (37.08)	20 (22.47)
DPN 组	92	68.57 ± 7.82	50 (54.35)	24.84 ± 3.20	8.94 ± 3.25	131.07 ± 16.03	80.39 ± 9.17	49 (53.26)	38 (41.30)
t/χ^2 值		0.753	0.129	0.296	21.567	0.228	0.668	4.781	7.368
P 值		0.453	0.720	0.768	<0.001	0.820	0.505	0.029	0.007

组别	例数	视网膜病变 [例, (%)]	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
单纯 T2DM 组	89	6 (6.74)	11.94 ± 4.91	7.16 ± 2.52	2.58 ± 0.46	5.03 ± 1.24	2.10 ± 0.79	1.68 ± 0.29
DPN 组	92	16 (17.39)	12.02 ± 4.98	9.98 ± 2.30	2.60 ± 0.73	6.15 ± 1.25	2.14 ± 0.85	1.07 ± 0.25
t/χ^2 值		4.805	0.109	7.868	0.220	6.050	0.328	15.173
P 值		0.028	0.913	<0.001	0.826	<0.001	0.744	<0.001

表 3 两组患者神经传导速度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	感觉神经传导速度(m/s)			运动神经传导速度(m/s)			
		正中神经	尺神经	腓肠神经	正中神经	尺神经	胫神经	腓总神经
单纯 T2DM 组	89	53.06 ± 4.32	53.10 ± 6.34	53.28 ± 7.05	55.03 ± 4.01	56.31 ± 5.52	49.22 ± 3.08	50.85 ± 4.36
DPN 组	92	44.76 ± 6.63	45.03 ± 6.25	45.82 ± 7.90	47.95 ± 5.58	50.20 ± 6.10	42.01 ± 5.13	41.94 ± 5.32
t 值		9.943	8.623	6.695	9.774	7.058	11.417	12.301
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组患者血清趋化因子 RANTES、CXCL12、CCL2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	RANTES(μg/ml)	CXCL12(pg/ml)	CCL2(μg/L)
单纯 T2DM 组	89	2.29 ± 0.34	314.86 ± 56.73	15.54 ± 3.02
DPN 组	92	2.70 ± 0.36 ^a	383.12 ± 75.34 ^a	40.36 ± 8.72 ^a

注:与单纯 T2DM 组比较,^a $P < 0.001$

4. 影响 DPN 患者血清趋化因子 RANTES、CXCL12、CCL2 水平相关因素分析:Pearson 相关分析结果显示, DPN 患者血清趋化因子 RANTES、CXCL12、CCL2 水平与 T2DM 病程、高血压病、高脂血症、视网膜病变、HbA1c、TC 均呈正相关,与 HDL-C、感觉神经传导速度、运动神经传导速度均呈负相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 影响 DPN 患者血清趋化因子 RANTES、CXCL12、CCL2 水平相关因素分析

因素	RANTES		CXCL12		CCL2		
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	
T2DM 病程	0.524	<0.001	0.519	<0.001	0.528	<0.001	
高血压病	0.492	<0.001	0.501	<0.001	0.498	<0.001	
高脂血症	0.496	<0.001	0.493	<0.001	0.502	<0.001	
视网膜病变	0.492	<0.001	0.489	<0.001	0.504	<0.001	
HbA1c	0.490	<0.001	0.504	<0.001	0.492	<0.001	
TC	0.482	<0.001	0.498	<0.001	0.486	<0.001	
HDL-C	-0.480	<0.001	-0.474	<0.001	-0.482	<0.001	
感觉神经 传导速度	正中神经	<0.001	<0.001	-0.476	<0.001	-0.497	<0.001
	尺神经	<0.001	<0.001	-0.483	<0.001	-0.486	<0.001
	腓肠神经	<0.001	<0.001	-0.486	<0.001	-0.473	<0.001
运动神经 传导速度	正中神经	<0.001	<0.001	-0.482	<0.001	-0.479	<0.001
	尺神经	<0.001	<0.001	-0.471	<0.001	-0.485	<0.001
	胫神经	<0.001	<0.001	-0.479	<0.001	-0.486	<0.001
	腓总神经	<0.001	<0.001	-0.481	<0.001	-0.491	<0.001

5. T2DM 患者并发 DPN 的影响因素:以 T2DM 患者并发 DPN 为因变量,以 RANTES、CXCL12、CCL2、T2DM 病程、高脂血症、高血压病、视网膜病变、HbA1c、HDL-C、TC 为自变量,多因素 logistic 回归分析结果显示,RANTES、CXCL12、CCL2 水平高、T2DM 病程长是 T2DM 患者并发 DPN 的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 T2DM 患者并发 DPN 的影响因素分析

因素	B 值	$S.E.$	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
RANTES	0.911	0.327	7.756	0.005	2.486	1.310 ~ 4.719
CXCL12	0.963	0.302	10.172	0.001	2.620	1.450 ~ 4.736
CCL2	0.885	0.335	6.986	0.008	2.424	1.257 ~ 4.674
T2DM 病程	1.018	0.287	12.585	<0.001	2.768	1.577 ~ 4.858
高血压病	0.071	0.125	0.326	0.568	1.074	0.841 ~ 1.372
高脂血症	0.140	0.129	1.174	0.279	1.150	0.893 ~ 1.481
视网膜病变	0.132	0.157	0.706	0.401	1.141	0.839 ~ 1.552
HbA1c	0.217	0.283	0.586	0.444	1.242	0.713 ~ 2.163
TC	0.110	0.104	1.114	0.291	1.116	0.910 ~ 1.368
HDL-C	0.117	0.136	0.739	0.390	1.124	0.861 ~ 1.467

讨 论

DPN 是指在排除其他因素后,糖尿病患者出现的周围神经功能障碍,其可能病理生理机制包括神经营养不足、氧化应激、持续高血糖、炎症、细胞损伤、线粒体功能障碍等^[9-11]。DPN 的主要临床表现包括运动障碍、远端肢体对称感觉、运动及自主神经功能障碍、肌肉衰弱、肢体疼痛麻木/感觉减退和肌肉萎缩^[12-14]。DPN 给患者带来严重经济负担,且影响其生活质量,

需早期筛查和干预。神经传导研究是目前诊断 DPN 的金标准,但其耗时、成本高且不实用,不适合在常规临床护理中实施,需寻找简单的标记物^[15]。

RANTES 主要表达于 CD8⁺ T 淋巴细胞,有激活、募集及刺激 T 淋巴细胞的作用,进而介导适应性和先天性免疫反应^[16]。研究显示,RANTES 直接或间接参与炎症疼痛、癌性疼痛及神经病理性疼痛等常见病理性疼痛的产生^[17]。CXCL12 具有多种与自身免疫和炎症有关的生理生化功能,其基因多态性在 T2DM 等免疫相关疾病中发挥多种作用^[18]。Jayaraj 等^[19]研究结果显示,CXCL12 在 DPN 小鼠产生机械性痛觉超敏行为中起关键作用。CCL2 是一种前炎症细胞因子,参与机体免疫及炎症反应调节等多种活动^[20-21]。霍晓丽等^[22]研究结果显示,DPN 患者 CCL2 水平显著高于单纯 T2DM 患者,且 CCL2 是 DPN 发生发展的危险因素,与本研究结果一致。既往研究表明,糖尿病患者长期高血糖引起的氧化应激可进一步诱发炎症反应加重,炎症因子水平升高,而炎症因子可增加机体损害,导致细胞功能出现紊乱及周围神经缺氧缺血^[23]。基于本研究结果中各趋化因子与 T2DM 病程、高血压病、高脂血症、视网膜病变、HbA1c、TC 及 HDL-C 的相关性,分析认为本研究 T2DM 患者中,随着 T2DM 病程延长,长期高血糖使得患者体内糖脂代谢异常、氧化应激作用增加,血清趋化因子 RANTES、CXCL12、CCL2 水平增加,炎症反应增加引起脂质过氧化连锁反应,增加体内损害,加重对患者神经功能的损伤和干扰,进而影响 T2DM 患者对刺激的感知能力,最终造成 DPN 发生。此外,通过相关分析可知,DPN 患者各趋化因子与神经传导速度均呈显著负相关,表明趋化因子水平增加与感觉神经及运动神经传导速度降低有关,提示炎症反应的激活会导致患者神经传导功能发生损害,且血清趋化因子 RANTES、CXCL12、CCL2 水平与 T2DM 病程均是 T2DM 患者并发 DPN 的独立危险因素。进一步提示高水平的 RANTES、CXCL12、CCL2 可能参与 DPN 发生,推测随着 T2DM 病程延长,一系列复杂过程参与 RANTES、CXCL12、CCL2 水平升高,进而推动 DPN 疾病进展,各趋化因子可能成为 DPN 发生的预测因子。

综上,DPN 患者血清趋化因子 RANTES、CXCL12、CCL2 水平显著低于单纯 T2DM 患者,三者水平高低与神经传导速度相关,且是影响 DPN 发生的影响因素。检测血清趋化因子 RANTES、CXCL12、CCL2 水平可能对指导 T2DM 治疗、降低并发症发生率、改善预后有极为重要的作用。本研究证实了 RANTES、CXCL12、CCL2 对 T2DM 患者发生 DPN 的影响,为临床医护人员提供参考依据,为 DPN 的防治提供新思路。本研究

不足之处在于样本来自同一家医院,样本量有限,未能排除血糖、T2DM 病程等因素可能对 RANTES、CXCL12、CCL2 及研究结果产生的影响,今后可采用多中心、大样本研究进一步验证结果。

参 考 文 献

- [1] Petropoulos IN, Ponirakis G, Ferdousi M, et al. Corneal confocal microscopy: a biomarker for diabetic peripheral neuropathy [J]. Clin Ther, 2021, 43(9): 1457-1475.
- [2] Zhang Q, Lin Y, Liu X, et al. Diabetic peripheral neuropathy affects pinch strength and hand dexterity in elderly patients [J]. Neural Plast, 2021, 20(1): 1-22.
- [3] 陆倩, 吴意赟, 王丽娟, 等. 剪切波弹性成像技术对 2 型糖尿病周围神经病变评价价值 [J]. 临床军医杂志, 2022, 50(3): 305-307.
- [4] 廖虹. 浅谈老年糖尿病周围神经病变的临床特点及中医特色治疗的临床疗效 [J]. 中国保健营养, 2020, 30(11): 112-113.
- [5] Adela R, Reddy PNC, Ghosh TS, et al. Serum protein signature of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus [J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 17-63.
- [6] Yin Q, Sun K, Xiang X, et al. Identification of novel CXCL12 genetic polymorphisms associated with type 2 diabetes mellitus: a chinese sib-pair study [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2019, 23(7): 435-441.
- [7] 程怡, 薛诚, 吴金友, 等. MCP-1 及其基因多态性与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性研究 [J]. 现代实用医学, 2019, 31(5): 582-584.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [9] de Oliveira Lima RA, Piemonte GA, Nogueira CR, et al. Efficacy of exercise on balance, fear of falling, and risk of falls in patients with diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis [J]. Arch Endocrinol Metab, 2021, 65(2): 198-211.
- [10] 倪文煜, 李晨曦, 陈楚晖, 等. 绝经后女性 2 型糖尿病患者雌激素水平与周围神经病变的相关性研究 [J]. 临床内科杂志, 2020, 37(7): 477-480.
- [11] 唐枫燕, 钟绍, 赵波, 等. 维生素 D 与糖尿病周围神经病变的关系 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39(5): 355-357.
- [12] Zhang A, Wang Q, Liu M, et al. Efficacy and safety of Mudan granules for painful diabetic peripheral neuropathy: A protocol for a double-blind randomized controlled trial [J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(10): 1-18.
- [13] Fan B, Chopp M, Zhang ZG, et al. Treatment of diabetic peripheral neuropathy with engineered mesenchymal stromal cell-derived exosomes enriched with microRNA-146a provide amplified therapeutic efficacy [J]. Exp Neurol, 2021, 341(1): 1-9.
- [14] 白如君, 张虎, 陈琦. 灯盏花素联合贝前列素治疗糖尿病周围神经病变的临床效果及对血清高迁移率族蛋白 B1 和缺血修饰白蛋白水平的影响 [J]. 中国医药, 2022, 17(1): 64-67.
- [15] 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.
- [16] 李华君, 董艳芳, 孔玉宝, 等. CCL5/CCR5 基因启动子多态性与糖尿病性微血管并发症的相关性评估 [J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(9): 34-38.
- [17] 郭夏, 王冬梅. CCL5 在病理性疼痛中的研究进展 [J]. 中国细胞生物学学报, 2021, 43(10): 2021-2028.
- [18] Farhan HM, Abougabal K, Abd Ellatif SA, et al. Evaluation of stromal cell-derived factor-1 β Gene polymorphism G801A among Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Egypt J Immunol, 2021, 28(3): 94-101.
- [19] Jayaraj ND, Bhattacharyya BJ, Belmadani AA, et al. Reducing CXCR4-mediated nociceptor hyperexcitability reverses painful diabetic neuropathy [J]. J Clin Invest, 2018, 128(6): 2205-2225.
- [20] Hossain MJ. Inhibition of CCL2/CCR4 signalling attenuates neuropathy in Type 1 diabetic mice: a comment on bogacka et al. 2020 [J]. Neuroscience, 2020, 449(1): 251-252.
- [21] 沈玉莉, 赖玉林, 刘海霞. 硫酸对糖尿病周围神经病变患者血 HCY 及 MCP-1 的影响 [J]. 云南医药, 2020, 41(4): 349-351.
- [22] 霍晓丽, 王国凤. 2 型糖尿病周围神经病变患者血清 MCP-1 水平变化及意义 [J]. 中国误诊学杂志, 2020, 1(12): 529-532.
- [23] Han Y, Wang M, Shen J, et al. Differential efficacy of methylcobalamin and alpha-lipoic acid treatment on symptoms of diabetic peripheral neuropathy [J]. Minerva Endocrinol, 2018, 43(1): 11-18.

(收稿时间: 2022-09-06)

(本文编辑: 高婷)