

雪旺细胞凋亡与糖尿病周围神经病变的相关性

陈彦旭¹, 何流², 宋小彪¹, 胥雨成¹, 王春媛¹, 袁凤英¹, 金智生^{1*}

(¹甘肃中医药大学中医临床学院, 兰州 730000; ²贵州中医药大学第二附属医院, 贵阳 550000)

摘要: 糖尿病周围神经病变是2型糖尿病常见的慢性微血管并发症之一, 其发病原因复杂, 发病机制尚不清晰。雪旺细胞凋亡被认为是该病发病的重要机制之一。基于该机制防治糖尿病周围神经病变虽有一定进展, 但仍处于研究摸索中。本文介绍了雪旺细胞凋亡在糖尿病周围神经病变发病机制中的作用及基于该机制的防治进展, 提出从抑制雪旺细胞凋亡相关因子的表达, 逆转凋亡反应, 进而改善糖尿病周围神经病变的治疗思路, 以期进一步丰富糖尿病周围神经病变发病机制和防治的科学内涵。

关键词: 雪旺细胞; 糖尿病周围神经病变; 凋亡反应; 信号通路; 发病机制

The relationship between Schwann cell apoptosis and diabetic peripheral neuropathy

CHEN Yanxu¹, HE Liu², SONG Xiaobiao¹, XU Yucheng¹, WANG Chunyuan¹,

YUAN Fengying¹, JIN Zhisheng^{1*}

(¹Department of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; ²The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550000, China)

Abstract: Diabetic peripheral neuropathy is one of the common chronic microvascular complications of type 2 diabetes mellitus, and its pathogenesis is complex and unclear. Schwann cell apoptosis is considered to be one of the important mechanisms of the disease. Although some progress has been made in the prevention and treatment of diabetic peripheral neuropathy based on this mechanism, it is still in the research and exploration. This review introduces the role of Schwann cell apoptosis in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy and the progress of prevention and treatment based on this mechanism. It is proposed that inhibiting the expression of apoptosis related factors in Schwann cells, reversing apoptosis reaction, and then improving the treatment of diabetic peripheral neuropathy, in order to further enrich the scientific connotation of pathogenesis, prevention and treatment of diabetic peripheral neuropathy.

Key Words: Schwann cells; diabetic peripheral neuropathy; apoptotic response; signal path; pathogenesis

据统计, 糖尿病人群中糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)的发病率为60.3%, 而2型糖尿病中DPN的患病率高达61.8%^[1]。DPN病因复杂, 机制尚不清楚。目前研

究认为, DPN与长期高糖毒性导致的多元醇代谢通路活化、己糖胺和蛋白激酶-C途径激活、非酶糖基化和糖基化终产物形成、炎症反应等多种因素有关。西医多在控制血糖的基础上, 采用抗氧

收稿日期: 2021-09-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(81660777, 82060854)

第一作者: E-mail: sdzcyx@126.com

*通信作者: E-mail: jzsgszy@126.com

化应激、改善代谢紊乱等方法抑制DPN。DPN是血管、神经及免疫等多种因素共同作用的结果,不管何种因素都可引起神经细胞蛋白合成障碍,轴突变性、萎缩,神经细胞结构和功能发生改变,最终引起神经传导障碍。

雪旺细胞(Schwann cells, SCs)来源于神经嵴细胞,是周围神经系统形成有髓神经纤维髓鞘特有的胶质细胞,其不仅通过分泌多种神经营养因子和细胞外基质维持周围神经微环境稳态,丰富钠离子通道,降低轴突动作电位速度,调节神经元,维持轴突本身的固有属性^[2],而且在远端神经的轴突降解中也发挥了积极作用,有助于重塑肌动蛋白细胞骨架产生加速轴突清除的肌球蛋白,对周围神经损伤的修复和再生起积极作用^[3]。正常情况下,有髓神经纤维的雪旺细胞通过分泌成纤维细胞生长因子^[4]、神经生长因子^[4]、脑源性神经营养因子等相关因子^[5]维持神经轴突的正常营养和代谢,髓鞘相关蛋白与某些特定神经元相互作用保护细胞免受凋亡,以维持神经元存活及神经纤维的正常结构与功能^[6,7]。相关研究表明,周围神经轴突在调控有髓神经纤维的雪旺细胞发育和髓鞘衍生的机动性中具有一定作用^[8]。当神经受损时,有髓神经纤维的雪旺细胞通过去分化、受损轴突分解、髓鞘清除来修复和保护神经轴索,促进轴突生长、维持增殖表型和再生轴突髓鞘化^[9-11]。因此,抑制雪旺细胞凋亡有望成为治疗DPN的天然靶目标。

1 糖尿病周围神经病变发病机制

1.1 多元醇代谢通路活化

多元醇代谢途径被普遍认为是“重要的代谢途径”,醛糖还原酶进入多元醇途径的葡萄糖通量增加被认为是促进DPN的发病因素^[12]。内皮细胞通过表达醛糖还原酶,增加多元醇途径流量激活促炎和凝血酶原途径,减少神经血流量^[13]。首先,过量的葡萄糖通过醛糖还原酶转化为山梨醇,增加细胞渗透压,引发肌醇和牛磺酸渗透性应激和代偿性溢出,而肌醇的丢失会损害正常的神经细胞生理功能^[14]。由于多元醇途径过度活化,暴露于高糖雪旺细胞中的蛋白激酶-C表达降低,最终导致雪旺细胞增殖活性降低,周围神经

受损^[14]。其次,还原型辅酶Ⅱ是产生一氧化氮和恢复重要抗氧化剂谷胱甘肽的重要成分,神经元损伤以醛糖还原酶活性耗尽还原型辅酶Ⅱ细胞储存的形式出现,因此,氧化应激会导致细胞损伤和功能障碍,打破神经结构平衡^[15]。相关研究表明,与正常雪旺细胞相比,永久敲除醛糖还原酶雪旺细胞中的山梨糖醇脱氢酶和酮己糖激酶的mRNA表达显著下调^[16]。在高糖条件下多元醇途径活性增强会导致雪旺细胞中神经营养蛋白-3诱导的神经生长因子生成减少^[17]。

1.2 己糖胺和蛋白激酶-C途径的激活

糖酵解中间体果糖-6-磷酸进入己糖胺途径后形成尿苷5-二磷酸-N-乙酰葡萄糖胺。N-乙酰葡萄糖胺是一种糖基,通过结合转录因子特异性蛋白-1 (specificity protein-1, Sp-1)上的丝氨酸/苏氨酸残基,诱导炎症反应,脂质稳态失调,加速神经细胞损伤^[18]。糖酵解增加还加速了另一种中间体二羟基丙酮磷酸转化为二酰甘油,导致神经元异常活动增加。高糖环境下神经细胞内超氧化物、线粒体功能发生障碍,抑制甘油醛-3-磷酸脱氢酶活性,促使磷酸二羟丙酮向二酯酰甘油的转化增加,激活蛋白激酶-C途径。蛋白激酶-C的活化导致多种代谢损伤,影响血管功能,包括血管舒缩反应、血管通透性、血液动力学、胰岛素抵抗、 Na^+/K^+ ATP酶功能紊乱、血管内皮生长因子和转化生长因子- β 的基因表达异常,最终导致神经元损伤,周围神经血管收缩、缺氧^[19]。研究发现,有髓鞘和无髓鞘的雪旺细胞均是造成周围神经损伤后胶质细胞源性神经营养因子表达急剧增加的原因^[20]。而且,在雪旺细胞嘌呤受体激活信号级联的介导下,胶质细胞源性神经营养因子表达上调、转录扩增,激活蛋白激酶-C信号传导,进一步导致DPN的发生。

1.3 非酶糖基化和糖基化终产物的形成

糖基化终产物对雪旺细胞的毒性作用是通过与糖基化终产物受体结合来实现的。糖基化终产物和其受体结合后,影响细胞黏附和细胞间的反应,改变了蛋白质转运功能。高级糖基化终产物受体通过刺激醛糖还原酶使葡萄糖代谢增加,产生局部氧化损伤,引起炎症,加速雪旺细胞凋亡。糖基化终产物聚集于营养神经的血管壁,可

增厚管壁、压迫管腔, 导致雪旺细胞缺血缺氧损伤。而糖基化终产物抑制剂能增加DPN的血供, 改变神经传导速度, 延缓细胞凋亡, 改善DPN症状^[21]。相关报道指出, 糖基化终产物激活了核因子- κ B, 而通过免疫与白介素-10可抑制核因子- κ B的活化来减轻氧化应激, 从而保护雪旺细胞免受糖基化终产物诱导的凋亡, 减轻DPN损伤^[22]。

1.4 胰岛素信号受损

尽管神经元不直接依赖胰岛素摄取葡萄糖, 但其作为一种有效的神经营养因子, 能够促进体内神经的再生, 诱导轴突生长, 维持神经元线粒体功能^[23]。胰岛素受体在雪旺细胞内膜中高度富集, 在糖尿病致周围神经损伤时表达增多, 研究表明, 胰岛素诱导的PI3K/Akt活化敏感性降低导致背根节神经元的胰岛素抵抗, 而胰岛素可以阻止高血糖诱导的线粒体去极化。随着胰岛素的缺失或抵抗, 神经元对神经营养信号反应减弱, 降低并阻断相关蛋白的表达和合成, 致雪旺细胞再生能力受损, 进而诱发DPN^[24]。

2 糖尿病对雪旺细胞的影响

雪旺细胞既是周围神经系统特有的胶质细胞, 也是形成有髓神经纤维髓鞘的主体细胞^[25], 在维持固有神经结构和功能、神经元轴突损伤修复和再生中起重要作用, 是影响周围神经病变发病的重要因素, 极易受到糖毒、脂毒的攻击。一方面, 雪旺细胞分泌并表达多种神经营养因子, 维持神经元胞体的增殖分化; 另一方面, 雪旺细胞对轴索有绝缘保护和营养支持作用, 以修复周围神经受到的损伤。糖毒与脂毒导致雪旺细胞损伤、髓鞘异常改变及神经纤维退化, 导致神经和表皮内纤维丢失, 引起神经递质传导速度下滑和轴索萎缩, 抑制轴突再生, 破坏神经元组成与结构, 进一步诱发周围神经病变^[26,27]。经过持续的高糖诱导, 雪旺细胞出现去分化, 髓鞘相关蛋白(MAG)表达降低, 多元醇途径被激活并促进雪旺细胞中山梨糖醇的累积, 最终导致雪旺细胞神经元传导速度降低与脱髓鞘的改变^[28]。慢性高血糖会导致雪旺细胞中糖酵解酶基因表达增加, 氧化磷酸化效率降低, 通过神经元离子通道的集聚, 改变神经内膜微环境破坏雪旺细胞和轴突的功

能, 影响轴突的兴奋性, 雪旺细胞功能障碍带来的转录变化会进一步导致活性氧的形成、细胞烟酰胺腺嘌呤二核苷酸耗竭及DNA甲基化改变的持续增加, 此外, 由于溶酶体功能的障碍, 雪旺细胞对游离脂肪酸的脂毒性很敏感, 其线粒体的破坏导致脂质代谢从脂肪酸合成转向脂质氧化, 导致髓鞘脂质成分的早期消耗和酰基肉酰脂质的积累中间体, 导致轴索变性和神经病变^[29]。糖毒和脂毒可导致雪旺细胞和微血管的神经营养因子减少, 降低雪旺细胞增殖活性, 增加细胞凋亡, 雪旺细胞凋亡后神经生长因子分泌减少, 轴突营养缺失, 进而轴突萎缩、死亡^[30,31]。

3 雪旺细胞凋亡是DPN发生发展的重要环节

线粒体既是活性氧的重要来源和靶点, 也是参与细胞凋亡的重要细胞器, 线粒体膜电位下移与通透性转换孔的开放有关, 导致促凋亡蛋白释放^[32]。电镜观察结果揭示了雪旺细胞的超微结构特征^[33], 确定了细胞凋亡机制“金标准”: 细胞核染色质聚集、碎裂和明显的空泡化, 线粒体膨胀和嵴断裂。雪旺细胞损伤后, 线粒体膨胀, 线粒体嵴消失, 诱发雪旺细胞凋亡, 加重DPN的发展进程, 而非糖尿病患者神经纤维损伤时, 雪旺细胞极少发生凋亡^[34]。Yu等^[35]的研究显示, 在缺乏层黏连蛋白 γ 1的雪旺细胞中出现抗凋亡的磷脂酰肌醇3-激酶表达下调, 促凋亡的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9表达上调, 最终导致雪旺细胞凋亡。另有研究表明, 紧密连接蛋白-15过表达抑制雪旺细胞增殖, 激活并促进凋亡因子Bcl-2相关X蛋白表达上调, B细胞淋巴瘤因子-2表达下调, 加快雪旺细胞凋亡^[36]。Chao等^[37]实验表明, 经造模损伤后的雪旺细胞激活并上调促凋亡因子半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3、Bax的表达, 下调抗凋亡因子B细胞淋巴瘤因子-2表达, 加速雪旺细胞凋亡。因此, 雪旺细胞凋亡是DPN发生发展的重要环节, 在维系周围神经系统功能和诱导DPN发病机制中具有重要作用。

4 调节雪旺细胞凋亡的信号传导通路

细胞凋亡是维持组织稳态、体内平衡、免疫和各种疾病发病机制至关重要的高度调节过程,

是细胞程序性死亡必不可少的一种形式^[38]。在糖毒状态下,体内大多数细胞可通过自我调节修复减少糖摄入,维系胞内糖稳态,而雪旺细胞通过胰岛素非依赖型葡萄糖转运体实现糖的新陈代谢。正常情况下,细胞内外糖浓度相互制约,若高糖毒性侵袭细胞内部,其经过三羧酸循环进行糖代谢时,产生大量给电子体,刺激线粒体氧化呼吸链,增加膜电压梯度。到达平台期后,电子转运停滞,产生超氧化物,在一系列酶的作用下变成活性氧自由基,加速氧化应激,导致细胞凋亡。其中B细胞淋巴瘤因子-2(B-cell lymphoma factor-2, Bcl-2)家族和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cysteine aspartate protease, Caspase)家族是参与细胞凋亡调控的重要因子。Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)与Bcl-2同系Bcl-2家族,分别是线粒体外膜上的促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白,通常情况下Bcl-2和Bax两种蛋白质在细胞内的表达量相对稳定,而当Bax超表达时,对抗抑制凋亡作用,参与促凋亡;而当Bcl-2超表达时,通过中止线粒体中凋亡的级联放大反应,逆转细胞形态学改变,抵御诱导凋亡作用参与抑制凋亡^[38-40]。Bcl-2蛋白家族通过促进线粒体外膜的通透性调控线粒体的凋亡途径,线粒体外膜通透性使促凋亡因子从线粒体释放到胞质中,进一步激活Caspase蛋白酶级联反应^[41,42]。Caspase-3被称作细胞凋亡蛋白酶,是细胞凋亡的主要执行者,作为Caspase家族中多种凋亡途径的联合下游,在参与细胞凋亡进程中占据重要地位,因此,削弱其活性或抑制基因突变可减缓甚至阻止细胞凋亡^[43]。Caspase-3的活化依赖细胞色素-C的释放,而Bax和Bcl-2经过线粒体途径传导细胞色素-C等物质释放,在凋亡诱导信号的作用下结合特异辅因子,激活Caspase-3降解细胞内的蛋白质,使细胞发生不可逆死亡^[44]。活化后的Caspase-3酶解切割DNA依赖的蛋白激酶和聚腺苷二磷酸核糖多聚酶等,从而影响

DNA复制转录和损伤修复^[45]。Amaral等^[46]观察发现,雪旺细胞经糖毒刺激后,其Caspase-3表达活性明显增强。糖毒刺激导致抗凋亡蛋白Bcl-2和促凋亡蛋白Bax再分布构象改变,产生异常膜通道,释放细胞色素-C。胰岛素生长因子 I 可下调Bax表达或阻隔其线粒体再分布,抑制细胞凋亡^[47]。高水平活性氧和线粒体功能障碍促进凋亡诱导因子核移位,通过糖毒诱导线粒体氧化应激的Caspase依赖途径和凋亡诱导因子介导的Caspase非依赖途径导致雪旺细胞凋亡^[48]。因此,阻断高水平活性氧可减缓雪旺细胞凋亡过程,延缓DPN的发展进程。

5 针对雪旺细胞凋亡信号通路治疗DPN

5.1 对Bcl-2/Bax/Caspase-3通路的影响

研究表明,较少的Bax可导致线粒体外膜通透化,而糖络宁含药血清可抑制Bax的表达,提高Bcl-2/Bax的比值,抑制细胞色素-C和Caspase-3的表达,减轻雪旺细胞凋亡,减轻和改善DPN^[49]。α-硫辛酸可通过线粒体途径抑制波动性糖毒导致的雪旺细胞凋亡,下调Bax蛋白表达,上调Bcl-2蛋白表达,抑制Caspase-3活化,改善DPN的症状^[50]。中药降糖舒络方可通过促进抗凋亡因子Bcl-2表达,抑制凋亡因子Bax和Caspase-3的表达,改善糖化血红蛋白及胰岛素水平,逆转雪旺细胞凋亡,延缓DPN发展进程^[51]。中药黄芪、丹参、山药的联合使用能显著提高Bcl-2表达,抑制Caspase-3表达,增加细胞活性,抑制雪旺细胞凋亡^[52]。中药复方降糖通络汤可显著提升DPN坐骨神经神经生长因子的mRNA表达,抑制细胞核诱导型一氧化氮合成酶、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶p22-phox亚基、Caspase-3 mRNA表达,促进Bcl-2 mRNA表达,降低雪旺细胞凋亡率,改善DPN症状^[53]。CHOP作为核转录因子可抑制抗凋亡基因Bcl-2的表达,促进Bax从胞质到线粒体的转运,激

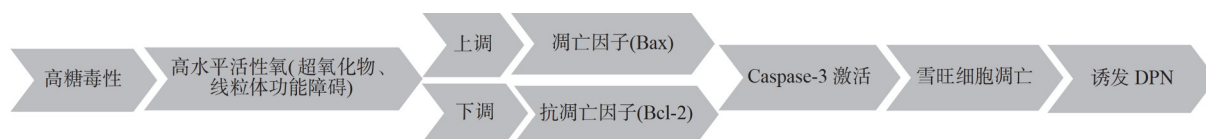


图1 Bcl-2/Caspase-3凋亡信号通路与DPN相互作用示意图

活Caspase-3, 诱发细胞凋亡^[54]。

5.2 对IRE1通路的影响

肌醇依赖酶1(inositol-requiring enzyme 1, IRE1)位于内质网膜, 当内质网应激损伤严重时, IRE1 α 剪切X盒结合蛋白(X-box binding protein 1, XBP1)mRNA及内质网靶mRNA并激活下游3条凋亡通路, 其中XBP1基因沉默促进细胞凋亡, 其过表达抑制细胞凋亡^[55]。研究显示, 高糖培养下的雪旺细胞IRE1 α 表达显著升高, 糖络宁含药血清可激活IRE1 α -XBP1通路减轻内质网应激, 促进雪旺细胞存活, IRE1 α 在胞质内与肿瘤坏死因子受体相关因子2(TNF receptor-associated factor 2, TRAF2)、凋亡信号调节激酶1(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)结合形成复合体, 激活c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路, 诱导细胞凋亡, 当内质网应激凋亡信号通路被激活后, TRAF2和JNK蛋白的表达显著升高, 而糖络宁含药血清能降低TRAF2和JNK的蛋白质表达, 抑制内质网应激IRE1 α -TRAF2-JNK凋亡通路, 减轻雪旺细胞的凋亡, 缓解DPN^[55]。Yao等^[56]的研究结果表明, CHOP在DPN大鼠和雪旺细胞中表达上调, 而IRE1 α 抑制CHOP的表达, 此外, IRE1 α 不受外膜和线粒体靶向凋亡信号的控制, 触发应激反应, 激活Caspase-12诱导雪旺细胞凋亡, 而抑制IRE1 α 可下调Caspase-12的表达。当基因沉默的IRE1 α 经过转染后, 雪旺细胞内的Caspase-12表达显著降低。IRE1 α 与肿瘤坏死因子受体相关因子2、凋亡信号调节激酶1形成复合物, 激活c-Jun氨基末端激酶(JNK), 而抑制IRE1 α 可使JNK和Bax表达下降^[56]。

6 小结与展望

综上所述, 从糖尿病糖脂代谢紊乱诱发雪旺细胞凋亡反应的角度构建防治DPN思路, 逆转雪旺细胞凋亡是当代防治DPN的一种新策略。目前, 雪旺细胞在防治DPN中的具体机制尚未完全阐明, 研究该领域将有助于寻找调控雪旺细胞凋亡的有效途径, 对DPN新型药物的研发具有远大前景。中药具有极高的潜在应用和研究价值, 其多靶点、多导向的特点给予防治DPN更多的可能性。

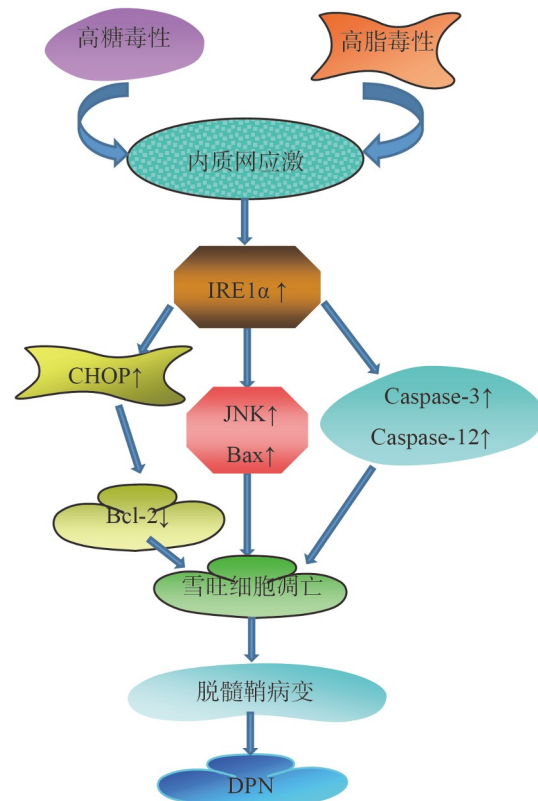


图2 内质网应激诱导IRE1 α 与DPN相互作用示意图

参考文献

- [1] 林逸轩, 汪敏生, 尤良震, 等. 基于不同维度统计学分析方法的糖尿病周围神经病变中医症状量表研制. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(10): 1511-1515
- [2] Milichko V, Dyachuk V. Novel glial cell functions: extensive potency, stem cell-like properties, and participation in regeneration and transdifferentiation. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 809
- [3] Min Q, Parkinson DB, Dun XP. Migrating Schwann cells direct axon regeneration within the peripheral nerve bridge. *Glia*, 2021, 69(2): 235-254
- [4] 衣婷婷, 梁庆成, 吴云. 脑源性神经营养因子对雪旺细胞增殖和分泌的影响. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(11): 1234-1236
- [5] Azanchi R, Bernal G, Gupta R, et al. Combined demyelination plus Schwann cell transplantation therapy increases spread of cells and axonal regeneration following contusion injury. *J Neurotrauma*, 2004, 21(6): 775-788
- [6] Herbert AL, Monk KR. Advances in myelinating glial cell development. *Curr Opin Neurobiol*, 2017, 42: 53-60
- [7] Bolívar S, Navarro X, Udina E. Schwann cell role in selectivity of nerve regeneration. *Cells*, 2020, 9(9): 2131

- [8] Hopf A, Schaefer DJ, Kalbermatten DF, et al. Schwann cell-like cells: origin and usability for repair and regeneration of the peripheral and central nervous system. *Cells*, 2020, 9(9): 1990
- [9] Nocera G, Jacob C. Mechanisms of Schwann cell plasticity involved in peripheral nerve repair after injury. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(20): 3977-3989
- [10] Vaquié A, Sauvain A, Duman M, et al. Injured axons instruct Schwann cells to build constricting actin spheres to accelerate axonal disintegration. *Cell Rep*, 2019, 27(11): 3152-3166
- [11] Balakrishnan A, Belfiore L, Chu TH, et al. Insights into the role and potential of Schwann cells for peripheral nerve repair from studies of development and injury. *Front Mol Neurosci*, 2021, 13: 608442
- [12] Naruse K. Schwann cells as crucial players in diabetic neuropathy. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1190: 345-356
- [13] Dewanjee S, Das S, Das AK, et al. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 472-523
- [14] Niimi N, Yako H, Takaku S, et al. Aldose reductase and the polyol pathway in Schwann cells: old and new problems. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1031
- [15] Maiuolo J, Gliozzi M, Musolino V, et al. The role of endothelial dysfunction in peripheral blood nerve barrier: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 3022
- [16] Niimi N, Yako H, Takaku S, et al. A spontaneously immortalized Schwann cell line from aldose reductase-deficient mice as a useful tool for studying polyol pathway and aldehyde metabolism. *J Neurochem*, 2018, 144(6): 710-722
- [17] Gonçalves NP, Vægter CB, Andersen H, et al. Schwann cell interactions with axons and microvessels in diabetic neuropathy. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(3): 135-147
- [18] Min J, Zeng T, Roux M, et al. The role of HIF1 α -PDKFB3 pathway in diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(9): 2505-2519
- [19] Lien CF, Chen SJ, Tsai MC, et al. Potential role of protein kinase c in the pathophysiology of diabetes-associated atherosclerosis. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 716332
- [20] Patritti-Cram J, Coover RA, Jankowski MP, et al. Purinergic signaling in peripheral nervous system glial cells. *Glia*, 2021, 69(8): 1837-1851
- [21] De Gregorio C, Ezquer F. Sensory neuron cultures derived from adult db/db mice as a simplified model to study type-2 diabetes-associated axonal regeneration defects. *Dis Model Mech*, 2021, 14(1): dmm046334
- [22] Xu S, Bao W, Men X, et al. Interleukin-10 protects Schwann cells against advanced glycation end products-induced apoptosis via NF- κ B suppression. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2020, 128(2): 89-96
- [23] Grote CW, Groover AL, Ryals JM, et al. Peripheral nervous system insulin resistance in ob/ob mice. *Acta Neuropathol Commun*, 2013, 1(1): 15
- [24] Zochodne DW. Diabetes and the plasticity of sensory neurons. *Neurosci Lett*, 2015, 596: 60-65
- [25] Jiang Z, Bian M, Wu J, et al. Oltipraz prevents high glucose-induced oxidative stress and apoptosis in RSC96 cells through the NRF2/nqo1 signalling pathway. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1-8
- [26] Jakaria M, Azam S, Haque ME, et al. Taurine and its analogs in neurological disorders: focus on therapeutic potential and molecular mechanisms. *Redox Biol*, 2019, 24: 101223
- [27] Jeon KI, Huxlin KR. How scars shape the neural landscape: key molecular mediators of TGF- β 1's anti-neuritogenic effects. *PLoS One*, 2020, 15(11): e0234950
- [28] Hao W, Tashiro S, Hasegawa T, et al. Hyperglycemia promotes Schwann cell de-differentiation and de-myelination via sorbitol accumulation and IGF1 protein down-regulation. *J Biol Chem*, 2015, 290(28): 17106-17115
- [29] Kim ES, Isoda F, Kurland I, et al. Glucose-induced metabolic memory in Schwann cells: prevention by PPAR agonists. *Endocrinology*, 2013, 154(9): 3054-3066
- [30] Wu CK, Lin JF, Lee TS, et al. Role of TRPA1 in tissue damage and kidney disease. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3415
- [31] Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*, 2010, 107(9): 1058-1070
- [32] Sun L, Jin Y, Dong L, et al. The neuroprotective effects of *coccomyxa gloeobotrydiformis* on the ischemic stroke in a rat model. *Int J Biol Sci*, 2013, 9(8): 811-817
- [33] Slavin BR, Sarhane KA, von Guionneau N, et al. Insulin-like growth factor-1: a promising therapeutic target for peripheral nerve injury. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 695850
- [34] 赵璐, 孙俊波, 许华, 等. 芹菜素通过抑制NF- κ B信号通路缓解高糖对雪旺细胞的损伤. *西安交通大学学报(医学版)*, 2019, 40(6): 1007-1011
- [35] Yu WM, Feltri ML, Wrabetz L, et al. Schwann cell-specific ablation of laminin gamma1 causes apoptosis and prevents proliferation. *J Neurosci*, 2005, 25(18): 4463-4472
- [36] Li JN, Zhang Z, Wu GZ, et al. Claudin-15 overexpression inhibits proliferation and promotes apoptosis of Schwann cells *in vitro*. *Neural Regen Res*, 2020, 15(1): 169-177
- [37] Chao PY, Lin JA, Ye JC, et al. Attenuation of oxidative stress-induced cell apoptosis in schwann RSC96 cells by *ocimum gratissimum* aqueous extract. *Int J Med Sci*,

- 2017, 14(8): 764-771
- [38] Ladokhin AS. Regulation of apoptosis by the Bcl-2 family of proteins: field on a brink. *Cells*, 2020, 9(9): 2121
- [39] Walensky LD. Targeting bax to drug death directly. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(7): 657-665
- [40] Koulis M, Porpiglia E, Porpiglia PA, et al. Contrasting dynamic responses *in vivo* of the Bcl-xl and bim erythropoietic survival pathways. *Blood*, 2012, 119(5): 1228-1239
- [41] Peña-Blanco A, García-Sáez AJ. Bax, Bak and beyond—mitochondrial performance in apoptosis. *FEBS J*, 2018, 285(3): 416-431
- [42] Kalkavan H, Green DR. Momp, cell suicide as a Bcl-2 family business. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1): 46-55
- [43] Boston SR, Deshmukh R, Strome S, et al. Characterization of erk docking domain inhibitors that induce apoptosis by targeting RSK-1 and caspase-9. *BMC Cancer*, 2011, 11(1): 7
- [44] McIlwain DR, Berger T, Mak TW. Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(4): a026716
- [45] Larsen BD, Sørensen CS. The caspase-activated^{DN} ase: apoptosis and beyond. *FEBS J*, 2017, 284(8): 1160-1170
- [46] Amaral FR, Bernardes VF, Duarte AP, et al. Quantitative expression analysis of apoptotic/antiapoptotic genes and association with immunolocalization of Bax and Bcl-2 in peripheral and central giant cell lesions of the jaws. *Tumor Biol*, 2011, 32(5): 997-1003
- [47] Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: Current perspective and future directions. *Pharmacol Res*, 2014, 80: 21-35
- [48] Sun LQ, Zhao J, Zhang TT, et al. Protective effects of salvianolic acid b on Schwann cells apoptosis induced by high glucose. *Neurochem Res*, 2012, 37(5): 996-1010
- [49] 朱笏悦, 姚伟洁, 许利平, 等. 糖络宁含药血清对高糖环境下RSC96细胞Keap1/Nrf2/Bcl-2途径的作用机制研究. *北京中医药*, 2019, 38(2): 106-113
- [50] 齐灵铄, 李继扬, 王倩倩, 等. α -硫辛酸对波动性高糖诱导乳鼠雪旺细胞损伤的影响及机制. *山东医药*, 2020, 60(16): 1-4
- [51] 季聚良, 陈大舜. 滋阴益气、息风活血通络法对糖尿病大鼠坐骨神经雪旺细胞凋亡影响的实验研. *中国中医急症*, 2009, 18(8): 1304-1306
- [52] 刘笑迎, 张云云, 张捷青, 等. 黄芪、丹参、山药及其复方对高糖所致雪旺细胞凋亡的保护作用. *中药药理与临床*, 2010, 26(1): 41-44
- [53] 王蕾, 吕楠, 郝迪, 等. 降糖通络汤对DPN大鼠NGFM RNA表达的影响及对雪旺细胞抗氧化、抗凋亡作用机制研究. *中华中医药杂志*, 2015(10): 3671-3676
- [54] Ariyasu D, Yoshida H, Hasegawa Y. Endoplasmic reticulum (er) stress and endocrine disorders. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 382
- [55] 李杨帆, 姚伟洁, 杨鑫伟, 等. 糖络宁对高糖环境中雪旺细胞内质网应激IRE1通路的影响. *环球中医药*, 2021, 14(3): 363-370
- [56] Yao W, Yang X, Zhu J, et al. Ire1 α sirna relieves endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and alleviates diabetic peripheral neuropathy *in vivo* and *in vitro*. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2579