

• 论 著 •

# HYOU1 在糖尿病施万细胞凋亡中的作用及对 JAK-STAT 通路的影响研究

周晨明<sup>1</sup>, 崔芳<sup>1</sup>, 石葛明<sup>2</sup>, 贾珂琪<sup>3</sup>, 安佳惠<sup>3</sup>, 徐彦楠<sup>4\*</sup>

(1.河北医科大学大型科研仪器设备共享服务平台,河北石家庄 050017; 2.河北医科大学基础医学院神经生物研究室,河北石家庄 050017; 3.河北医科大学基础医学院病理学教研室,河北石家庄 050017; 4.河北医科大学教学实验中心,河北石家庄 050017)

**[摘要]** **目的** 探讨内质网分子伴侣复合物缺氧上调基因1(hypoxia up-regulated 1, HYOU1)对糖尿病施万细胞凋亡的影响及其机制。**方法** 将对数生长期的施万细胞 RSC96 使用高糖培养基构建糖尿病周围神经病变细胞模型,并转染过表达 HYOU1 的质粒。利用 RT-qPCR、Western blot 检测 HYOU1 在 RSC96 细胞株的表达情况;利用 CCK8、荧光显微镜、透射电镜和流式细胞术等技术检测 HYOU1 对 RSC96 细胞凋亡的影响;利用 Western blot 检测 HYOU1 对凋亡相关蛋白的影响,同时检测 JAK-STAT 信号通路相关蛋白,判断其对该通路的影响。**结果** RT-qPCR 和 Western blot 实验结果显示,过表达 HYOU1 的 RSC96 细胞株成功构建。CCK8、荧光显微镜、透射电镜和流式细胞术结果表明,过表达 HYOU1 后,细胞活力显著升高,细胞凋亡数量显著减少( $P < 0.05$ )。Western blot 实验结果表明,过表达 HYOU1 后,抗凋亡因子显著增加,促凋亡因子显著减弱,同时抑制了 JAK-STAT 通路的激活( $P < 0.05$ )。**结论** HYOU1 可通过抑制 JAK-STAT 通路从而影响高糖诱导的 RSC96 细胞的凋亡作用。

**[关键词]** 糖尿病;施万细胞;JAK-STAT 信号通路 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.12.003

**[中图分类号]** R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)12-1374-06

## Effect of HYOU1 on apoptosis of diabetic Schwann cells and its effect on JAK-STAT pathway

ZHOU Chen-ming<sup>1</sup>, CUI Fang<sup>1</sup>, SHI Ge-ming<sup>2</sup>, JIA Ke-qi<sup>3</sup>, AN Jia-hui<sup>3</sup>, XU Yan-nan<sup>4\*</sup>

(1. Core Facilities and Centers, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 2. Department of Neurobiology, Basic Medical College, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 3. Department of Pathology, Basic Medical College, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 4. Department of Teaching and Experiment Center, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the effects of the endoplasmic reticulum molecular chaperone complex hypoxia up-regulated gene 1 (HYOU1) on apoptosis in diabetic Schwann cells and its mechanisms. **Methods** A diabetic peripheral neuropathy cell model was constructed from logarithmic growth phase Schwann cells RSC96 using high sugar medium and transfected with a plasmid overexpressing HYOU1. The expression of HYOU1 in RSC96 cell line was detected by RT-qPCR and Western blot. The effect of HYOU1 on the apoptosis of RSC96 cells was detected by CCK8, fluorescence microscopy, transmission electron microscopy and flow cytometry. The effects of HYOU1 on apoptosis-related proteins and JAK-STAT signaling pathway were detected

[收稿日期] 2024-05-07

[基金项目] 河北省自然科学基金资助项目(H2021206086); 河北省医学科学研究课题计划(20220974)

[作者简介] 周晨明(1984-),男,河北保定人,河北医科大学实验师,医学硕士,从事细胞凋亡研究。

\* 通信作者。E-mail: xyn050017@163.com

by Western blot. **Results** The results of RT-qPCR and Western blot assay indicated that the RSC96 cell line overexpressing HYOU1 had been successfully constructed. CCK8, fluorescence microscopy, transmission electron microscopy and flow cytometry results showed that overexpression of HYOU1 resulted in a significant increase in cell viability and a significant decrease in the number of apoptotic cells ( $P < 0.05$ ). Western blot results indicated that after overexpression of HYOU1, the anti-apoptotic factors increased significantly, the pro-apoptotic factors decreased significantly, and the activation of JAK-STAT pathway was inhibited ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** HYOU1 may inhibit the apoptosis of RSC96 cells induced by high glucose by inhibiting JAK-STAT pathway.

[**Key words**] diabetes mellitus; Schwann cells; JAK-STAT signaling pathway

糖尿病是一种以高血糖为特征的慢性代谢性疾病,长期不良控制会引发多种并发症,其中糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是较为常见且严重的并发症之一,严重影响患者生活质量<sup>[1-3]</sup>。DPN主要表现是髓鞘、神经传导速度、感觉出现异常<sup>[4]</sup>。近年来,研究<sup>[5]</sup>表明高糖环境对施万细胞的生理功能产生显著影响,导致细胞自噬和凋亡的异常变化,在糖尿病神经病变的发生与发展中扮演着关键角色。内质网分子伴侣复合物缺氧上调基因1(hypoxia up-regulated 1, HYOU1)是位于内质网中的伴侣蛋白。研究<sup>[6]</sup>显示糖尿病、退行性神经系统疾病和心血管疾病等内质网应激类疾病可使HYOU1表达上调。同时,下调HYOU1表达对胰岛素抵抗和改善葡萄糖耐量具有改善作用<sup>[7]</sup>。另外,HYOU1保护神经元免受细胞死亡的功效在神经退行性疾病中起重要作用<sup>[8]</sup>。前期已研究HYOU1过表达可下调高糖环境施万细胞的细胞凋亡。因此,本研究进一步探究HYOU1对其凋亡的影响及其主要作用机制。

## 1 材料与 方法

1.1 材料 大鼠施万细胞 RSC96 于河北医科大学代谢性疾病与肿瘤研究中心保存。

1.2 试剂 质粒购自吉凯基因(中国上海)。高糖 DMEM 培养基、胎牛血清(Fetal bovine serum, FBS)、青霉素、链霉素购自 Sigma-Aldrich。BCA 蛋白浓度测定试剂盒,逆转录试剂盒购自赛默飞世尔科技。凋亡相关蛋白抗体、自噬相关蛋白抗体以及 JAK-STAT 通路相关蛋白抗体购自三鹰。

1.3 细胞培养 RSC96 以葡萄糖浓度为 1 g/L 的 DMEM 培养基培养,加入 10% FBS、1%青链霉素,培养条件为饱和湿度、37 °C, 5% CO<sub>2</sub>, 间隔 3 d 更换一次培养基。

## 1.4 构建过表达 HYOU1 的 RSC96 细胞株

1.4.1 HYOU1 重组表达质粒的构建 将设计的 HYOU1 扩增引物带入 cDNA 的模板,PCR 方法扩增 HYOU1 全长基因序列获得目标片段。利用限制性内切酶和 DNA 连接酶连接目标片段,进行 1%琼脂糖凝胶电泳点样,切胶电泳回收目的片段,选择合适的内切酶同时切割目的片段和质粒载体,酶切后的片段再次电泳回收,测定浓度后按比例加入 T4 DNA 连接酶、黏性末端载体、目的片段、缓冲液,进行连接后直接转化。将充足质粒 pEGFP-HYOU1 到 Invitrogen 公司完成序列分析。

1.4.2 细胞分组及质粒转染 采用 10% FBS 的 DMEM 培养基,将对数生长期的 RSC96 细胞悬液以  $1 \times 10^5$  /mL 接种于 96 孔细胞培养板中。将细胞分为高糖组、高糖+对照质粒组、高糖+HYOU1 质粒组。高糖组:对数生长期的 RSC96 细胞进行高糖培养;高糖+对照质粒组:对数生长期的 RSC96 细胞进行高糖培养,同时转染对照质粒;高糖+HYOU1 质粒组:对数生长期的 RSC96 细胞进行高糖培养,同时转染 pEGFP-HYOU1 质粒。各组细胞培养 72 h 后对细胞进行收集,并通过 RT-qPCR 和 Western blot 检测转染效率。

1.4.3 实时荧光定量 PCR(real time fluorescence quantitative PCR, qRT-PCR)实验检测 HYOU1 的 mRNA 水平 收集各组细胞沉淀,用 Trizol 试剂提取 RNA,提取完成后,用 NanoDrop 测定 RNA 的浓度。使用 Supersmart 反转录试剂盒将 RNA 逆转录 cDNA。设计 HYOU1 的上下游引物,配制 PCR 扩增反应体系,进行 qPCR 反应:95 °C 预变性(10 min)、95 °C 模板变性(10 s)、60 °C 退火(20 s)、72 °C 延伸(15 s)。通过  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  方法分析目的基因的表达, $\beta$ -actin 作为内参基因。引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列  
Table 1 qRT-PCR primer sequences

HYOU1 基因	引物序列(5'-3')
F:	CAGAGGAGACCTCTCAGCCT
R:	CCCCTTCTCATTGGGCTGG

1.4.4 Western blot 实验检测相关蛋白 裂解细胞提蛋白,用 NanoDrop 测定蛋白浓度,对各组蛋白进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,电泳结束后用电转移仪转至 NC 膜上。经 5% 的脱脂牛奶封闭 1 h。4 °C 孵育一抗 HYOU1、JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3、Bax、Bcl-2、Caspase-3、Caspase-9、Cyt C 和  $\beta$ -actin 抗体过夜。室温摇床用 TBST 洗膜 3 次,每次 5 min。二抗室温下摇床孵育 1 h, TBST 清洗 TBST 洗膜 3 次,每次 5 min。最后进行化学发光检测,借助 Image J 软件分析蛋白条带的灰度值。

1.5 CCK-8 实验检测细胞活力 消化 RSC96 细胞,按照每孔约 5 000 个细胞种入 96 孔板,每组设置 6 个复孔,放入 37 °C 培养箱中使其贴壁;24 h 后,从 37 °C 培养箱中取出 96 孔板,每孔加入 10  $\mu$ L CCK-8 溶液,放入培养箱中孵育 1 h;1 h 后使用酶标仪检测 450 nm 处各孔的吸光度(absorbance, OD)。

1.6 荧光显微镜检测细胞凋亡的形态学变化 收集各组细胞沉淀,37 °C PBS 漂洗,4%多聚甲醛室温固定 5 min,离心弃去上清。PBS 洗 3 次,每次 5 min,加入 DAPI 染色 3 min,离心弃染液,PBS 清洗后用荧光显微镜记录其细胞形态。

1.7 透射电镜检测细胞凋亡超微结构 收集各组细胞沉淀,加入 2.5%戊二醛固定过夜,弃去上清,饿酸进行后固定,经丙酮浓度梯度脱水,树脂包埋。利用徕卡 UC7 超薄切片机进行切 50 nm 厚切片,经醋酸双氧钨及柠檬酸铅染色后,在日立 HT7800 透射电子显微镜下观察细胞形态及细胞内部超微结构的变化,并实验结果进行拍照记录。

1.8 流式检测细胞凋亡情况 消化培养瓶中的细胞,离心弃上清收集细胞。用 PBS 洗 3 次后,每个样品中加 4 °C 的 70%酒精,使细胞重悬。在进行流式检测前,弃去乙醇并用 PBS 洗 2 次后使细胞重悬,取细胞悬液( $1 \times 10^7$ )0.1 mL,加入 1 mL PI 溶液进行处理,在 4 °C 下避光 30 min,然后将样品置流式管中用流式细胞仪进行检测分析。所有实验重复 3 次。

1.9 统计学方法 应用 SPSS 22.0 统计软件分析数据。计量资料比较采用单因素方差分析和 SNK-*q* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 高糖条件下成功构建过表达 HYOU1 的 RSC96 细胞株 与高糖组比较,高糖+对照质粒组 HYOU1 的蛋白表达和 mRNA 水平表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与高糖组或高糖+对照质粒组比较,高糖+HYOU1 质粒组 HYOU1 的蛋白含量和 mRNA 水平显著增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图 1,表 2。

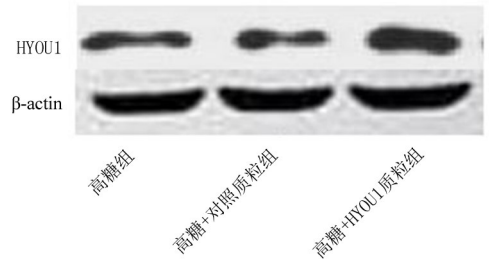


图 1 Western blot 检测过表达 HYOU1 的 RSC96 细胞中 HYOU1 的蛋白表达水平

Figure 1 Western blot detection of HYOU1 protein expression levels in RSC96 cells overexpressing HYOU1

表 2 过表达 HYOU1 的 RSC96 细胞中 HYOU1 的 mRNA 水平和蛋白表达水平

Table 2 HYOU1 mRNA and protein expression levels in RSC96 cells overexpressing HYOU1

组别	mRNA 水平	蛋白水平
高糖组	1.00 ± 0.57	1.00 ± 0.04
高糖+对照质粒组	0.91 ± 0.55	0.96 ± 0.05
高糖+HYOU1 质粒组	1.52 ± 0.81* #	1.43 ± 0.01* #
F 值	75.515	144.537
P 值	<0.001	<0.001

( $n = 5, \bar{x} \pm s$ )  
\*  $P$  值  $< 0.05$  与高糖组比较 #  $P$  值  $< 0.05$  与高糖+对照质粒组比较(SNK-*q* 检验)

2.2 上调 HYOU1 抑制高糖诱导的 RSC96 细胞凋亡 CCK8 实验结果表明,与高糖组或高糖+对照质粒组比较,高糖+HYOU1 质粒组细胞活力升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表 3)。Western blot 实验结果显示,与高糖组或高糖+对照质粒组比较,高糖+HYOU1 质粒组 Bax/Bcl-2 蛋白比值、Cleaved Caspase-9、Cleaved Caspase-3 和 Cyt C 蛋白表达水平降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表 4,图 2)。DAPI 荧光染色,与高糖组或高糖+对照质粒组比较,高糖+HYOU1 质粒组核内染色质凝集的细胞显著减少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(图 3)。透射电镜的结果显示,与高糖组或高糖+对照质粒组比较,高糖+HYOU1 质粒组凋亡细胞减少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(图 4)。流式结

果显示,与高糖组或高糖+对照质粒组比较,高糖+HYOU1质粒组抑制细胞凋亡,差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表5,图5)。结果提示上调HYOU1对高糖诱导的RSC96细胞凋亡具有抑制效应。

表3 CCK-8检测各组的细胞活性

Table 3 Cell activity in different groups using CCK-8

( $n=5, \bar{x} \pm s$ )

组别	细胞活性
高糖组	66.84±1.89
高糖+对照质粒组	64.37±1.76
高糖+HYOU1质粒组	76.64±0.53*#
F值	54.262
P值	<0.001

\*  $P$ 值<0.05与高糖组比较 #  $P$ 值<0.05与高糖+对照质粒组比较(SNK- $q$ 检验)

2.3 上调HYOU1阻碍高糖诱导的RSC96细胞中JAK-STAT信号通路的激活 为了探讨上调HYOU1是通过何种机制影响高糖条件下RSC96细胞凋亡,对JAK-STAT信号通路相关蛋白的表达情况进行了检测。Western blot实验结果显示,与高糖组或高糖+对照质粒组比较,高糖+HYOU1

质粒组显著抑制了JAK2和STAT3的磷酸化水平,差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表6,图6)。

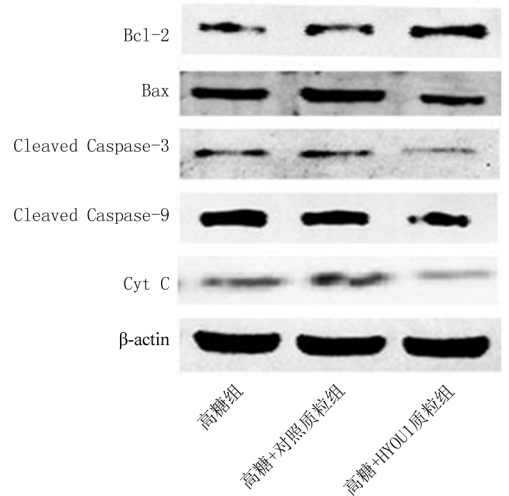


图2 Western blot检测各组中Bcl2、Bax、Cleaved Caspase-9、Cleaved Caspase-3和Cyt C的蛋白表达水平

Figure 2 Western blot detection of protein expression levels of Bcl2, Bax, Cleaved Caspase-9, Cleaved Caspase-3 and Cyt C in different groups

表4 Western blot检测各组中Bcl2、Bax、Cleaved Caspase-9、Cleaved Caspase-3和Cyt C的蛋白表达水平

Table 4 Western blot detection of protein expression levels of Bcl2, Bax, Cleaved Caspase-9, Cleaved Caspase-3 and Cyt C in different groups

( $n=5, \bar{x} \pm s$ )

组别	Bax/Bcl-2	Cleaved Caspase-3	Cleaved Caspase-9	Cyt C
高糖组	1.00±0.05	1.00±0.07	1.00±1.61	1.00±0.07
高糖+对照质粒组	1.11±0.11	1.06±0.14	1.05±0.11	1.14±0.03
高糖+HYOU1质粒组	0.43±0.08*#	0.45±0.07*#	0.87±0.26*#	0.48±0.05*#
F值	52.685	34.615	14.827	128.230
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

\*  $P$ 值<0.05与高糖组比较 #  $P$ 值<0.05与高糖+对照质粒组比较(SNK- $q$ 检验)

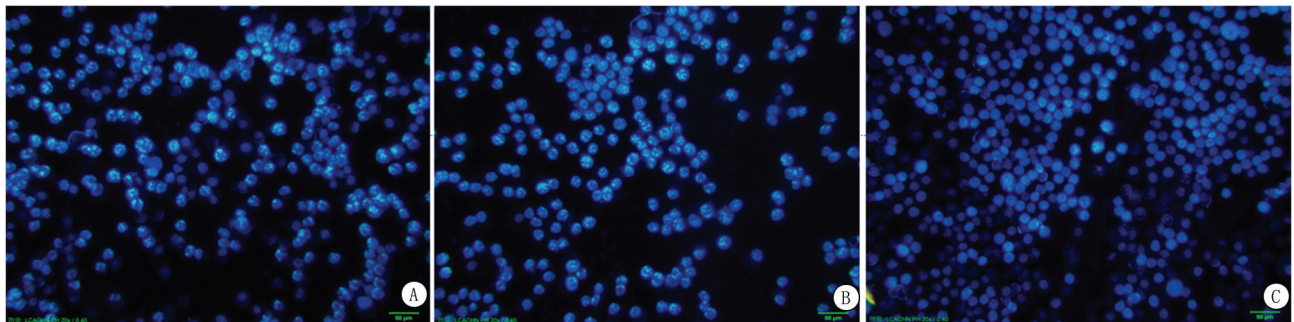


图3 荧光显微镜下各组中细胞的形态学变化

A.高糖组;B.高糖+对照质粒组;C.高糖+HYOU1质粒组

Figure 3 Morphological changes of cells in different groups using fluorescence microscope

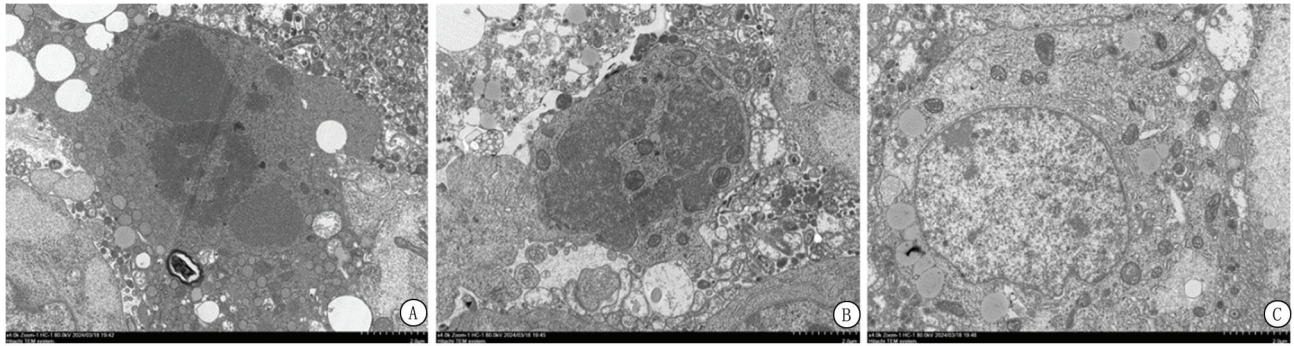


图4 透射电子显微镜下各组中细胞的形态学变化  
A.高糖组;B.高糖+对照质粒组;C.高糖+HYOU1质粒组

Figure 4 Morphological changes of cells in different groups using transmission electron microscope

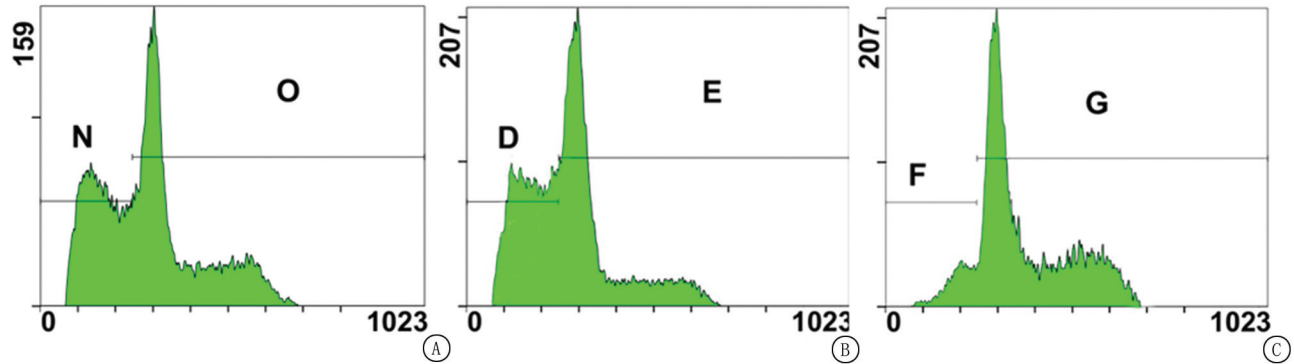


图5 FCM检测各组细胞凋亡率  
A.高糖组;B.高糖+对照质粒组;C.高糖+HYOU1质粒组

Figure 5 Apoptosis of BGC-823 cells using FCM

表5 FCM检测各组细胞凋亡率

Table 5 Comparison of apoptosis rate of different groups using FCM

(n=5,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	凋亡率
高糖组	37.34±0.76
高糖+对照质粒组	38.18±1.21
高糖+HYOU1质粒组	18.90±1.38* #
F值	257.064
P值	<0.001

\* P值<0.05与高糖组比较 # P值<0.05与高糖+对照质粒组比较(SNK-q检验)

表6 上调HYOU1对高糖诱导的RSC96细胞中JAK-STAT信号通路的影响

Table 6 Effect of upregulation of HYOU1 on JAK-STAT signaling pathway in high glucose-induced RSC96 cells

(n=5,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	p-JAK2/JAK2	p-STAT3/STAT3
高糖组	1.00±0.06	1.00±0.08
高糖+对照质粒组	1.06±0.11	1.01±0.03
高糖+HYOU1质粒组	0.30±0.07* #	0.28±0.05* #
F值	141.711	189.481
P值	<0.001	<0.001

\* P值<0.05与高糖组比较 # P值<0.05与高糖+对照质粒组比较(SNK-q检验)

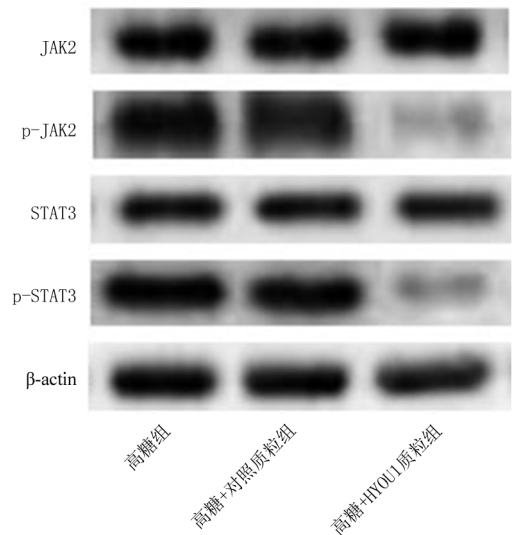


图6 上调HYOU1对高糖诱导的RSC96细胞中JAK-STAT信号通路的影响

Figure 6 Effect of upregulation of HYOU1 on JAK-STAT signaling pathway in high glucose-induced RSC96 cells

### 3 讨论

DPN的特征为感觉功能丧失,尤其是下肢、轴突缺失、神经脱髓鞘和神经元死亡,波及约半数以上的糖尿病患者<sup>[9]</sup>。其发病机制与高血糖、炎症免疫

反应、氧化应激以及细胞器相关机制等有关<sup>[10]</sup>。DPN 作为糖尿病常见的并发症其发病率高达 50%<sup>[11]</sup>。然而,DPN 的发病机制仍不明晰,被认为是多种因素共同导致的神经退行性疾病,缺乏达到预期治疗效果的特定临床治疗方法。因此,需要进一步探究其发病机制和病理生理过程。SCs 在周围神经系统中构成有髓神经纤维髓鞘的细胞,具有结构支持、保护和有效神经再生的作用。研究<sup>[12-13]</sup>表明,DPN 神经损伤与 SCs 功能障碍密切相关。Zhu 等<sup>[14]</sup>研究显示,高血糖刺激将对 SCs 和背根神经节神经元轴突造成损害,SCs 衍生的外泌体可以通过调节 SCs 和背根神经节神经元之间的通讯来改善 DPN。越来越多的证据表明,SCs 的凋亡是影响 DPN 进展的重要环节<sup>[15-16]</sup>。张保健等<sup>[17]</sup>研究表明,SCs 凋亡后,神经生长因子分泌量减少,对轴突的营养供应减弱,随即轴突萎缩、死亡,最终导致神经损伤。因此,抑制 SCs 的凋亡在预防 DPN 的发病中起到关键作用。

由于前期研究已简单探讨 HYOU1 在 DPN 中关于凋亡和自噬的影响,在本研究中,着重探讨凋亡,并增加多种检测验证其影响和作用机制,以 RSC96 细胞为研究对象,在体外高糖条件下,通过质粒转染的方式构建 HYOU1 上调的 SCs,通过一系列实验观察上调 HYOU1 对凋亡的影响情况。结果显示,上调 HYOU1 可通过影响 Bcl-2 和 Bax 表达,抑制 CytC 的释放,干扰 Caspase 级联反应。因此,上调 HYOU1 能有效抑制 RSC96 细胞的凋亡,与 CCK-8、荧光、透射电镜和流式细胞检测结果一致。进一步研究 HYOU1 是否是通过调控 JAK-STAT 信号通路的激活来干扰 DPN 中 RSC96 细胞凋亡,对这一信号通路进行了检测。结果显示,上调 HYOU1 能够抑制 JAK-STAT 信号通路激活。本研究结果与 Fan 等<sup>[18]</sup>和王英等<sup>[19]</sup>研究结果一致。

综上所述,上调 HYOU1 可通过阻碍高糖诱导的 RSC96 细胞中 JAK-STAT 信号通路的激活来抑制 RSC96 细胞的凋亡,为糖尿病周围神经病的防治提供了一定理论基础。

#### [参考文献]

- [1] 张晶,李鑫,苏丹,等.医院-社区-家庭闭环式模式在老年糖尿病周围神经病变患者中的应用价值[J].西部医学,2021,33(5):771-775.
- [2] 张婧,吴晶宝,闫各.高压氧联合针灸辅助治疗对糖尿病周围神经病变患者临床疗效、神经功能及相关血清因子的影响[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2020,27(4):476-480.
- [3] Eid SA, El Massry M, Hichor M, et al. Targeting the

- NADPH Oxidase-4 and liver x receptor pathway preserves schwann cell integrity in diabetic mice[J]. Diabetes,2020,69(3):448-464.
- [4] 马凡雅,冷锦红.活血化痰法治疗痛性糖尿病周围神经病变研究简况[J].中医临床研究,2023,15(5):44-48.
- [5] Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes[J]. Curr Diab Rep, 2019,19(10):86.
- [6] Liu YP, Shao SJ, Guo HD. Schwann cells apoptosis is induced by high glucose in diabetic peripheral neuropathy[J]. Life Sci,2020,248:117459.
- [7] Lindenmeyer MT, Rastaldi MP, Ikehata M, et al. Proteinuria and hyperglycemia induce endoplasmic reticulum stress[J]. J Am Soc Nephrol,2008,19(11):2225-2236.
- [8] Grande V, Ornaghi F, Comerio L, et al. PERK inhibition delays neurodegeneration and improves motor function in a mouse model of Marinesco-Sjogren syndrome[J]. Hum Mol Genet,2018,27(14):2477-2489.
- [9] Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, et al. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus [J]. Curr Vasc Pharmacol,2020,18(2):117-124.
- [10] 李兴森,刘新雨,董淑欣.糖尿病周围神经病变发病机制的研究进展[J].糖尿病新世界,2024,27(10):195-198.
- [11] 贡莹,张天雅,田佳鑫,等.基于 SIRT1/p53 介导的细胞凋亡途径探讨补阳还五汤对糖尿病周围神经病变的治疗作用及方中黄芪用量[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(2):1-10.
- [12] 于婷,李雷,许飞,等.施万细胞在糖尿病周围神经病变中的病理作用研究进展[J].职业与健康,2019,35(18):2588-2592.
- [13] Gonçalves NP, Vagter CB, Andersen H, et al. Schwann cell interactions with axons and microvessels in diabetic neuropathy[J]. Nat Rev Neurol, 2017,13(3):135-147.
- [14] Zhu Y, Han S, Li X, et al. Paeoniflorin effect of schwann cell-derived exosomes ameliorates dorsal root ganglion neurons apoptosis through IRE1 $\alpha$  pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med,2021,2021:6079305.
- [15] Zhang WX, Lin ZQ, Sun AL, et al. Curcumin ameliorates the experimental diabetic peripheral neuropathy through promotion of NGF expression in rats[J]. Chem Biodivers, 2022,19(6):e202200029.
- [16] Han J, Tan P, Li Z, et al. Fuzi attenuates diabetic neuropathy in rats and protects schwann cells from apoptosis induced by high glucose[J]. PLoS One,2014,9(1):e86539.
- [17] 张保健,于炎冰,梁剑峰,等.糖尿病周围神经病变中施万细胞凋亡信号传导通路的研究进展[J].中国微侵袭神经外科杂志,2016,21(2):91-93.
- [18] Fan B, Chopp M, Zhang Y, et al. Ablation of argonaute 2 in schwann cells accelerates the progression of diabetic peripheral neuropathy[J]. Glia,2023,71(9):2196-2209.
- [19] 王英,冷锦红.JAK-STAT 信号传导通路与痛性糖尿病周围神经病变关系的研究进展[J].疑难病杂志,2018,17(10):1176-1178,1184.

(本文编辑:何祯)