

## · 论 著 ·

## 基于数据挖掘探讨糖尿病和带状疱疹的共同靶点及通路\*

雷 鸣<sup>1</sup>, 刘 瑞<sup>2</sup>, 姚守恩<sup>1△</sup>, 刘睿愚<sup>3</sup>, 王声鸣<sup>3</sup>, 魏 佳<sup>3</sup>, 刘 磊<sup>3</sup>, 张海花<sup>3</sup>

(1. 银川市中医医院皮肤科, 宁夏银川 750000; 2. 宁夏回族自治区人民医院, 宁夏银川 750001; 3. 宁夏医科大学, 宁夏银川 750000)

**[摘要]** **目的** 探讨和预测糖尿病和带状疱疹的可能共同靶点及通路的作用机制, 为开展二者的基础研究提供参考依据。**方法** 基于 OMIM 数据库检索糖尿病和带状疱疹的相关靶点, 利用 Venny 工具获取二者主要成分的交集基因, 借助 Cytoscape3.7.2 软件及 STRING 数据库进行分析, 得出二者相关靶点的网络模型和蛋白质互作网络, 获得核心预测靶点。借助 Metascape 数据库对交集基因进行基因本体功能富集分析和京都基因与基因组百科全书通路分析。**结果** 共获得糖尿病相关性靶点基因 519 个, 带状疱疹相关性靶点基因 407 个, 筛选出交集核心靶点基因 27 个。蛋白质之间关系较强核心靶点基因为 CD8A、环磷腺苷效应元件结合蛋白 1、CX3CR1; 基因本体分析获得生物过程条目 97 个, 细胞组分条目 2 个, 分子功能条目 2 个。获得京都基因与基因组百科全书通路富集条目 3 个, 主要涉及 c 型凝集素受体信号通路、结核杆菌、趋化因子信号通路等。**结论** 糖尿病与带状疱疹的发病具有一定的相关性, c 型凝集素受体信号通路、结核杆菌、趋化因子信号通路可能参与了 2 种疾病的发生、发展过程。

**[关键词]** 糖尿病; 带状疱疹; 网络药理学; 靶点基因; 通路作用机制

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.01.005

**中图法分类号:** R587.1; R752.1<sup>+2</sup>

**文章编号:** 1009-5519(2025)01-0022-07

**文献标识码:** A

To explore the common targets and pathways of diabetes and herpes zoster based on data mining\*

LEI Ming<sup>1</sup>, LIU Rui<sup>2</sup>, YAO Shouen<sup>1△</sup>, LIU Ruiyu<sup>3</sup>, WANG Shengming<sup>3</sup>, WEI Jia<sup>3</sup>, LIU Lei<sup>3</sup>, ZHANG Haihua<sup>3</sup>

(1. Department of Dermatology, Yinchuan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yinchuan, Ningxia 750000, China; 2. People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan, Ningxia 750001, China; 3. Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore and predict the possible common targets and pathway mechanisms of diabetes and herpes zoster, and to provide reference for the basic research of the two. **Methods** Based on the OMIM database, the relevant targets of diabetes and herpes zoster were searched, and the intersection genes of the main components of the two were obtained by Venny tool. With the help of Cytoscape3.7.2 software and STRING database, the network model and protein interaction network of the related targets of the two were obtained, and the core predicted targets were obtained. Gene GO function enrichment analysis and KEGG pathway analysis were performed on the intersection genes with the help of Metascape database. **Results** Based on the OMIM database, 519 target genes related to diabetes and 407 target genes related to herpes zoster were obtained. A total of 27 core target genes were screened out. According to the combined score, the core target genes with strong relationship between proteins in the PPI network were CD8A, CREB1 and CX3CR1. GO analysis showed that 97 biological process items, two cellular composition items and two molecular function items were obtained. At the same time, three KEGG pathway enrichment entries were obtained, mainly involving: c-type lectin receptor signaling pathway, Tuberculosis, Chemokine signaling pathway. **Conclusion** There is a certain correlation between the pathogenesis of diabetes and herpes zoster. C-type lectin receptor signaling pathway, Tuberculosis and Chemokine signaling pathway may be involved in the pathogenesis and development of the two diseases.

\* 基金项目: 2024 年国家中医优势专科建设项目(皮肤科); 宁夏回族自治区青年拔尖人才培养工程项目(2020115); 宁夏回族自治区银川市科技创新领军人才培养项目(2023LJRC05)。

作者简介: 雷鸣(1986—), 博士研究生, 副主任医师, 主要从事皮肤与性病学专业研究。△ 通信作者, E-mail: yinchuanlm@163.com。

**[Key words]** Diabetes; Herpes zoster; Network pharmacology; Target gene; Pathway mechanism

糖尿病是一种因胰岛素分泌过程中缺乏和(或)生物功能障碍致使糖、蛋白质、电解质等代谢紊乱的疾病<sup>[1]</sup>。国际糖尿病联盟曾预计,中国糖尿病患者于 2040 年将会达到 1.51 亿,可能居于世界首位<sup>[2]</sup>。有研究预测于 2050 年老年人中糖尿病患者将达到 20% 以上,糖尿病前期状态占比为 45%<sup>[3]</sup>。带状疱疹则是一种由水痘-带状疱疹病毒(VZV)感染而引起的疾病,由于机体免疫力受损或下降时 VZV 再激活后通过大量复制使受侵的神经节发炎、坏死,从而产生神经性痛,并在神经分布皮肤区发展为特征性水疱疹<sup>[4]</sup>。JAY 等<sup>[5]</sup>认为,糖尿病不仅是金黄色葡萄球的易感因素,而且与 VZV 有着一定的联系。QUEENAN 等<sup>[6]</sup>也发现,糖尿病患者与一般人群比较,感染 VZV 的风险明显提高(风险比=2.64,95%CI 2.34~2.99)。多项临床研究发现,糖尿病与带状疱疹在发病中具有明显的相关性,但其发病机制的联系尚不明确,故本研究通过数据挖掘探讨了二者在发病机制中共同作用靶点及通路之间的联系,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 基于 OMIM 数据库检索糖尿病和带状疱疹的相关靶点作为研究对象。

### 1.2 方法

**1.2.1 糖尿病和带状疱疹相关基因的获取** 于 OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>)中以“diabetes”和“herpes zoster”为关键词对二者的相关性靶点基因进行检索,并导出结果,分别汇总后剔除重复项最终建立 2 种疾病的基因数据集。

**1.2.2 建立糖尿病和带状疱疹相关靶点的交集** 将糖尿病和带状疱疹筛选得到的基因数据集导入在线韦恩图(<http://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)得到二者的交集基因。

**1.2.3 构建糖尿病和带状疱疹交集靶点蛋白质互作**

网络(PPI) 应用 Cytoscape3.7.2 软件分析糖尿病和带状疱疹去重、整理后的相关靶点,得出 2 种疾病相关靶点的网络模型,将交集的靶点基因导入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)得出交集靶点基因的 PPI 图,并通过 combined score 评判 PPI 图中蛋白质之间关系的强弱。

**1.2.4 交集靶点相关信息及通路分析** 运用 Metascape 数据库(<http://metascape.org/>)对糖尿病和带状疱疹交集靶点基因进行基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析,使用微生信制作 GO 功能富集分析柱状图及 KEGG 通路富集分析气泡图,根据相关信息导入 KEGG PATHWAY database 数据库得出对应的 KEGG 通路图。

## 2 结果

**2.1 糖尿病和带状疱疹相关靶点数据构建及比较** 共得到 519 个与糖尿病相关的靶点,407 个与带状疱疹相关的靶点。共筛选出交集核心靶点基因 27 个,分别为 ALPS3、CANDF7、CD8A、环磷腺苷效应元件结合蛋白 1(CREB1)、CSIF、CVID9、CX3CR1、DCML、GATA2、GPR13、GVHDS、白细胞介素-10(IL-10)、IMD21、IMD31A、IMD31B、IMD31C、LWS、LYP、MONOMAC、MOPDI、PRKCD、RFMN、RNU4ATAC、信号传导子与转录激活子 1(STAT1)、TALS、U4ATAC、V28。见图 1。交集靶点基因的 PPI 图共包含 29 个节点,283 条边,其中蛋白由节点表示,蛋白之间的相互关系由每条边表示,其中平均节点度为 19.5。见图 2。其中关系较强核心靶点基因为 CD8A、CREB1、CX3CR1。见表 1。说明核心靶点基因——CD8A、CREB1、CX3CR1 共同参与了带状疱疹与糖尿病的发病过程。

表 1 PPI 蛋白之间综合评分

节点 1	节点 2	得分	节点 1	节点 2	得分	节点 1	节点 2	得分
CD8A	TNFRSF1A	0.999	CREB1	IL-10RA	0.997	CREB1	PRKCD	0.983
CD8A	IL-10RA	0.999	CREB1	TRAF2	0.997	CREB1	IRF9	0.983
CD8A	TP53	0.999	CREB1	CREBBP	0.997	CREB1	IL-6	0.978
CD8A	STAT5B	0.999	CREB1	EP300	0.997	CREB1	TNF	0.978
CD8A	STAT5A	0.999	CREB1	TP53	0.997	CREB1	IL-10	0.975
CD8A	JAK1	0.999	CREB1	STAT5B	0.997	CX3CR1	TNFRSF1A	0.864
CD8A	MEF2A	0.999	CREB1	STAT2	0.997	CX3CR1	IL-10RA	0.848
CD8A	PTPN22	0.999	CREB1	STAT5A	0.996	CX3CR1	TP53	0.84
CD8A	STAT1	0.999	CREB1	TRADD	0.996	CX3CR1	STAT5B	0.835

续表 1 PPI 蛋白之间综合评分

节点 1	节点 2	得分	节点 1	节点 2	得分	节点 1	节点 2	得分
CD8A	TAB2	0.999	CREB1	JAK1	0.996	CX3CR1	STAT2	0.834
CD8A	JAK2	0.999	CREB1	GATA2	0.995	CX3CR1	STAT5A	0.831
CD8A	IRF9	0.999	CREB1	MEF2A	0.994	CX3CR1	GATA2	0.83
CD8A	IL-6	0.999	CREB1	CX3CR1	0.994	CX3CR1	STAT1	0.825
CD8A	CREB1	0.999	CREB1	PTPN22	0.992	CX3CR1	TNF	0.818
CD8A	TNF	0.999	CREB1	STAT1	0.991	CX3CR1	JAK2	0.803
CD8A	IL-10	0.999	CREB1	TAB2	0.99	CX3CR1	IL-6	0.801
CREB1	CX3CL1	0.998	CREB1	CRTC2	0.985	CX3CR1	IL-10	0.798
CREB1	TNFRSF1A	0.998	CREB1	JAK2	0.984			

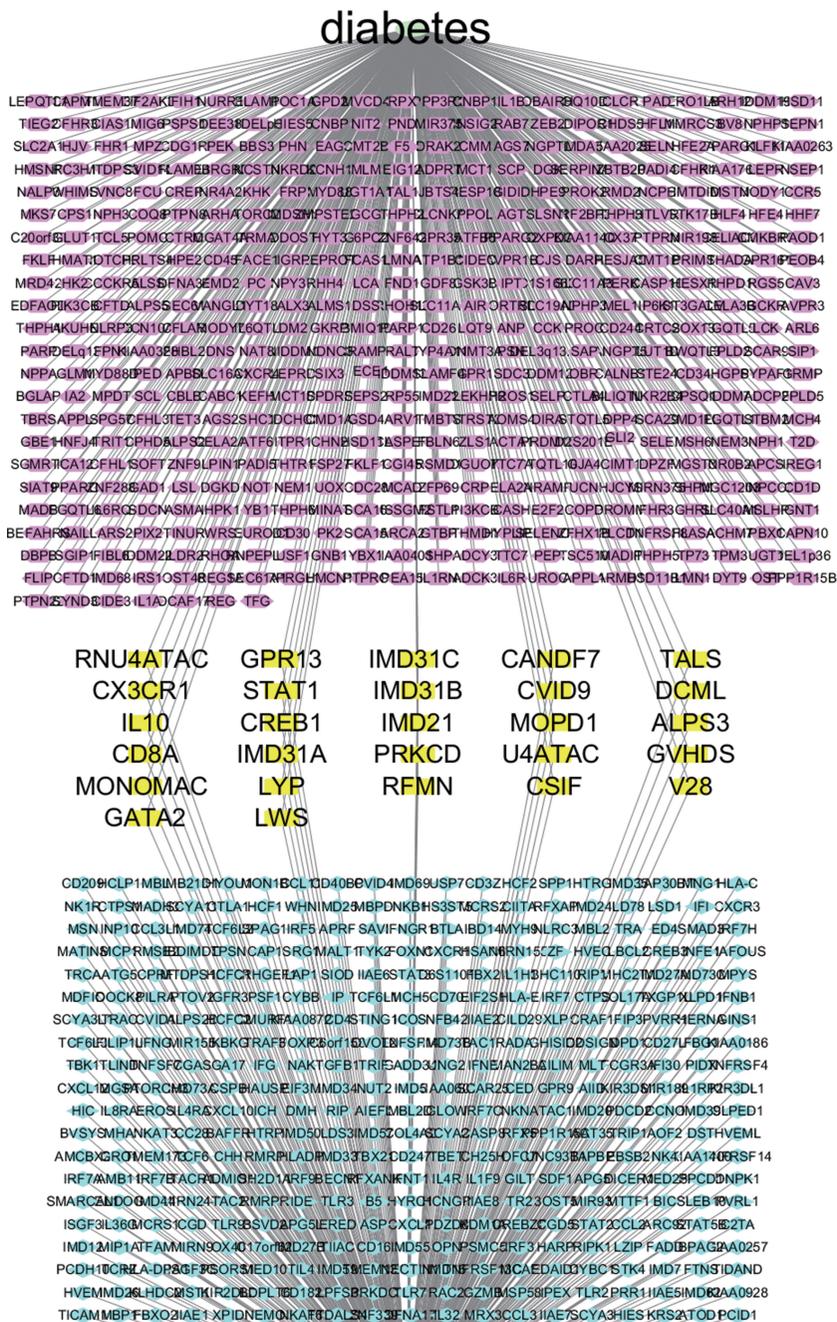


图 1 糖尿病-靶点-带状疱疹网络图

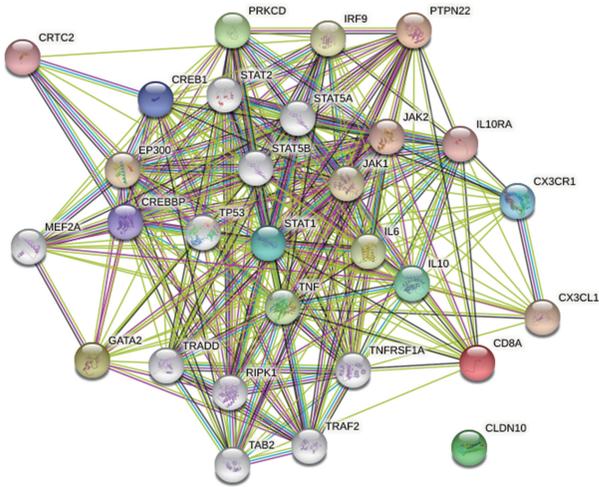


图 2 糖尿病-靶点-带状疱疹 PPI 图

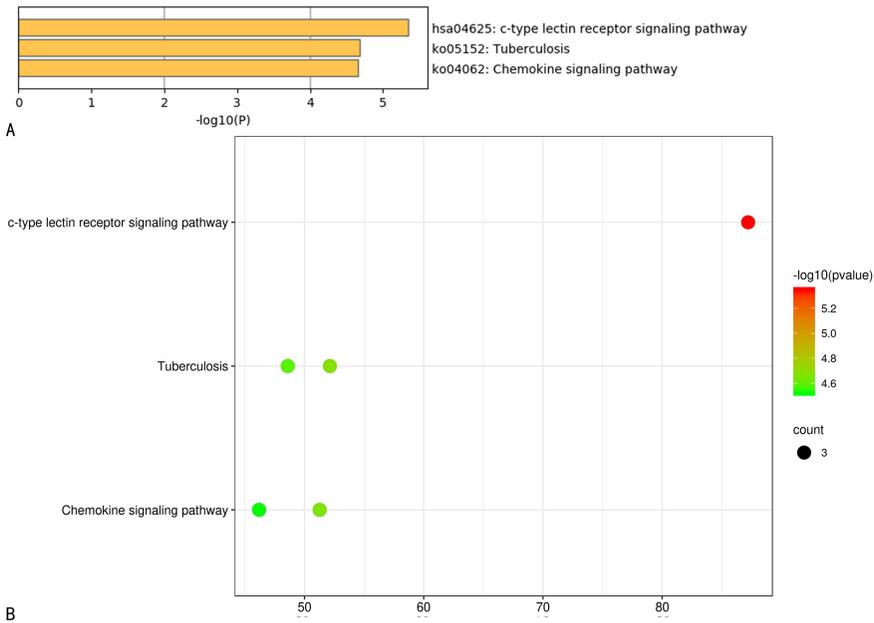
2.2 糖尿病和带状疱疹交集靶点的生物信息学 GO 功能富集分析得到 GO 条目 101 个, 其中生物过

程 97 条, 细胞组分 2 条, 分子功能 2 条。KEGG 通路富集筛选得到 3 条信号通路, 分别为 c 型凝集素受体信号通路、结核杆菌、趋化因子信号通路。见表 2、图 3。说明糖尿病合并带状疱疹的发病机制与 3 条信号通路有着部分相关和相似性。

2.3 KEGG 通路分析 对应 KEGG 通路图见图 4~6。在 c 型凝集素受体信号通路、结核杆菌、趋化因子信号通路 3 条通路中体现了相关细胞因子在发病过程中的作用。

表 2 KEGG 通路富集分析 (以 Count ≥ 3 筛选)

GO ID	信号通路	Count	Log10 (P)	Log10 (q)
hsa04625	c 型凝集素受体信号通路	3	-5.35	-2.44
ko05152	结核杆菌	3	-4.68	-2.31
ko04062	趋化因子信号通路	3	-4.66	-2.31



注: A 为 KEGG 通路富集分析柱状图; B 为 KEGG 通路富集分析气泡图。

图 3 KEGG 通路富集分析

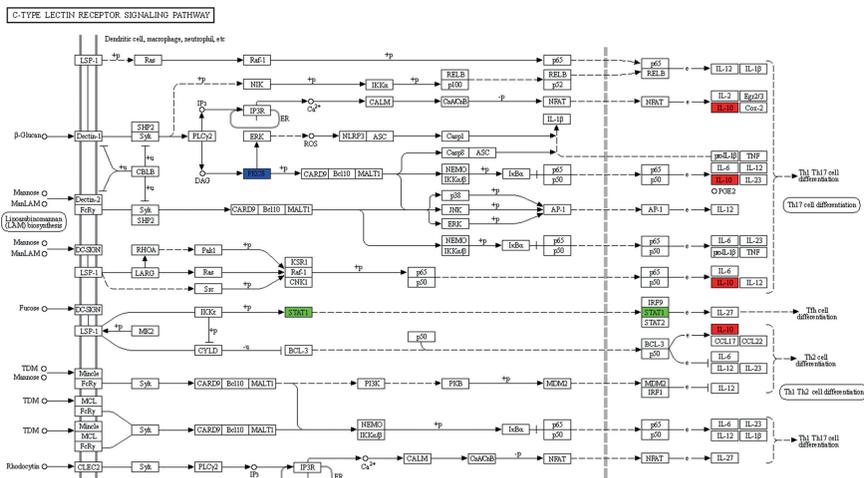


图 4 c 型凝集素受体信号 KEGG 通路图

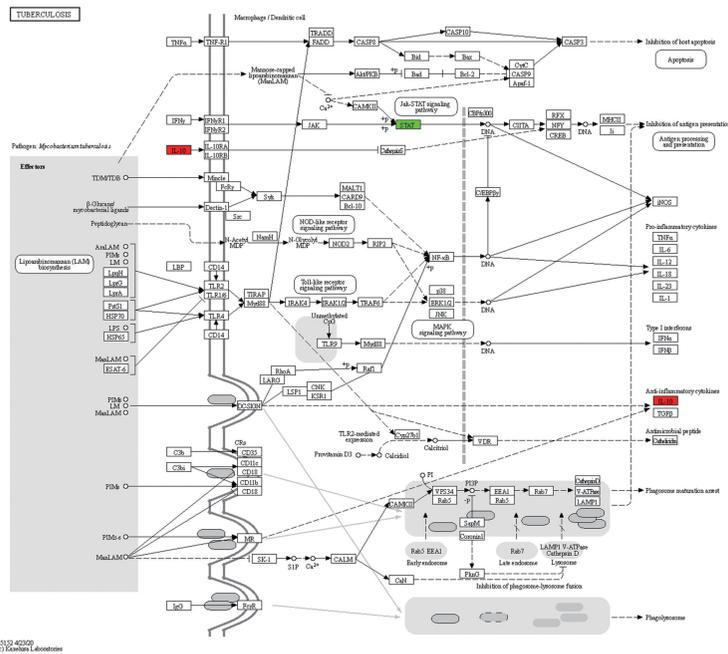


图 5 结核杆菌 KEGG 通路图

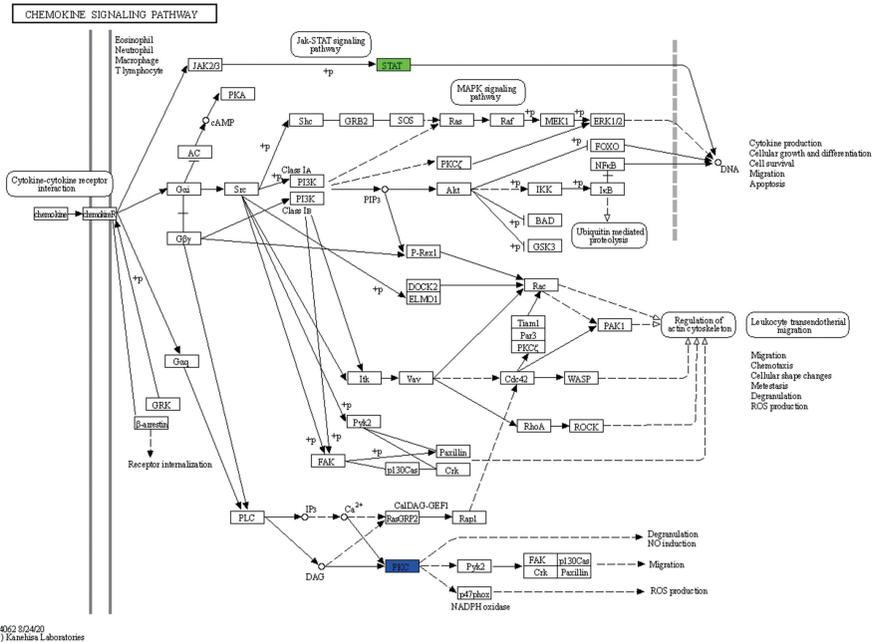


图 6 趋化因子信号 KEGG 通路图

### 3 讨 论

**3.1 糖尿病和带状疱疹的通用认识** 糖尿病和带状疱疹本属于 2 种不同性质的疾病,糖尿病是一种代谢性疾病,以慢性血葡萄糖水平增高为特征<sup>[1]</sup>;而带状疱疹则是一种病毒感染性疾病,以 VZV 及节段性水疱疹、神经痛为特征<sup>[2]</sup>,二者发病机制各不同,但多项研究表明,二者之间存在一定的相关性,只是相互作用的机制尚不完全清楚。吴征元等<sup>[7]</sup>发现,糖尿病可使机体代谢功能紊乱,易降低患者免疫水平,并加大微血管病变发生率,从而使发生带状疱疹的风险增加,而带状疱疹可使糖尿病患者内分泌失调、血糖控制不佳,加重经济负担的同时生活质量也随之下降。

关于糖尿病对带状疱疹的影响有研究发现,糖尿病患者血糖持续升高可激活多元醇旁路,损伤了细胞的功能,易感染 VZV,而瞬时的高血糖与神经病理性疼痛增强也具有一定的关系,与高血糖可使小直径 C 神经纤维的自发性放电增加有关<sup>[8-9]</sup>。而带状疱疹对糖尿病的影响也有研究发现,带状疱疹患者机体胰高血糖素、糖皮质激素和儿茶酚胺水平可升高,进而使糖尿病患者血糖持续升高<sup>[10]</sup>。长期临床实践发现,带状疱疹及后遗神经痛者因有神经病理性疼痛,其严重程度与患者生活质量(睡眠、情绪等)具有相关性,疼痛明显可降低患者免疫力,使血糖水平反射性升高。故采用数据挖掘从分子水平探讨糖尿病和带状疱疹之间

的共同靶点及通路作用机制具有一定的必要性。

**3.2 糖尿病-靶点-带状疱疹网络分析** 本研究通过糖尿病-靶点-带状疱疹网络图发现了 519 个与糖尿病相关的靶点和 407 个与带状疱疹相关的靶点,二者相关发病机制的交集靶点基因 27 个,其中关系较强核心靶点基因为 CD8A、CREB1 和 CX3CR。其中 CD8 主要分布于部分 T 淋巴细胞和胸腺细胞的表面,作为 T 淋巴细胞的辅助受体,与靶细胞表达的 MHC I 类分子的非多态区结合,使 TCR 识别抗原后的信号刺激增强,标记抑制/细胞毒 T 淋巴细胞,可占到 T 淋巴细胞亚群的 20%~30%,用于疾病的诊断、疗效观察与预后判断。CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞经活化过程后可分化细胞毒性 T 淋巴细胞,再次分泌如  $\gamma$  干扰素和 TNF- $\alpha$ ,与机体炎症密切相关<sup>[11]</sup>。CONRAD 等<sup>[12]</sup>于 1 型糖尿病患者的胰腺中不仅发现了具有优势的 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞,且证明胰岛  $\beta$  细胞的破坏程度与之相关。也有研究表明,带状疱疹患者中在年龄增长和带状疱疹后遗神经痛发病增加的同时外周血 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞总数下降<sup>[13-14]</sup>。CREB1 参与了人体的多种生物学过程,是一种真核生物细胞核内转录因子,可介导因生长因子和应激信号引起的转录应答<sup>[15]</sup>;通过对具有代谢、细胞周期及 DNA 修复等功能的靶基因进行调节而调控细胞的生长和增殖<sup>[16]</sup>。有研究表明,糖尿病模型大鼠经 Western blotting 法检测 CREB1 蛋白表达水平明显上调,经药物治疗后 CREB1 蛋白表达水平下调,考虑 CREB1 作为 p38MAPK 通路的重要下游因子可联合上游 cAMP 反应元件激活该通路的调控系统,从而影响糖尿病的发生、发展<sup>[17-18]</sup>。目前,并没有明确证据证明 CREB1 与带状疱疹之间的联系,但作为 p38MAPK 通路的重要下游因子,有研究表明,周围神经损伤后 p38MAPK 被激活后于脊髓背角明显增加其表达水平<sup>[19]</sup>;同时,抑制 p38 的磷酸化可使 TNF- $\alpha$  水平下降而降低疼痛程度<sup>[20]</sup>。CX3CR1 是趋化因子的高选择性受体,在血管内皮的炎性损伤过程中具有重要作用,主要是与白细胞黏附和聚集以及迁移有关。有研究表明,CX3CR1 的 V2491 多态位点突变可能对肾脏炎症过程有影响而参与了糖尿病肾病的发生、发展<sup>[21]</sup>。而郑思如等<sup>[22]</sup>研究表明,由 FKN/CX3CR1 介导 p38MAPK、STAT3、IP3 分子在病理性疼痛中发挥着重要作用,同时,也可能成为缓解病理性疼痛的治疗目标。因此,推测以上核心靶点基因在糖尿病与带状疱疹的发病过程中均发挥了缓解炎症反应、减轻疼痛程度等作用。

**3.3 糖尿病和带状疱疹交集靶点的生物信息学分析**

本研究 KEGG 富集结果显示,糖尿病和带状疱疹的核心通路主要涉及 c 型凝集素受体信号通路、结核

杆菌、趋化因子信号通路等,其中 c 型凝集素受体信号通路涉及蛋白激酶 C(PKC)、STAT1 和 IL-10,结核杆菌涉及 STAT 和 IL-10,趋化因子信号通路涉及 PKC 和 STAT。PKC 主要是磷脂和钙依赖性为主,与细胞内信号传导相关,并调节细胞增殖与死亡,增加基因转录和翻译,调节离子通道和受体,与神经性疼痛和糖尿病均有关。对于神经性疼痛,PKC 主要是对离子通道和受体的调节而引起外周敏化和中枢敏化<sup>[23]</sup>,考虑此为 PKC 参与带状疱疹神经性疼痛的作用机制;PKC 是众多细胞内信号通路的中心,在高血糖状态下随着二脂酰甘油合成的增加,PKC 激活状态可引起骨骼肌的病变。有研究证实,糖尿病组大鼠血 PKC 水平显著高于正常对照组<sup>[24]</sup>,考虑是 PKC 途径的激活可直接或间接地影响糖原的合成<sup>[25]</sup>。STAT 作为转录因子可有效调控多种病毒的复制和扩散,在调节自噬过程中具有重要作用,考虑在 VZV 感染中可调节 VZV 的自噬和病毒复制<sup>[26]</sup>;在胰岛素抵抗发生机制中 STAT3 信号通路不仅可有效调节糖尿病患者机体炎症反应,还参与了糖代谢调节,对糖尿病及其并发症的治疗有利<sup>[27]</sup>。IL-10 是与辅助性 T 淋巴细胞 2 相关的细胞因子。有研究表明,重症带状疱疹患者血清 IL-10 水平升高,提示该细胞因子的功能亢进可能是引起带状疱疹患者细胞免疫功能降低而发病的重要因素之一<sup>[28]</sup>;在糖尿病的发病过程中 IL-10 是作为抑制性细胞因子发挥重要作用的,通过抑制 IL-6、TNF- $\alpha$ 、 $\gamma$  干扰素等细胞因子的合成而保护胰岛功能,并能改善外周胰岛素抵抗<sup>[29]</sup>。李方卿等<sup>[30]</sup>认为,IL-6、TNF- $\alpha$  可促进脊髓兴奋性突触的传递功能,对糖尿病合并带状疱疹的发生具有诱发作用。采用中西医结合治疗,配合饮食、运动等方式的干预可有效改善血糖情况<sup>[31]</sup>。因此,推测以上核心通路中的靶点基因在糖尿病与带状疱疹的发病过程中均发挥了重要作用。

综上所述,在糖尿病和带状疱疹的发病过程中考虑其核心基因——CD8A 参与了机体的炎症反应,CREB1 作为 p38MAPK 通路的重要下游因子激活 p38MAPK 发挥作用,CX3CR 不仅参与了炎症反应,还介导相关分子参与神经性疼痛;而在 3 条核心通路中,靶点基因——PKC 调节离子通道和受体,与神经性疼痛和糖尿病均有关,STAT 调节 VZV 的自噬和病毒复制,其通路参与了糖代谢的调节,IL-10 可降低机体细胞免疫功能而发展为带状疱疹,对糖尿病则有保护胰岛的功能。本研究为糖尿病和带状疱疹的共同发病机制提供了线索和理论依据,在今后的动物模型和细胞实验中可对筛选的关键靶点及信号通路进行更深入地探讨。

## 参考文献

- [1] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 770.
- [2] 任莉, 王凯杰, 宗阳. 基于网络药理学和分子对接法探讨槲皮素治疗 2 型糖尿病的作用机制[J]. 药物评价研究, 2020, 43(10): 1964-1970.
- [3] WANG L M, GAO P, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. JAMA, 2017, 317(24): 2515-2523.
- [4] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 3 版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2001: 394-398.
- [5] JAY C A, SOLBRIG M V. Neurologic infections in diabetes mellitus[J]. Handb Clin Neurol, 2014, 126: 175-194.
- [6] QUEENAN J A, FARAHANI P, EHSANI-MOGHADAM B, et al. The prevalence and risk for herpes zoster infection in adult patients with diabetes mellitus in the Canadian primary care sentinel surveillance network[J]. Can J Diabetes, 2018, 42(5): 465-469.
- [7] 吴征元, 杜佳溪, 王溢文, 等. 糖尿病与带状疱疹相关性的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2020, 40(2): 121-124.
- [8] KATSUDA Y, SASASE T, TADAKI H, et al. Contribution of hyperglycemia on diabetic complications in obese type 2 diabetic SDT fatty rats: effects of SGLT inhibitor phlorizin[J]. Exp Anim, 2015, 64(2): 161-169.
- [9] BOULTON A. What causes neuropathic pain? [J]. J Diabetic Complications, 1992, 6(1): 58-63.
- [10] 赵江波, 陆颖理, 袁国跃, 等. 甘精胰岛素对老年危重疾病合并高血糖患者预后的影响[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(22): 3258-3260.
- [11] 沈莉. 探讨 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> 调节性 T 调节与 TD 的相关性及静心动方对其影响[D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [12] CONRAD B, WEIDMANN E, TRUCCO G, et al. Evidence for superantigen involvement in insulin-dependent diabetes mellitus aetiology[J]. Nature, 1994, 371(6495): 351-355.
- [13] WEI L, ZHAO J A, WU W, et al. Decreased absolute numbers of CD3<sup>+</sup>T cells and CD8<sup>+</sup>T cells during aging in herpes zoster patients[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 15039.
- [14] 苗军, 任瑞英, 刘海燕. 带状疱疹和疱疹后神经痛外周血 T 淋巴细胞亚群计数与细胞因子表达水平的变化[J]. 脑与神经疾病杂志, 2019, 27(7): 410-414.
- [15] SIU Y T, JIN D Y. CREB: a real culprit in oncogenesis [J]. FEBS J, 2007, 274(13): 3224-3232.
- [16] MAYR B, MONTMINY M. Transcriptional regulation by the phosphorylation-dependent factor CREB[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2001, 2(8): 599-609.
- [17] 杨晓春. 基于 p38MAPK 通路研究益气活血法对糖尿病大鼠血管病变的作用机制[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2016.
- [18] CAI H. NAD(P)H oxidase-dependent self-propagation of Hydrogen peroxide and vascular disease[J]. Circ Res, 2005, 96(8): 818-822.
- [19] OBATA K, NOGUCHI K. MAPK activation in nociceptive neurons and pain hypersensitivity[J]. Life Sci, 2004, 74(21): 2643-2653.
- [20] 曲玉娟. TRPV4-MAPK 通路在大鼠背根神经节持续受压致神经病理性疼痛中的作用机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2016: 69.
- [21] 朱阿楠, 方亚君, 许红, 等. CX3CR1 基因多态性与糖尿病肾病炎症介质的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(3): 616-619.
- [22] 郑思如, 王冬梅. 趋化因子 Fractalkine/CX3 CR1 与病理性疼痛[J]. 生理科学进展, 2019, 50(4): 297-302.
- [23] 李雪, 袁杰, 秦榜勇. PKC 在神经病理性疼痛机制中的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(10): 1924-1929.
- [24] GIVEN M B, JIE O, ZHAO X, et al. Greenberg SS. protein kinase C isozymes in skeletal muscles during the early stage of genetic and streptozocin diabetes[J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1998, 218(4): 382-389.
- [25] 项静燕, 赵玉武, 陈自柳, 等. 糖尿病大鼠血蛋白激酶 C 和骨骼肌 Bax/B 细胞淋巴瘤-2、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3 变化及其意义[J]. 中国临床医学, 2008, 15(6): 899-901.
- [26] 赵阳. 水痘-带状疱疹病毒(VZV)感染与细胞自噬的相关研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- [27] 刘宏飞, 魏翠英. STAT3 信号通路在胰岛素抵抗中的研究进展[J]. 天津医药, 2020, 48(4): 343-347.
- [28] 郑绍同, 付启云, 唐朝贵. 带状疱疹患者血清白细胞介素及病毒抗体检测的意义[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(22): 1347-1348.
- [29] 吴坤荣. 白细胞介素-10 与 2 型糖尿病发病风险的关联性[J]. 卫生研究, 2020, 49(2): 331-335.
- [30] 李方卿, 邱小凤, 张文强, 等. 高压电脉冲射频治疗糖尿病合并胸腹部带状疱疹后神经痛患者是临床效果[J]. 医疗装备, 2023, 36(12): 53-55.
- [31] 郑海波, 杨娜. 药物降糖联合饮食、运动治疗老年 2 型糖尿病并带状疱疹的效果探究[J]. 糖尿病新世界, 2023, 26(3): 44-47.

(收稿日期: 2024-04-26 修回日期: 2024-09-23)