

- rant A1CF-FAM224A-miR-590-3p-ZNF143 positive feedback loop attenuated malignant biological behaviors of glioma cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 248-256.
- [13] NI D, LIU J, HU Y, et al. A1CF-Axin2 signal axis regulates apoptosis and migration in Wilms tumor-derived cells through Wnt/ β -catenin pathway[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2019, 55(4): 252-259.
- [14] XIA H, LIU Y, XU L, et al. APOBEC1 complementation factor facilitates cell migration by promoting nucleus translocation of SMAD3 in renal cell carcinoma cells[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2021, 57(5): 501-509.
- [15] ZHOU L, HAO J, YUAN Y, et al. EIYMNVPV motif is essential for A1CF nucleus localization and A1CF (-8aa) promotes proliferation of MDA-MB-231 cells via up-regulation of IL-6[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(6): 811-823.
- [16] XU S, YU C, MA X, et al. IL-6 promotes nuclear translocation of HIF-1 α to aggravate chemoresistance of ovarian cancer cells[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 894(9): 1738-1747.
- [17] CHEN B L, WANG H M, LIN X S, et al. UPF1: a potential biomarker in human cancers[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2021, 26(5): 76-84.
- [18] LEE S, HWANG Y, KIM T H, et al. UPF1 inhibits hepatocellular carcinoma growth through DUSP1/p53 signal pathway[J]. Biomedicine, 2022, 10(4): 793-808.
- [19] ZHU C, ZHANG L, ZHAO S, et al. UPF1 promotes chemoresistance to oxaliplatin through regulation of TOP2A activity and maintenance of stemness in colorectal cancer[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(6): 519-528.
- [20] SHAO L, HE Q, LIU Y, et al. UPF1 regulates the malignant biological behaviors of glioblastoma cells via enhancing the stability of Linc-00313[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(9): 629-637.
- (收稿日期: 2022-12-25 修回日期: 2023-05-20)

• 短篇论著 •

2 型糖尿病周围神经病变患者血清 S100 钙结合蛋白 B、P 的表达及临床意义*

杨 宇, 欧 琴[△]

重庆市大足区人民医院内分泌科, 重庆 402360

摘要:目的 研究 2 型糖尿病(T2DM)合并周围神经病变(DPN)患者血清 S100 钙结合蛋白 B(S100B)、血清 S100 钙结合蛋白 P(S100P)的表达及临床意义。方法 将 2019 年 1 月至 2021 年 1 月该院收治的 152 例 T2DM 患者作为研究对象, 根据是否合并 DPN 分为非 DPN 组(98 例)和 DPN 组(54 例)。比较两组血清 S100B、S100P 水平, 以及一般临床资料及神经传导速度的差异。采用 Pearson 法进行相关性分析, 多因素 Logistic 回归模型分析影响 DPN 发生的危险因素, 受试者工作特征(ROC)曲线分析 S100B、S100P 检测对 DPN 的诊断价值。结果 DPN 组血清 S100B、S100P, 以及糖尿病病程、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)均高于或长于非 DPN 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而正中神经运动(MMCV)和感觉(MSCV)传导速度、尺神经运动(UMCV)和感觉(USCV)传导速度、腓总神经运动(PMCV)和感觉(PSCV)传导速度低于非 DPN 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。DPN 组患者血清 S100B、S100P 与 FPG、HbA1c 水平呈显著正相关($r = 0.618 \sim 0.737$, 均 $P < 0.05$), 与 MMCV、UMCV、MSCV、PSCV 呈显著负相关($r = -0.657 \sim -0.874$, 均 $P < 0.05$)。糖尿病病程($OR = 1.236$, $P < 0.001$)、HbA1c($OR = 1.300$, $P < 0.001$)、S100B($OR = 1.370$, $P < 0.001$)和 S100P($OR = 1.361$, $P < 0.001$)均是影响 T2DM 患者 DPN 发生的独立危险因素, 血清 S100B、S100P 检测对 T2DM 患者 DPN 诊断的曲线下面积为 0.724、0.728。结论 T2DM 合并 DPN 患者血清 S100B、S100P 水平升高, 是影响 T2DM 患者 DPN 发生的独立危险因素。

关键词: 2 型糖尿病; 周围神经病变; S100 钙结合蛋白 B; S100 钙结合蛋白 P

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.025

中图法分类号: R587.2

文章编号: 1673-4130(2023)19-2428-05

文献标志码: A

糖尿病周围神经病变(DPN)是 2 型糖尿病(T2DM)患者常见周围神经并发症, 增加患者足部溃

瘍、感染及截肢的风险^[1]。目前 DPN 的发病机制尚没有彻底探明, 多种因素相互影响可以共同导致

* 基金项目: 重庆市教委科学技术研究项目(KJ1300326)。

[△] 通信作者, E-mail: YYoes60@163.com。

DPN,如多元醇途径的激活、晚期糖基化终末产物产生、血管障碍学说和神经营养因子减少等,不仅直接损害神经细胞和轴突,影响神经传导功能,还能间接造成神经元和轴突的损伤^[2-3]。S100 钙结合蛋白 B(S100B)蛋白属于 S100 钙结合蛋白超家族成员,对神经系统存在重要的调节作用^[4]。有研究发现,中枢神经损伤时,S100B 的过度表达能够促进神经细胞的凋亡,加重神经系统的损伤,可能是新的周围神经损伤的标志物^[5]。S100 钙结合蛋白 P(S100P)也是 S100 钙结合蛋白超家族成员。有研究发现,S100P 对晚期糖基化终产物的细胞受体具有激活的作用,通过激活并促进神经细胞的晚期糖基化参与糖尿病周围神经病变的发生发展^[6-7]。因此,本研究通过检测 T2DM 患者血清 S100B 和 S100P 的水平,分析二者的表达与合并 DPN 的 T2DM 患者的临床参数关系,探讨两者对 T2DM 患者 DPN 发生的临床诊断价值,为 DPN 的防治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月本院诊治的 152 例 T2DM 患者作为研究对象。纳入标准:(1)T2DM 及 DPN 的诊断均符合中华医学会糖尿病分会 2020 年制定的《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 版)》中的标准^[8]。(2)DPN 的诊断标准:有明确的 T2DM 病史;诊断为 T2DM 当时或以后才出现周围神经病变症状;具有 DPN 的症状和体征(如双下肢对称性的麻木等感觉异常症状,针刺痛觉、压力觉和温度觉等检测体征异常);存在神经传导速度异常,即双侧对称性的神经潜伏时长、波幅低或者传导速度减慢 2 个标准差以上;排除颈腰椎病变、脑梗死、中枢神经感染性疾病及帕金森病等其他病变。(3)近 1 个月来未更换过降糖或降脂治疗方案。(4)临床资料完整。排除标准:(1)1 型糖尿病、妊娠期糖尿病或糖尿病所致急性并发症,如糖尿病高渗状态、糖尿病酮症酸中毒等;(2)合并动静脉血管性病变、颈腰椎病变及药物性神经损伤等导致的周围神经病变的疾病;(3)正在接受神经营养治疗;(4)存在甲状腺疾病、恶性肿瘤或烧伤等影响血糖的疾病。根据 T2DM 患者是否存在 DPN,将所有患者分为非 DPN 组(98 例)和 DPN 组(54 例)。本研究经本院伦理审核批准通过(伦理审批号:F201809-104),所有患者家属知情并签字。

1.2 仪器与试剂 Varioskan LUX 全波长酶标仪购自美国赛默飞公司。OISA 2000 型肌电图/诱发电位仪购自丹麦 DNA TEC 公司。7600 生化分析仪购自日本日立公司。VAR 糖化血红蛋白检测仪购自美国 Bio-Rad 公司。S100B、S100P 酶联免疫吸附试剂盒均购自上海纪宁生物公司,货号 JN20390、JN17773。空腹血糖葡萄糖试剂盒、甘油三酯试剂盒、胆固醇试剂盒、

高密度脂蛋白试剂盒及低密度脂蛋白试剂盒均购自北京利德曼公司,糖化血红蛋白(HbA1c)试剂盒购自德国 Roche 公司。

1.3 方法

1.3.1 观察指标 记录所有研究对象性别、年龄、糖尿病病程、体重指数(BMI)=体重/身高²、收缩压、舒张压等一般临床资料。采集患者清晨空腹(前一天晚上 8 点以后禁食禁饮)静脉血 5 mL 至于非抗凝管中,送至生化检验室后,3 000 r/min 离心 10 min,分离上层血清待检。实验室检查指标包括:空腹血糖(FPG,葡萄糖氧化酶法)、总胆固醇(TC,酶法)、甘油三酯(TG,酶比色法)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C,选择性抑制法)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C,选择性清除法)、HbA1c(高压液相色谱法)。

1.3.2 神经传导功能检测 所有患者均在通风干燥、无噪音的神经功能室内,由专业肌电图医生利用肌电图检测仪检测神经传导功能。室温 20~25℃,皮温 35℃。运动神经传导速度检测时使用鞍状电极刺激器,表面电极片,电流强度 60~70 mA。感觉神经传导速度检测采用方波脉冲刺激,频率 1 Hz,带通 20~3 000 Hz,从小刺激量开始叠加直至出现感觉神经动作电位为止,最大刺激量<20 mV。测量所有患者正中神经运动传导速度(MMCV)和感觉传导速度(MSCV),尺神经运动传导速度(UMCV)和感觉传导速度(USCV),腓总神经运动传导速度(PMCV)和感觉神经传导速度(PSCV)。

1.3.3 血清 S100B、S100P 水平检测 取各组研究对象清晨空腹静脉血 5 mL,EDTA 抗凝,并将 30 min 内于 4℃以 2 000×g 离心 15 min,取上清检测。实验步骤按照实际和说明书进行。用酶标仪读数,取波长 450 nm,读取各孔吸光度(A)值。根据标准品浓度对应计算每孔样品的浓度值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。采用多因素 Logistic 回归分析影响 T2DM 患者 DPN 发生的因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析 S100B、S100P 及联合检测对 T2DM 患者 DPN 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料及血清中 S100B、S100P 水平比较 DPN 组糖尿病病程、FPG、HbA1c、S100B、S100P 水平高于或长于非 DPN 组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),而 MMCV、UMCV、PMCV、MSCV、USCV、PSCV 低于非 DPN 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组在性别、年龄、BMI、收缩压、

舒张压、TC、TG、LDL-C、HDL-C、血肌酐(Scr)、BUN 方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 S100B、S100P 及一般临床资料比较(n/n 或 $\bar{x}\pm s$)

参数	DPN 组 ($n=54$)	非 DPN 组 ($n=98$)	t/χ^2	P
一般临床资料				
性别(男/女)	32/22	56/42	0.064	0.800
年龄(岁)	55.47±10.24	54.06±11.08	0.771	0.442
BMI(kg/m ²)	26.27±3.84	25.40±3.60	1.392	0.166
糖尿病病程(年)	9.36±4.71	5.60±3.18	4.295	<0.001
收缩压(mmHg)	137.03±20.73	133.68±20.14	0.971	0.333
舒张压(mmHg)	83.25±12.34	82.40±11.69	0.421	0.675
实验室指标				
TC(mmol/L)	4.82±1.46	4.76±1.32	0.258	0.797
TG(mmol/L)	1.40±0.31	1.38±0.30	0.389	0.698
LDL-C(mmol/L)	2.77±1.08	2.65±1.12	0.640	0.523
HDL-C(mmol/L)	1.10±0.25	1.09±0.21	0.262	0.793
FPG(mmol/L)	10.24±2.11	8.70±2.24	4.140	<0.001
HbA1c(%)	9.30±1.84	8.13±1.51	2.780	0.006
Scr(μ mol/L)	74.59±11.25	71.40±10.38	1.760	0.080
BUN(mmol/L)	6.17±2.18	5.84±1.69	1.037	0.301
神经传导参数				
MMCV(m/s)	53.28±4.85	57.79±3.92	6.230	<0.001
UMCV(m/s)	53.39±4.96	57.16±3.85	5.203	<0.001
PMCV(m/s)	42.33±4.15	47.07±2.80	8.374	<0.001
MSCV(m/s)	50.55±6.67	58.09±5.34	7.612	<0.001
USCV(m/s)	53.30±7.56	58.39±4.89	4.600	<0.001
PSCV(m/s)	46.61±5.87	51.25±5.04	5.119	<0.001
S100B(ng/mL)	2.27±0.38	1.21±0.19	19.198	<0.001
S100P(ng/mL)	1.25±0.34	0.41±0.05	24.053	<0.001

2.2 T2DM 合并 DPN 患者血清 S100B、S100P 与血

糖和神经传导速度的相关性分析 T2DM 合并 DPN 组血清 S100B、S100P 与 FPG 和 HbA1c 水平呈显著正相关($r=0.635、0.714$ 和 $0.618、0.737$, 均 $P<0.05$),与神经传导速度(MMCV、UMCV、MSCV、PSCV)呈显著负相关($r=-0.615、-0.749、-0.754、-0.874$ 和 $-0.638、-0.657、-0.723、-0.756$, 均 $P<0.05$)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析影响 T2DM 合并 DPN 发生的危险因素 以是否发生 DPN 为因变量、将表 1 中单因素分析差异有统计学意义的因素,包括糖尿病病程、FPG、HbA1c、S100B 和 S100P 为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示糖尿病病程、HbA1c、S100B 和 S100P 均是影响 DPN 发生的独立危险因素。见表 2。

2.4 血清 S100B、S100P 水平对 T2DM 患者 DPN 的诊断价值 血清 S100B、S100P 对 T2DM 患者 DPN 诊断的最佳截断值为 2.21 ng/mL 和 0.25 ng/mL,对 T2DM 患者 DPN 诊断的曲线下面积(95%CI)分别为 0.724(95%CI: 0.673~0.774)和 0.728(95%CI: 0.670~0.787)。见图 1 和表 3。

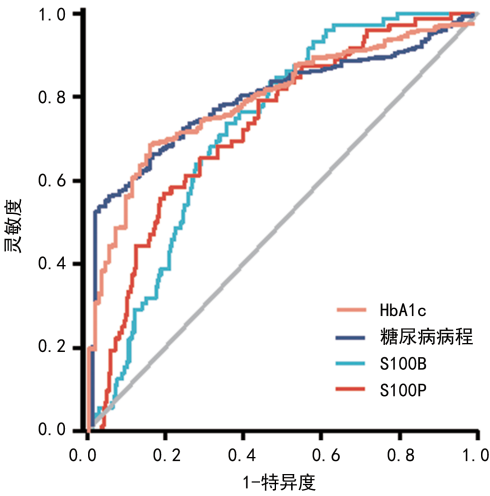


图 1 ROC 曲线分析各指标对 DPN 的诊断价值

表 2 多因素 Logistic 回归分析影响 DPN 发生的危险因素

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
糖尿病病程	0.212	0.076	7.781	1.236	1.065~1.434	<0.001
FPG	0.276	0.165	2.798	1.318	0.954~1.821	0.182
HbA1c	0.262	0.108	5.885	1.300	1.052~1.606	<0.001
S100B	0.315	0.113	7.771	1.370	1.098~1.710	<0.001
S100P	0.308	0.097	10.082	1.361	1.125~1.646	<0.001

表 3 血清 S100B、S100P 水平对 T2DM 患者 DPN 的诊断价值

指标	AUC(95%CI)	约登指数	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)
糖尿病病程	0.765(0.712~0.824)	0.470	9.45 年	78.6	68.4
HbA1c	0.778(0.725~0.856)	0.404	9.74%	77.9	62.5

续表 3 血清 S100B、S100P 水平对 T2DM 患者 DPN 的诊断价值

指标	AUC(95%CI)	约登指数	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)
S100B	0.724(0.673~0.774)	0.380	2.21 ng/mL	73.6	64.4
S100P	0.728(0.670~0.787)	0.372	0.25 ng/mL	56.9	80.3

3 讨 论

由于全球经济发展和生活方式、环境以及饮食方式的改变,T2DM 发病率呈逐渐升高的趋势^[9]。DPN 是 T2DM 常见的慢性并发症,发病率较高,约 60% 以上的患者存在周围神经不同程度的受损^[10]。DPN 的临床治疗以控制血糖、改善循环、营养神经为主,但治疗效果欠佳,很多患者会发展成抑郁或焦虑,甚至是恶病质状态,严重影响患者的生活质量,部分患者容易出现足部损伤,易导致糖尿病足,严重者导致截肢甚至死亡^[11]。DPN 损害一旦发生则不可逆转,并且 DPN 早期症状和体征无特异性,并且 DPN 临床症状与神经损伤的严重程度不成正比,许多患者在临床症状出现之前已发生 DPN,临床不易被诊断。因此,深入研究 DPN 发生的机制,寻找能够早期诊断 DPN 及评估周围神经病变损伤严重程度的血清标志物,对 T2DM 患者 DPN 的早期诊治,预防糖尿病并发症的发生具有重要意义。

S100 蛋白家族是一个糖蛋白超家族,包括 S100A、S100B 及 S100P 等成员,相对分子质量介于 10 000~12 000 之间,通过介导 Ca^{2+} 依赖性途径对细胞内多种信号机制进行调控,如蛋白质磷酸化、去磷酸化和凝血过程。近年来有研究发现 S100 蛋白家族成员 S100B、S100P 能与细胞表面的晚期糖基化终产物受体相结合,参与细胞分化、神经细胞凋亡调控^[12-13]。本研究发现,DPN 患者血清 S100B、S100P 水平显著高于非 DPN 患者,与既往研究报道一致^[14],提示 S100B、S100P 可能参与 DPN 的发生、发展的病理过程。S100B、S100P 水平升高与 T2DM 患者机体氧化应激水平升高有关,高血糖诱导的神经炎症能够通过激活核因子 kB 信号通路,上调 S100B、S100P 蛋白的表达,导致星形胶质细胞免疫功能障碍,神经髓鞘损伤及神经细胞凋亡^[15]。此外,S100B、S100P 能够与晚期糖基化终产物受体结合,通过晚期糖基化终产物介导的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶激活,促进氧化应激反应及大量炎症因子的分泌产生,导致糖尿病神经病变的发展^[16-17]。AYAYDIN 等^[18]报道,糖尿病发生时 S100B、S100P 能够激活神经细胞中半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 的表达,促进神经细胞内大量活性氧产生,加重神经细胞氧化应激损伤。因此,T2DM 患者血清 S100B、S100P 可能是新的糖尿病神经损伤的血清标志物,其表达水平升高导致 DPN 的发生发展。S100B、S100P 主要在星形胶质

细胞、施万细胞中分泌产生,健康人体低浓度水平 S100B、S100P 主要发挥神经营养的作用,但在高血糖刺激下,神经胶质细胞分泌产生大量 S100B、S100P,结合免疫细胞表面的模式识别受体,促进神经细胞及小胶质细胞的凋亡,加重糖尿病神经病变的损伤程度^[5]。TSOPORIS 等^[19]报道,阻断 S100B、S100P 能够减轻糖尿病小鼠周围神经病变的严重程度,促进神经髓鞘的形成及神经功能的恢复。因此,通过阻断 S100B、S100P 可能通过减轻 T2DM 患者神经的炎症氧化应激损伤,延缓或逆转 DPN 的疾病进展,是一种潜在的 DPN 防治策略。

临床上,DPN 的主要特点是疼痛、感觉障碍、传感器异常等,本研究中 DPN 组 MMCV、UMCV、PM-CV、MSCV、USCV、PSCV 各神经传导速度较非 DPN 组明显降低,与以往研究报道一致^[20]。本研究发现,血清 S100B、S100P 与各神经的传导速度呈显著负相关,提示 S100B、S100P 参与 T2DM 患者周围神经的损伤,S100B、S100P 水平越高,提示神经受损越严重。分析其机制,可能是 S100B、S100P 对神经细胞的神经传导功能影响有关。有研究表明,慢性高糖状态下,高血糖,氧化应激,组织缺血缺氧都可直接或者间接损伤施万细胞,促进施万细胞分泌产生大量 S100B、S100P,抑制神经营养因子的分泌,导致神经细胞的增殖抑制,凋亡增加,神经传导速度降低^[21]。影响 T2DM 患者 DPN 发生的危险因素较多,包括糖尿病病程、FBG、HbA1c 及血脂等因素^[22]。本研究中,糖尿病病程、HbA1c 是影响 DPN 发生的危险因素,与既往研究报道一致^[19]。此外,S100B、S100P 水平升高也是 DPN 的重要危险因素,提示 T2DM 患者血清 S100B、S100P 升高将增加 T2DM 患者 DPN 发生的风险。S100B、S100P 主要表达于神经胶质细胞、星形胶质细胞及施万细胞中。有研究发现,持续性代谢紊乱的能够促进神经胶质细胞过度激活,神经胶质细胞分泌大量 S100B、S100P 蛋白进入血液而被检测到^[14]。本研究结果提示,T2DM 患者血清 S100B、S100P 蛋白水平升高,S100B、S100P 可能有助于辅助临床医生评估 T2DM 患者是否存在神经损伤及神经损伤程度,但单一指标诊断的灵敏度不高,其原因考虑是 DPN 发生早期神经损伤程度较轻,两项血清指标升高并不明显,具体机制还需进一步研究的验证。

血清 S100B、S100P 水平在 T2DM 合并 DPN 患者中明显升高,其水平与患者血液中 FPG、HbA1c 水

平呈正相关,与患者神经传导速度(MMCV、UMCV、MSCV、PSCV)呈负相关,是 T2DM 患者发生 DPN 的独立危险因素,检测其血清中水平对 T2DM 合并 DPN 具有一定的诊断作用。但本研究样本量有限,并且未能对影响 DPN 的其他因素,如血清胰岛素水平、C 肽水平进行全面分析研究,有待今后开展多中心、前瞻性临床研究,进一步分析 S100B、S100P 对 DPN 防治的临床意义。

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(7): 400-420.
- [2] 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.
- [3] 周海平, 周君, 杨涛, 等. 糖尿病周围神经病变的发病机制及相关生物学标志物研究进展 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(2): 187-190.
- [4] CELIKBILEK A, AKYOL L, SABAH S, et al. S100B as a glial cell marker in diabetic peripheral neuropathy [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 558: 53-57.
- [5] KUBIS-KUBIAK A, WIATRAC B, PIWOWAR A. The impact of high glucose or insulin exposure on S100B protein levels, oxidative and nitrosative stress and DNA damage in neuron-like cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5526.
- [6] WANG C, WANG X, HAN A, et al. Proof-of-concept study investigating the role of S100P-RAGE in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 470-477.
- [7] AFARIDEH M, ZAKER E V, GANJI M, et al. Associations of serum S100B and S100P with the presence and classification of diabetic peripheral neuropathy in adults with type 2 diabetes: a case-cohort study [J]. *Can J Diabetes*, 2019, 43(5): 336-344.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(5): 482-548.
- [9] ZHENG Y, LEY S H, HU F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(2): 88-98.
- [10] BARRELL K, SMITH A G. Peripheral neuropathy [J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(2): 383-397.
- [11] 梁晓春. 糖尿病周围神经病变整合诊治进展 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(6): 656-659.
- [12] ZAREBA-KOZIOŁ M, BURDUKIEWICZ M, WYSŁOUCH-CIESZYŃSKA A. Intracellular protein S-nitrosylation: a cells response to extracellular S100B and RAGE receptor [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(5): 613-620.
- [13] WANG C, WANG X, HAN A, et al. Proof-of-concept study investigating the role of S100P-RAGE in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 470-477.
- [14] 丁娇, 倪建强, 李寅旻. 血清 Ficolin-3 与 S100B 在糖尿病周围神经病变中的临床意义 [J]. *天津医药*, 2020, 48(11): 1055-1059.
- [15] PANG X, MAKINDE E A, EZE F N, et al. Polyphenol rich extract counteracts cognitive deficits, neuropathy, neuroinflammation and oxidative stress in diabetic encephalopathic rats via p38 MAPK/Nrf2/HO-1 pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 18(12): 737764.
- [16] TSOPORIS J N, HATZIGELAKI E, GUPTA S, et al. Circulating ligands of the receptor for advanced glycation end products and the soluble form of the receptor modulate cardiovascular cell apoptosis in diabetes [J]. *Molecules*, 2020, 25(22): 5235-5244.
- [17] SHARMA A K, SHARMA V R, GUPTA G K, et al. Advanced glycation end products (AGEs), glutathione and breast cancer: factors, mechanism and therapeutic interventions [J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20(1): 65-71.
- [18] AYAYDIN H, KIRMIT A, ÇELİK H, et al. High serum levels of serum 100 beta protein, neuron-specific enolase, Tau, active caspase-3, M30 and M65 in children with autism spectrum disorders [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2020, 18(2): 270-278.
- [19] ZGLEJC-WASZAK K, SCHMIDT A M, JURANEK J K. The receptor for advanced glycation end products and its ligands' expression in OVE26 diabetic sciatic nerve during the development of length-dependent neuropathy [J]. *Neuropathology*, 2022, 23(7): 1478-1485.
- [20] 卢祖能, 魏易, 琼苏, 等. 神经传导、F 波及皮肤交感反应联合检测对糖尿病周围神经病变早期诊断的价值 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2020, 49(4): 4-11.
- [21] NAZARETH L, ST JOHN J, MURTAZA M, et al. Phagocytosis by peripheral glia: importance for nervous system functions and implications in injury and disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 8(9): 6602-6609.
- [22] HICKS C W, SELVIN E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes [J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(10): 86-95.

(收稿日期: 2023-02-10 修回日期: 2023-05-20)