

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.002

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.002

## 龙胆苦苷对糖尿病周围神经痛的治疗作用及对 AMPK 信号通路的影响

鲁义<sup>1</sup>, 姚嘉茵<sup>2</sup>, 王保<sup>1</sup>, 陈陈燕<sup>1</sup>, 劳俊铭<sup>1</sup>, 刘栋<sup>1</sup>, 尧新华<sup>1</sup>

(1. 广州医科大学附属中医医院麻醉科, 广州 510130; 2. 中山大学附属第六医院消化科, 广州 510655)

**[摘要]** 目的: 进一步明确龙胆苦苷对AMPK<sup>-/-</sup>大鼠的治疗作用以及对PPAR- $\gamma$ /AMPK/ACC信号通路表达的影响, 以评估AMPK在DPN致病及药物干预中的作用。方法: 采用AMPK<sup>-/-</sup>大鼠, 通过链脲佐菌素(STZ)诱导DPN大鼠模型。随机分组, 每组大鼠10只: 1)空白对照组; 2)模型组; 3)基因缺陷模型组(在AMPK<sup>-/-</sup>大鼠上采用STZ诱导DPN模型); 4)龙胆苦苷治疗组(DPN+龙胆苦苷20 mg/kg); 5)基因缺陷治疗组(DPN+龙胆苦苷20 mg/kg + AMPK<sup>-/-</sup>)。记录实验开始时(D0)及结束时(D14)的体重, 同时检测血糖值; 检测各组大鼠运动神经传导速度(motor nerve conduction velocity, MNCV)及感觉神经传导速度(sensory nerve conduction velocity, SNCV)的检测; 采用RT-PCR法检测PPAR- $\gamma$ /AMPK/ACC信号通路各因子的基因表达水平。结果: 龙胆苦苷治疗后可以提高大鼠的体重, 减低血糖值( $P < 0.05$ ), 但是在AMPK<sup>-/-</sup>的大鼠模型上, 龙胆苦苷的治疗作用被明显减弱( $P < 0.05$ )。模型组大鼠存在MNCV及SNCV的下降, 而且PPAR- $\gamma$ /AMPK/ACC信号通路表达异常。龙胆苦苷药物干预后显著提高MNCV及SNCV, 促进PPAR- $\gamma$ 和AMPK表达, 抑制ACC表达( $P < 0.05$ )。但是, 与普通大鼠的治疗组比较, 龙胆苦苷在AMPK<sup>-/-</sup>的DPN动物模型中未能有效改善MNCV及SNCV; 未能有效促进AMPK表达及抑制下游ACC表达( $P < 0.05$ )。结论: PPAR- $\gamma$ /AMPK/ACC信号通路中PPAR- $\gamma$ 通过下游关键因子AMPK的作用, 影响下游ACC表达。AMPK是龙胆苦苷发挥治疗作用的重要因素。

**[关键词]** 龙胆苦苷; 糖尿病周围神经痛; AMPK; 神经传导速度

## Therapeutic effect of gentiopicrin on peripheral diabetic neuralgia and influence of AMPK signaling pathway

LU Yi<sup>1</sup>, YAO Jiayin<sup>2</sup>, WANG Bao<sup>1</sup>, CHEN Chenyan<sup>1</sup>, LAO Junming<sup>1</sup>, LIU Dong<sup>1</sup>, YAO Xinhua<sup>1</sup>

(1. Department of Anesthesiology, Affiliated TCM Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510130;

2. Department of Gastroenterology, Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510655, China)

**Abstract** **Objective:** To further clarify the therapeutic effect of gentiopicrin on AMPK<sup>-/-</sup> DPN rat models as well as its modification in the expressions of PPAR- $\gamma$ /AMPK/ACC signaling pathway. Further to evaluate the role of AMPK

收稿日期 (Date of reception): 2020-03-13

通信作者 (Corresponding author): 尧新华, Email: yxh200210@126.com

基金项目 (Foundation item): 广东省中医药局科研项目 (20191247 和 20201257); 广州市卫生和计划生育科技项目 (20192A011008)。This work was supported by the Scientific Research Project of Guangdong Traditional Chinese Medicine (20191247 and 20201257) and Guangzhou Health and Family Planning Science and Technology Project (20192A011008), China.

in DPN pathogenesis and drug intervention. **Methods:** DPN rat models were induced by streptozotocin (STZ) using AMPK<sup>-/-</sup> rats. All the rats were randomly divided into 5 groups with 10 rats each: 1) control group; 2) DPN group; 3) AMPK<sup>-/-</sup> DPN group (STZ-induced DPN model on AMPK<sup>-/-</sup> rats); 4) gentiopicrin group (DPN+Gent 20 mg/kg); 5) AMPK<sup>-/-</sup> intervention group (DPN + Gent 20 mg/kg + AMPK<sup>-/-</sup>). Weight and blood sugar at the beginning (D0) and the end of experiment (D14) were recorded and measured. Motor nerve conduction velocity (MNCV) and sensory nerve conduction velocity (SNCV) were detected while gene expressions of PPAR- $\gamma$ /AMPK/ACC signaling pathway were evaluated. **Results:** After intervention with gentiopicrin, the average body weight increased and blood glucose decreased, the effect of gentiopicrin was weakened in AMPK<sup>-/-</sup> rat models. There was a significant decrease of MNCV and SNCV in DPN group with abnormal expression of PPAR- $\gamma$ /AMPK/ACC signaling pathway. Intervened by gentiopicrin, MNCV and SNCV increased, PPAR- $\gamma$  and AMPK expressions were enhanced, and ACC expression was inhibited ( $P < 0.05$ ). Nevertheless, compared with the general DPN rats with Gent intervention, gentiopicrin administered in AMPK<sup>-/-</sup> DPN rats failed to improve the MNCV and SNCV, neither to promote AMPK expression nor inhibit the ACC expression ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** PPAR- $\gamma$  affected ACC expression by means of downstream key factor AMPK in PPAR- $\gamma$ /AMPK/ACC signaling pathway. AMPK acted as an extremely important factor for gentiopicrin exerting therapeutic effect in DPN.

**Keywords** gentiopicrin; diabetic peripheral neuropathy; AMPK; nerve conduction velocity

糖尿病周围神经病变是常见的糖尿病慢性并发症, 随着全球糖尿病患病率以及患病基数人群的持续升高, 糖尿病周围神经病变的患病率也持续增长<sup>[1-2]</sup>。糖尿病周围神经病变的并发症分为疼痛和感觉异常两类, 其中糖尿病周围神经痛(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是最为严重且影响患者生活质量的糖尿病周围神经病变的一类, 其临床表现为肢端感觉麻木、神经样刺痛, 严重者会影响肢体活动<sup>[3-4]</sup>。罹患DPN的患者长期忍受肢体疼痛, 处于抑郁状态, 生活质量差, 丧失劳动力, 耗费大量的医疗资源, 给社会和家庭带来沉重的负担<sup>[5-6]</sup>。目前DPN的发病机制尚不明确, 也因此缺乏有效的药物治疗措施。

龙胆苦苷属于裂环烯醚萜苷类化合物, 是龙胆属植物的主要药效成分之一, 是中医传统配方合剂中常用的配伍成分。龙胆苦苷具有明确的化学结构, 其生物学作用主要是抗炎镇痛、保肝利胆等<sup>[7]</sup>。

我们研究小组早期研究<sup>[8-10]</sup>已经使用链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)成功构建DPN大鼠模型, 且已经明确PPAR- $\gamma$ /AMPK/ACC信号通路在DPN的致病过程中起重要作用<sup>[11]</sup>。本研究将延续以上研究成果, 进一步通过腺苷酸激活蛋白激酶(adenine monophosphate activated protein kinase, AMPK)基因敲除模型, 采用龙胆苦苷作为干预药物, 拟

研究在DPN模型使用龙胆苦苷药物治疗状态下PPAR- $\gamma$ /AMPK/ACC信号通路各因子的表达情况, 为进一步治疗DPN提供新的动物实验方面的依据以及药物新靶点。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物及其分组

本研究采用SPF级别的雄性SD大鼠30只, 每组大鼠为10只, 体重180~220 g, 在20℃室温下适应性饲养2 d。根据随机数字表, 随机分为以下3组: 1)空白对照组(Control组); 2)模型组(DPN组, STZ诱导造模); 3)龙胆苦苷治疗组(Gent组, DPN+龙胆苦苷干预)。采用AMPK<sup>-/-</sup>雄性大鼠20只, 每组大鼠为10只, 随机分为: 基因缺陷模型组(在AMPK<sup>-/-</sup>大鼠上采用STZ诱导DPN模型), 基因缺陷治疗组(Gent+AMPK<sup>-/-</sup>, 在AMPK基因缺陷的DPN大鼠上采用龙胆苦苷作为治疗干预)。各组大鼠自由摄食及饮水, 光暗环境Q12h。本研究获得广州中医药大学实验动物伦理委员会审批。

### 1.2 造模及干预措施

采用STZ(Sigma, St. Louis, MO, USA) 55 mg/kg一次性腹腔注射, 随后禁食48 h, 检测大鼠空腹血糖值, 当空腹血糖>16.7 mmol/L

认为DPN造模成功。空白对照组采用相同体积的生理盐水进行腹腔注射。治疗组采用龙胆苦苷20 mg/(kg·d)灌胃,大鼠剂量计算公式=(人体有效剂量×70×0.018)/0.2=6.3×体重。其中,70 kg为人体体重,0.2 kg代表大鼠体重,0.018是大鼠与人体有效剂量换算系数<sup>[12]</sup>。从实验开始,每天药物灌胃1次,2周后实验结束。实验结束时麻醉大鼠,完成神经传导速度检测后处死大鼠,解剖后取出腰膨大组织。

### 1.3 运动及感觉神经传导速度的检测

在实验结束时,麻醉大鼠后,直接手术分离坐骨神经。采用生物信号采集系统(Medlab-U/4C, USA)检测运动神经传导速度(motor nerve conduction velocity, MNCV)及感觉神经传导速度(sensory nerve conduction velocity, SNCV)。根据以下公式计算神经运动传导速度: MNCV = 两侧刺激部位的距离 × 远端与近端动作电位的差值。

SNCV = 刺激电极与记录电极之间的距离/刺激起始与峰值振幅之间的潜伏期。

### 1.4 体重及血糖监测

在STZ诱导后48 h采用葡萄糖氧化酶法检测血糖,以验证造模成功。2周后实验结束时再次检测血糖。实验开始D0以及结束D14时均测量各组大鼠体重与血糖变化。

### 1.5 PPAR- $\gamma$ /AMPK/ACC 信号通路的基因检测

采用RT-PCR方法检测PPAR- $\gamma$ /AMPK/ACC信号通路中各因子的基因表达水平。使用TRIzol(Invitrogen, USA)提取腰膨大组织总RNA。使用SYBR-Green PCR试剂盒(Thermo Fisher Scientific, Inc.)对每个标本进行RT-qPCR。qPCR循环条件如下:95℃预变性10 min,95℃变性10 s;52℃下退火60 s。共35~36个循环。表1列举所有的引物序列。

表1 目标基因的引物及产物大小

Table 1 Primers and product size for each target gene

目标基因	引物	产物长度/bp
PPAR- $\gamma$	Forward: 5'-TACGATAGCCGTTCC-3'	178
	Reverse: 5'-ATGCTATCGGCAATT-3'	
AMPK	Forward: 5'-ACATCGTAGCGTTCA-3'	175
	Reverse: 5'-TGTAGCATCGCAAGT-3'	
ACC	Forward: 5'-GCTATCATCAGTGCATA-3'	185
	Reverse: 5'-CGATAGTAGTCACGTAT-3'	
GAPDH	Forward: 5'-ATCTGGTGGCTGTGGA-3'	192
	Reverse: 5'-CTGAAAGGCTTGGTCT-3'	

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠运动以及感觉神经传导速度

神经传导速度直接体现神经功能。DPN大鼠存在运动神经以及感觉神经的传导速度明显下降,提示存在神经功能损伤,这是DPN慢性疼痛的病理基础。龙胆苦苷干预后显著提高神经传导速度。但是,龙胆苦苷在AMPK<sup>-/-</sup>的DPN动物模型中未能有效提高神经传导速度。说明AMPK是龙胆苦苷治疗作用的重要因素(图1)。

### 2.2 各组大鼠不同时间点的体重及血糖比较

各组大鼠的体重在实验开始时(D1)无组间差异,实验结束时,DPN模型组大鼠体重增加较对照组减少( $P<0.05$ );龙胆苦苷治疗后可以提高大鼠的体重( $P<0.05$ ),但是在AMPK基因缺陷的大鼠模型上,大鼠体重显著低于无基因缺陷的治疗组大鼠。对于血糖而言,DPN组的D1血糖均值为27.7 mmol/L,证实造模成功。龙胆苦苷治疗组的血糖值(D0和D14)均较DPN组下降,提示龙胆苦苷有一定控制血糖的作用,但是在AMPK基因缺陷

的大鼠模型上, 龙胆苦苷的治疗作用被明显减弱(表2)。

### 2.3 各组大鼠 PPAR- $\gamma$ /AMPK/ACC 信号通路的表达变化

进一步采用RT-PCR检测PPAR- $\gamma$ /AMPK/ACC信号通路各因子的表达情况。结果提示DPN大鼠模型存在该信号通路的表达异常, 表现为过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )和AMPK表达受抑制, 乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-

CoA carboxylase, ACC)表达升高。龙胆苦苷治疗后有效促进PPAR- $\gamma$ 和AMPK表达, 抑制ACC表达, 这可能是龙胆苦苷治疗DPN的分子机制。研究小组进而在AMPK基因缺陷的动物模型组中发现, 龙胆苦苷在AMPK $^{-/-}$ 的DPN动物模型中未能有效促进AMPK表达, 也未能有效抑制下游ACC表达, 从而验证了该信号通路中PPAR- $\gamma$ 通过下游关键因子AMPK的作用, 影响下游ACC表达。AMPK是该通路中的重要环节。龙胆苦苷对DPN大鼠的有效治疗作用也和AMPK密切相关(图2)。

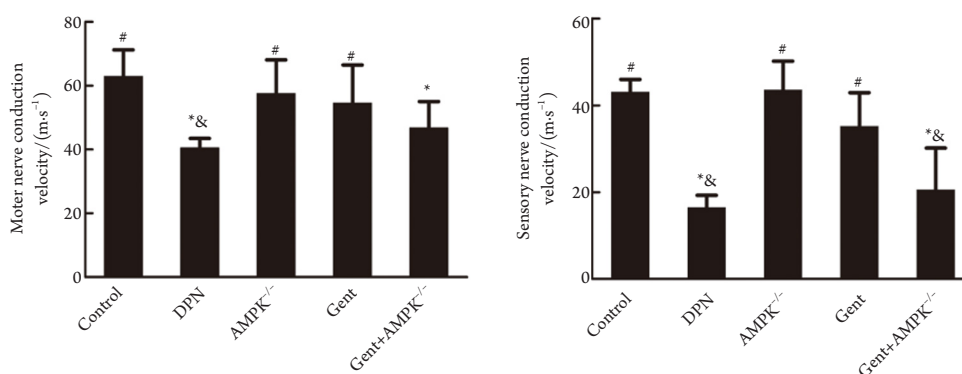


图1 各组大鼠感觉与运动神经传导速度的比较

Figure 1 Comparison of sensory and motor nerve conduction velocity in each group

与空白对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 与治疗组比较, <sup>&</sup> $P < 0.05$ 。

Compared with Control group, \* $P < 0.05$ ; Compared with DPN group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; Compared with Gent group, <sup>&</sup> $P < 0.05$ .

表2 各组大鼠不同时间点的体重与血糖变化

Table 2 Blood sugar and weight changes in different time point in each group

组别	体重/g		血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )	
	D1	D14	D1	D14
空白对照组	196.1 ± 11.1	237.1 ± 11.2 <sup>#</sup>	8.0 ± 1.8 <sup>#&amp;</sup>	7.0 ± 1.8 <sup>#&amp;</sup>
模型组	196.4 ± 9.2	215.5 ± 12.7 <sup>*&amp;</sup>	27.7 ± 2.0 <sup>*&amp;</sup>	28.2 ± 2.6 <sup>*&amp;</sup>
基因缺陷模型组	195.4 ± 10.5	214.4 ± 11.2 <sup>*&amp;</sup>	27.2 ± 2.0 <sup>*</sup>	27.8 ± 2.7 <sup>*</sup>
龙胆苦苷治疗组	195.3 ± 9.5	234.9 ± 7.8 <sup>#&amp;</sup>	18.6 ± 3.1 <sup>*#&amp;</sup>	17.6 ± 3.0 <sup>*#&amp;</sup>
基因缺陷治疗组	196.6 ± 9.3	218.7 ± 13.7 <sup>*&amp;</sup>	23.3 ± 7.7 <sup>*#&amp;</sup>	21.1 ± 2.2 <sup>*#&amp;</sup>

与空白对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 与治疗组比较, <sup>&</sup> $P < 0.05$ 。

Compared with Control group, \* $P < 0.05$ ; Compared with DPN group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; Compared with Gent group, <sup>&</sup> $P < 0.05$ .

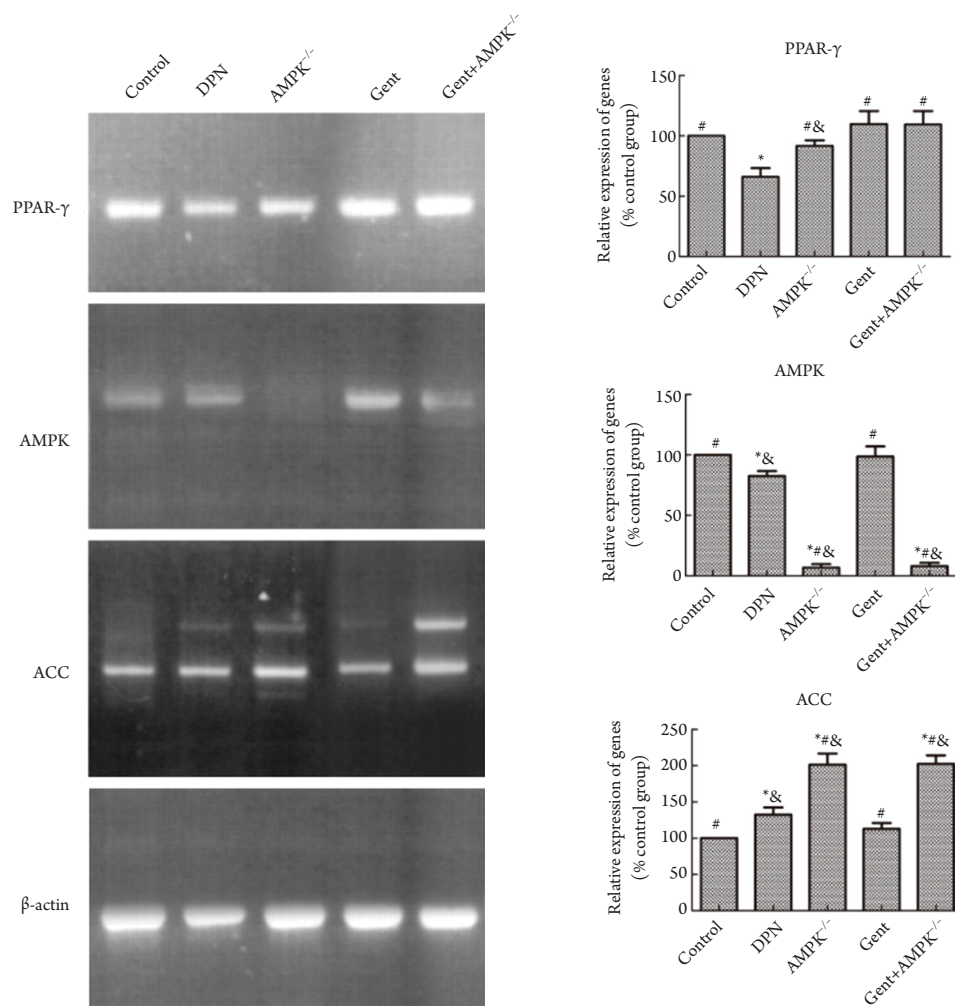


图2 各组PPAR-γ/AMPK/ACC信号通路基因表达的比较

Figure 2 Comparisons of expression level of PPAR-γ/AMPK/ACC signaling pathway in each group

与空白对照组比较, \*P<0.05; 与模型组比较, #P<0.05; 与治疗组比较, &P<0.05。

Compared with Control group, \*P<0.05; Compared with DPN group, #P<0.05; Compared with Gent group, &P<0.05.

### 3 讨论

糖尿病周围神经痛是目前麻醉镇痛领域的研究重点。根据本研究小组前期实验证实龙胆苦苷对DPN有一定的治疗作用, 表现为疼痛程度的减轻, 疼痛持续时间的缩短<sup>[13]</sup>。但是, 龙胆苦苷的治疗作用机制尚未完全阐明。

DPN大鼠存在血糖显著升高, 且大鼠体重增加不明显, 这可能是糖尿病引起脂肪代谢与分布的异常有关。本研究结果发现: 在实验开始时各组大鼠的体重均处于无差异水平, DPN造模组的大鼠血糖值均明显升高, 提示造模成功。龙胆苦苷治疗后有效降低血糖, 提高体重值, 但是在

AMPK基因缺陷的大鼠上, 龙胆苦苷对体重及血糖的影响被大大地减弱, 提示AMPK基因是龙胆苦苷治疗作用的关键。

由此我们进一步从分子机制上探索, 结果提示, DPN大鼠PPAR-γ以及AMPK表达下降, ACC表达升高, 龙胆苦苷干预可以提高PPAR-γ和AMPK的表达, 抑制ACC表达, 通过逆转DPN大鼠该信号通路的改变达到延长SNCV和MNCV, 保护周围神经的作用。对于AMPK<sup>-/-</sup>大鼠, 由于AMPK基因缺陷的DPN大鼠, 龙胆苦苷的治疗作用较普通DPN大鼠差, 提示AMPK是龙胆苦苷治疗DPN的明确靶点, 也是PPAR-γ/AMPK/ACC信号通路的重要因子。

既往研究<sup>[14-15]</sup>报告显示: PPAR-γ是糖尿病胰

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的核心环节, 降糖药物罗格列酮通过抑制PPAR- $\gamma$ 减缓IR, 增加组织对胰岛素的敏感性, 从而改善血糖情况, 是目前广泛用于糖尿病患者的一线药物。而AMPK是PPAR- $\gamma$ 的下游因子, 目前暂无AMPK的抑制剂或者激动剂用于治疗糖尿病或者DPN的报道。但是, 本研究结果提示, AMPK缺乏的大鼠药物治疗DPN的效果下降, 由此推断AMPK是协同治疗DPN的靶点, 促进AMPK的表达增加药物治疗DPN的有效率。

龙胆苦苷是祖国传统医学方剂龙胆泻肝汤的重要活性成分, 其分子结构明确, 既往用于肝胆疾病居多。近年来文献[16]报道, 龙胆苦苷有一定的镇痛作用。作者既往研究证实, 龙胆苦苷有效改善DPN大鼠的疼痛阈值, 表现为冷刺激、热刺激以及触觉刺激的阈值升高; 同时通过多普勒彩超明确, 龙胆苦苷可以提高外周神经相关的血流速度, 达到营养神经、保护神经功能的作用<sup>[13]</sup>。而且, 龙胆苦苷与PPAR- $\gamma$ 及AMPK密切相关。本研究提示龙胆苦苷有效促进PPAR- $\gamma$ 及AMPK的表达, 这可能是龙胆苦苷治疗DPN的机制之一。

有趣的是, AMPK<sup>-/-</sup>的DPN大鼠并没有显示明显的感觉及运动神经传导阻滞。也就是说STZ的造模不适用于AMPK缺陷大鼠。再一次证明了AMPK在DPN致病中的重要作用。往后需要更多的研究和数据进一步验证AMPK以及PPAR- $\gamma$ /AMPK/ACC信号通路在DPN中的作用, 为开拓有效的低毒副作用的DPN治疗药物提供坚实的动物实验理论依据。

## 参考文献

1. Yang H, Sloan G, Ye Y, et al. New perspective in diabetic neuropathy: from the periphery to the brain, a call for early detection, and precision medicine[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 10: 929.
2. Ling E, Lepow B, Zhou H, et al. The impact of diabetic foot ulcers and unilateral offloading footwear on gait in people with diabetes[J]. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 2020, 73: 157-161.
3. Jeyam A, McGurnaghan SJ, Blackburn LAK, et al. Diabetic neuropathy is a substantial burden in people with type 1 diabetes and is strongly associated with socioeconomic disadvantage: a population-representative study from Scotland[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(4): 734-742.
4. Preguiça I, Alves A, Nunes S, et al. Diet-induced rodent models of diabetic peripheral neuropathy, retinopathy and nephropathy[J]. *Nutrients*, 2020, 12(1): 250.
5. Mayeda L, Katz R, Ahmad I, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(1): e000991.
6. Ferreira JSSP, Cruvinel Junior RH, Silva EQ, et al. Study protocol for a randomized controlled trial on the effect of the Diabetic Foot Guidance System (SOPeD) for the prevention and treatment of foot musculoskeletal dysfunctions in people with diabetic neuropathy: the FOOtCare (FOCA) trial I[J]. *Trials*, 2020, 21(1): 73.
7. Wu S, Ning Y, Zhao Y, et al. Research progress of natural product gentiopicroside - a secoiridoid compound[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2017, 17(1): 62-77.
8. 鲁义, 欧益金, 周朴, 等. 不同剂量TAK-242对大鼠糖尿病周围神经痛的治疗效果[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2018, 9(39): 809-813.  
LU Yi, OU Yijin, ZHOU Piao, et al. Therapeutic effect of TAK-242 at different dose in peripheral diabetic neuralgia rats[J]. *International Journal of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, 9(39): 809-813.
9. 鲁义, 姚嘉茵, 尧新华, 等. TAK-242对糖尿病周围神经痛大鼠的治疗作用[J]. *广东医学*, 2016, 5(37): 640-643.  
LU Yi, YAO Jiayin, YAO Xinhua, et al. Effect of TAK-242 in treating peripheral diabetic neuralgia rats[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2016, 5(37): 640-643.
10. 鲁义, 姚嘉茵, 尧新华, 等. TLR4抑制剂对糖尿病周围神经痛大鼠模型治疗作用的研究[J]. *中国当代医药*, 2016, 4(23): 9-13.  
LU Yi, YAO Jiayin, YAO Xinhua, et al. Therapeutic effect of TLR4 inhibitor in peripheral diabetic neuralgia rats[J]. *Contemporary Chinese Medicine*, 2016, 4(23): 9-13.
11. 鲁义, 姚嘉茵, 王保, 等. 龙胆苦苷对糖尿病周围神经痛大鼠神经保护作用[J]. *实用医学杂志*, 2020; 36(5): 565-569.  
LU Yi, YAO Jiayin, WANG Bao, et al. Neuroprotection effect of gentiopicroside in diabetic peripheral neuralgia rats[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2020, 36(5): 565-569.
12. Hargreaves K, Dubner R, Brown F, et al. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia[J]. *Pain*, 1988, 32(1): 77-88.
13. Lu Y, Yao J, Gong C, et al. Gentiopicroside ameliorates diabetic peripheral neuropathy by modulating PPAR- $\gamma$ /AMPK/ACC signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(2): 585-596.
14. Huan Y, Pan X, Peng J, et al. A novel specific peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) modulator YR4-42 ameliorates hyperglycaemia and dyslipidaemia and hepatic steatosis in diet-induced obese mice[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(11): 2553-2563.
15. 姚嘉茵, 刘涛, 丛龙玲, 等. 罗格列酮通过调节PPAR- $\gamma$ /NFAT/IL-2信号通路治疗克罗恩病大鼠[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(8): 1622-1627.

YAO Jiayin, LIU Tao, CONG Longling, et al. Therapeutic effect of rosiglitazone on Crohn's disease rats by regulating PPAR- $\gamma$ /NFAT/IL-2 signaling pathway[J]. Journal of Clinical and Pathology Research, 2019, 39(8): 1622-1627.

16. Liu N, Li YX, Gong SS, et al. Antinociceptive effects of gentiopicroside on neuropathic pain induced by chronic constriction injury in mice: a behavioral and electrophysiological study[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2016, 94(7): 769-778.

**本文引用:** 鲁义, 姚嘉茵, 王保, 陈陈燕, 劳俊铭, 刘栋, 尧新华. 龙胆苦苷对糖尿病周围神经痛的治疗作用及对AMPK信号通路的影响[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(12): 3095-3101. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.002

**Cite this article as:** LU Yi, YAO Jia-Yin, WANG Bao, CHEN Chen-Yan, LAO Jun-Ming, LIU Dong, YAO Xin-Hua. Therapeutic effect of gentiopicrosin on peripheral diabetic neuralgia and influence of AMPK signaling pathway[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(12): 3095-3101. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.002