

# 痛性糖尿病周围神经病变的研究进展

程凯倩<sup>1,2</sup>, 朱钊<sup>1</sup>, 吴敏<sup>1</sup>

**摘要** 痛性糖尿病周围神经病变(PDPN)是糖尿病患者常见的慢性并发症,多无诱因,易引起患者失眠、焦虑抑郁,严重影响患者生活质量。PDPN发病机制复杂,除有高血糖、氧化应激、营养缺乏、微血管病变、胰岛素信号受损等多种易导致神经病变的因素外,关于PDPN患者累及小纤维继而出现疼痛症状时外周神经系统损伤与中枢神经系统结构的研究一直是近年来研究的热点。目前尚无PDPN的确切诊断工具及治疗方法。本文对PDPN的发病机制、筛查诊断工具和治疗进行综述。

**关键词** 痛性糖尿病周围神经病变;小纤维神经病变;发病机制;筛查诊断;治疗

**中图分类号** R741;R745;R587.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20221083

**本文引用格式:**程凯倩, 朱钊, 吴敏. 痛性糖尿病周围神经病变的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(9): 539-542.

**Progress in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy** CHENG Kaiqian<sup>1,2</sup>, ZHU Zhao<sup>1</sup>, WU Min<sup>1</sup>. 1. Department of Endocrinology, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Hubei 432000, China; 2. School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China

**Abstract** Painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN) emerges as a common chronic complication in patients with diabetes. It often occurs without specific triggers and can lead to insomnia, anxiety, and depression, significantly impacting the life quality of patients. The pathogenesis of PDPN is complex and involves various factors, including hyperglycemia, oxidative stress, nutritional deficiencies, microvascular damage, and impaired insulin signaling, all of which contribute to nerve damage. Recent research has focused on investigating peripheral nervous system damage and central nervous system structural changes in PDPN patients, especially when they exhibit painful symptoms associated with small nerve fibers. Currently, there are no precise and accurate diagnostic methods or clinical treatments for PDPN. This article reviews the pathogenesis of PDPN, screening and diagnostic tools, and clinical therapeutic options.

**Keywords** painful diabetic peripheral neuropathy; small fiber neuropathy; pathogenesis; screening for diagnosis; treatment

远端对称性多发神经病变(distal symmetric polyneuropathy,DSPN)是糖尿病患者最常见的慢性并发症,多表现为对称性多发性感觉神经病变,常累及下肢,后逐渐向上发展,出现典型的“袜子手套样”感觉异常。DSPN包括小纤维神经病变(small fiber neuropathy,SFN)、大纤维神经病变(large fiber neuropathy,LFN)和混合纤维神经病变(mixed fiber neuropathy,MFN)。当小纤维受累时,会出现自发性疼痛、痛觉过敏和异常性疼痛,可表现为烧灼样、针刺样或电击样疼痛等一系列症状,为痛性糖尿病周围神经病变(painful diabetic peripheral neuropathy, PDPN),多无诱因,易引起患者失眠、焦虑抑郁,严重影响患者的生活质量。PDPN是糖尿病患者常见的慢性并发症,约占DSPN的50%<sup>[1]</sup>。PDPN发病机制复杂,目前尚无PDPN的确切诊断工具。目前也尚无有效的治疗方法能够彻底缓解PDPN患者的疼痛。因此,临床治疗的重点仍是对症治疗,包括缓解临床症状、减缓神经元破坏、解除神经受压等。本文对PDPN的发病机制、筛查诊断工具和治疗作一综述。

## 1 发病机制

PDPN发病机制复杂,除有营养缺乏、微血管病变、胰岛素信号受损等多种易导致神经病变的因素<sup>[2]</sup>外,PDPN患者出现感觉神经功能障碍的可能机制主要有下面几个方面。

### 1.1 小纤维神经病变

糖尿病患者常伴有外周神经损伤,如轴突损伤、纤维缺失以及脱髓鞘病变。外周感觉神经元位于血脑屏障之外的脊髓背根神经节(dorsal root ganglion,DRG)内,特别容易受到糖尿病异常代谢影响,从而导致缺氧损伤。PDPN损害的纤维主要为A $\delta$ 纤维以及C纤维。相比于A $\delta$ 纤维,外周C纤维由于缺乏髓鞘保护更容易受到代谢影响,C纤维的退化和再生导致异常性疼痛和感觉过敏。当C纤维退化超过再生,就出现C纤维的损伤,这是大部分糖尿病患者早期的改变<sup>[3]</sup>。随着病程的进一步发展,其他小纤维如A $\delta$ 纤维会逐渐脱髓鞘,直到发生变性,髓鞘病变会导致神经功能异常和缺失。廖华宝等<sup>[4]</sup>研究表明,糖尿病伴疼痛的患者外周神经脱髓鞘程度与痛过敏密切相关,外周神经脱髓鞘病变

## 作者单位

1. 武汉科技大学附属孝感医院内分泌科

湖北 孝感 432000

2. 武汉科技大学医学院

武汉 430065

## 收稿日期

2022-12-09

## 通讯作者

吴敏

minwuy@126.com

是糖尿病神经病理性疼痛的关键因素。

1.2 疼痛上行传导功能增强

痛觉的传导通路需经三级神经元。伤害感受器感受到刺激,发放神经冲动,经DRG传入脊髓背角,脊髓背角神经细胞向上发出至相应丘脑核团,再由丘脑核团发放至感觉皮质。伤害感受器的一个重要特征是致敏。外周感受器敏化后放大其传入神经信号,从而使传导到大脑皮质的痛觉增强。中枢敏化是指脊髓及脊髓以上痛觉相关神经元的兴奋性异常升高或突触传递增强,当外周神经向第二级、第三级神经元传导冲动增加时,会改变神经元对感觉传入的敏感度和感觉阈值范围而造成疼痛。已证实炎症蛋白如趋化因子受体4型(CXCR4)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )为神经性疼痛的介质。Zhu等<sup>[5]</sup>通过分别检测糖尿病大鼠脊髓和DRG中早期和晚期炎症蛋白CXCR4和TNF- $\alpha$ 的表达发现,PDPN在DRG中诱导的炎症蛋白上调早于脊髓中的炎症蛋白,PDPN的外周和中枢敏化不会同时发生,而持续的外周敏化和炎症蛋白的刺激可能会诱导中枢敏化。

1.3 疼痛下行抑制功能受损

丘脑是皮质-皮质下连接的枢纽,在疼痛感知过程中起重要作用。近年,丘脑在PDPN的重要性正在逐渐被重视。早期的研究表明,PDPN患者躯体感觉皮质周围的灰质体积减少,丘脑血流量增加。也有研究证明PDPN患者存在丘脑和边缘系统神经功能障碍以及默认网络和注意力网络的破坏。一项使用磁共振弥散张量纤维束成像技术评估丘脑和下丘脑结构连接(SC)以研究PDPN患者大脑功能影响的试验发现,PDPN患者的右杏仁核、丘脑和下丘脑SC显著降低<sup>[6]</sup>。通过功能性静止状态核磁共振成像(rs-fMRI)探索PDPN患者丘脑-皮质功能连接(FC)变化的研究表明,PDPN患者的丘脑-皮质FC升高,丘脑-顶叶-枕部连接性FC增加可能是PDPN的中枢病理生理机制<sup>[7]</sup>。因此,慢性疼痛能够使丘脑与皮质-皮质下之间的联系发生改变,使丘脑负反馈调节受到影响和破坏,同时当丘脑与皮质-皮质下之间功能发生紊乱时也会表现出慢性疼痛。

1.4 高血糖相关的氧化应激

高血糖相关的氧化应激可能直接或间接导致疼痛<sup>[8]</sup>。高血糖导致相关反应性物质ROS(包括NOX2产生的超氧化物和NOX4)和糖基化终产物(AGE)的产生可直接增加疼痛信号传导。在慢性疼痛的大鼠模型中,疼痛的电刺激增加脊髓中NOX2的浓度,脊髓NOX诱导的超氧化物有助于激活损伤部位的免疫防御<sup>[9]</sup>。神经损伤后,外周伤害感受器通过NOX4产生过氧化物助于疼痛信号传导,加剧疼痛。此外,高血糖诱导的反应性物质也参与中枢致敏机制。谷氨酸是中枢神经系统中的主要兴奋性神经递质,伤害感受器和脊髓投射神经元均释放谷氨酸以传递疼痛信号,氧化应激可能导致谷氨酸神经传递增加。但是,目前中枢致敏作用的证据主要基于糖尿病动物模型,也缺乏证据表明糖尿病(或高血糖)与中枢敏化之间存在直接联系。

2 筛查与诊断工具

DSPN早期介导疼痛的小纤维神经通常先于大纤维神经受

累<sup>[10]</sup>。因此,采用合适的诊断与筛查工具以评估SFN可早期发现DSPN,以便于早期预防和干预,从而防止并发症的进展。目前常用的涉及SFN的PDPN的筛查与诊断工具有以下几个。

2.1 神经电生理生物标志物

神经传导研究仅检测LFN,不适用于SFN的病理或功能障碍,因此关于小神经纤维功能生物标志物的检测至关重要。使用激光、热能或靶向电刺激激活外周伤害感受器纤维产生与疼痛相关的诱发电位,这是小纤维通路损伤中一种客观的神经生理测量。疼痛相关的诱发电位可通过头皮电极记录皮质活动以对应伤害性皮肤传入的选择性刺激反应。A $\delta$ 纤维以及C纤维刺激可获得不同的波形,临床评估中目前认为仅评估A $\delta$ 纤维波形可靠<sup>[11]</sup>。激光痛觉诱发电位(laser evoked potentials,LEPs)是评估伤害感受器通路的最可靠的神经生理学方法,产生的皮质波形称为N1和N2/P2复合波,对应病理受累区域的刺激减弱、延迟或缺失。LEPs可提供影响A $\delta$ 纤维伤害性通路的功能丧失及损伤的客观证据。接触性热痛诱发电位(contact heat evoked potentials,CHEPs)的原理与LEPs相似,可产生反映A $\delta$ 纤维伤害感受器激活的N1/P1皮质波形。LEPs和CHEP作为生物标志物均为非侵入性,存在技术价格昂贵、设备专业化等缺点<sup>[12]</sup>。表皮内电诱发电位(IEEPs)通过使用向表皮纤维输送高电流密度的专用电极实现,其优点是不需要专门的刺激器、无创、易于执行,然而该方法目前仅用于实验,很少有研究涉及其临床应用。

2.2 调查问卷

调查问卷的编制可简化PDPN这一疾病的诊断和管理。LANSS、SLANSS、DN4和pain DETECT问卷是一些全球范围内常用的量表<sup>[13]</sup>,据Ünlütürk等<sup>[13]</sup>报道,这些筛查工具原始版本的敏感性和特异性较高,在LANSS中分别为85%和80%,SLANSS中分别为74%和76%,DN4中分别为83%和90%,pain DETECT中分别为80%和85%。这些筛查工具均对检测PDPN有用,并相互关联。

2.3 激光多普勒成像耀斑(laser doppler imager flare,LDI flare)

C类纤维功能损害可以引起皮肤血管舒张功能异常和皮肤血流量减少,激光多普勒血流仪通过检测皮肤血管血流灌注来评价血管舒张功能。LDI flare是一种评估小纤维功能的新型非侵入性技术。Vas<sup>[14]</sup>采用改良LDI flare测试发现,糖尿病神经病变患者耀斑的大小是旧方法的两倍,具有统计学差异。

2.4 定量感觉测试(quantitative sensory testing,QST)

QST是一种评估感觉神经病变的技术。它通过标准化和量化的感觉差异(如刺激、振动和温度)检测SFN和LFN。感觉阈值和疼痛阈值是评估SFN的一种有效方法。有研究表明,T2DM组中温度觉阈值升高最常见(60.2%),其次是感觉异常(39.6%)和腓肠神经传导速度异常(12.9%)。然而,患者的主观性一定程度上阻碍QST在临床实践中的广泛应用<sup>[15]</sup>。

2.5 角膜共聚焦显微镜(corneal confocal microscopy,CCM)

CCM可用于评估角膜神经纤维形态,是一种广泛应用于临床的SFN评估技术。通过使用成像软件,角膜神经纤维形态可以客观地量化为糖尿病患者的角膜神经纤维密度(corneal nerve

fiber density,CNFD)、角膜神经纤维长度(corneal nerve fiber length,CNFL)和角膜神经分支密度(corneal nerve branch density,CNBD)<sup>[16]</sup>。Jin等<sup>[17]</sup>的横断面研究发现,SFN患者的CNFD、CNFL和CNBD均低于对照组,CNFD对SFN的诊断性能最好。

### 3 治疗

由于PDPN发病机制不明,PDPN治疗通常局限于对症治疗。控制血糖仍是预防和治疗PDPN的基本治疗。一项糖尿病预防项目指出,降糖药物可能减轻高血糖诱导的轴突变性和全身炎症引起的过敏反应<sup>[18]</sup>。PDPN的对症治疗还可以有以下几种方法。

#### 3.1 一线治疗

目前,国际临床指南推荐的一线治疗药物包括三环类抗抑郁药、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂和作用于钙通道的抗惊厥药<sup>[19]</sup>。每种药物的疗效均有可靠的证据,但任何单一疗法的最佳结果是<50%的患者疼痛可减轻50%,且通常伴有剂量限制性。当单一疗法的疼痛缓解效果不佳时,由于尚缺乏关于首先使用哪种一线药物和联合使用哪种替代药物的可靠证据,PDPN的治疗会受到限制<sup>[20]</sup>。英国一项评估不同一线药物组合治疗PDPN疗效和耐受性的多中心研究发现,研究者评定的平均每日疼痛数值评定量表(NRS)的评分为4分或更高(评分为0~10分)<sup>[21]</sup>。该研究数据为单药疗效不佳的PDPN患者推荐一线药物联合治疗提供有力的证据,还表明普瑞巴林补充阿米替林(P-A)途径可能是PDPN一线治疗的最佳选择。此外,所有单一疗法均改善PDPN患者生活质量、睡眠和情绪测量,阿米替林在改善身体功能和睡眠方面明显优于度洛西汀,普瑞巴林在改善身体健康方面优于度洛西汀。

#### 3.2 抗氧化剂

$\alpha$ -硫辛酸(alpha-lipoic acid,ALA)被证明是可以有效减轻糖尿病神经病变环境下氧化应激引起疼痛的抗氧化剂,ALA可减少高血糖引起的微血管损伤,抑制中枢神经系统中传递疼痛的钙通道。ALA治疗糖尿病周围神经病变的疗效研究中,与治疗前和对照组相比,患者使用ALA治疗3周后疼痛症状明显改善。

#### 3.3 维生素D

补充维生素D可能作为神经性疼痛的有效辅助治疗,并可能减缓或停止神经元破坏的进展<sup>[22]</sup>。一项对43例T1DM患者和14例健康对照者进行神经功能缺损、QST、电生理学、皮肤活检、CCM和血清25(OH)D测定的横断面研究发现,疼痛性T1DM亚组患者血清25(OH)D水平显著降低,表明维生素D缺乏和不足与PDPN有关<sup>[23]</sup>。对于PDPN患者,单次肌肉注射剂量60万IU的维生素D治疗可显著降低疼痛症状。

#### 3.4 局部治疗

硝酸异山梨醇贴剂、硝酸甘油喷雾剂、苯妥英乳膏可局部外用以缓解疼痛<sup>[24,25]</sup>。氯胺酮是一种N-甲基-D-天门冬氨酸拮抗剂,具有有效的镇痛作用,可减轻中枢敏化。

#### 3.5 外科治疗

腕管和跗骨管等解剖处受压可能会引发大脑皮质下和神经内水肿,从而导致血-神经屏障受损、结缔组织改变导致神经

周围增厚以及一连串的脱髓鞘和退化。因此,减压手术不仅可以缓解疼痛,而且可以有效预防足部溃疡和截肢<sup>[26]</sup>。

#### 3.6 其他治疗

对于一线药物治疗无效的PDPN患者,可使用阿片类药物和类阿片类药物<sup>[19]</sup>。针灸治疗、电刺激治疗(经皮神经电刺激治疗、脊髓电刺激治疗和调频电磁神经刺激等)、中药治疗<sup>[27]</sup>和抗凝药物<sup>[28]</sup>也可缓解PDPN患者疼痛症状。

### 4 展望

PDPN不仅是周围神经系统的疾病,而且还涉及整个疼痛传导途径,包括中枢神经系统。应用rs-fMRI技术在PDPN患者中枢神经系统的研究逐渐取得一些进展,但PDPN患者中枢神经系统可能参与疼痛的机制尚未明确,这应该是以后关注的热点。rs-fMRI可通过数值反映神经活动的强度与连接性,对PDPN的发病机制研究和PDPN患者中枢神经系统结构破坏的评估以及PDPN治疗均具有积极作用。临床上PDPN尚缺乏统一的诊断标准,大多数时候需要临床医生对患者症状、体征以及物理检查结果进行综合判断。SFN神经电生理生物标志物可能作为PDPN患者诊断和检测的生物标志物,促进PDPN中神经性疼痛的个体化治疗。迄今为止,尚未有药物可以逆转神经病变,一线药物联合治疗具有良好的耐受性,并能显著缓解疼痛。糖尿病患者中枢疼痛调节能力研究不足,未来需要更多研究以进一步提供中枢敏化和/或中枢疼痛调节障碍是否会导致PDPN的直接证据,从而为PDPN的精准诊疗和彻底缓解提供强有力的技术力量。

### 参考文献

- [1] 吴静,时立新.《糖尿病神经病变诊治专家共识(2021年版)》要点说明[J].中华糖尿病杂志,2021,13: 535-539.
- [2] 姜静雯,吴敏.糖尿病神经病变的诊治进展[J].神经损伤与功能重建,2022,17: 95-96,102.
- [3] 李婷,陈旭辉,张玥,等.糖尿病周围神经病变及痛性糖尿病神经病变机制新方向[J].中国疼痛医学杂志,2019,25: 643-647.
- [4] 廖华宝,胡江建,张笑丹,等.外周神经脱髓鞘病变在糖尿病神经病理性疼痛发生发展中的作用[J].中国疼痛医学杂志,2021,27: 497-504.
- [5] Zhu D, Fan T, Huo X, et al. Progressive increase of inflammatory CXCR4 and TNF-Alpha in the dorsal root ganglia and spinal cord maintains peripheral and central sensitization to diabetic neuropathic pain in rats[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 4856156.
- [6] Chao CC, Tseng MT, Hsieh PC, et al. Brain mechanisms of pain and dysautonomia in diabetic neuropathy: connectivity changes in thalamus and hypothalamus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107: e1167-e1180.
- [7] Liu X, Xu X, Mao C, et al. Increased thalamo-cortical functional connectivity in patients with diabetic painful neuropathy: a resting-state functional MRI study[J]. Exp Ther Med, 2021, 21: 509.
- [8] Ye D, Fairchild TJ, Vo L, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: role of oxidative stress and central sensitisation[J]. Diabet Med, 2022, 39: e14729.
- [9] Xu J, Wei X, Gao F, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2 - derived reactive oxygen species contribute to long-term potentiation of C-fiber-evoked field potentials in spinal dorsal horn and persistent mirror-image pain following high-frequency stimulus of the sciatic nerve[J]. Pain, 2020, 161: 758-772.
- [10] 孟庆冕,王洪新.神经电生理技术诊断糖尿病前期周围神经病变的研究进展[J].中国现代医学杂志,2021,31: 70-75.
- [11] Marshall A, Alam U, Themistocleous A, et al. Novel and emerging

electrophysiological biomarkers of diabetic neuropathy and painful diabetic neuropathy[J]. Clin Ther, 2021, 43: 1441-1456.

[12] Lefaucheur JP. Clinical neurophysiology of pain[J]. Handb Clin Neurol, 2019, 161: 121-148.

[13] Ünlütürk Z, Öztekin SNS, Alkan H, et al. Which scale is more useful to detect diabetic neuropathic pain?: a cross-sectional study[J]. BMC Endocr Disord, 2022, 22: 56.

[14] Vas P. Laser doppler imager flare (LDIfare) small fibre function[D]. Wolverhampton: University of Warwick, 2017.

[15] Sharma S, Vas P, Rayman G. Small fiber neuropathy in diabetes polyneuropathy: is it time to change[J]? J Diabetes Sci Technol, 2022, 16: 321-331.

[16] Bondugulapati LR, Narayan N. Corneal confocal microscopy: potential usage in the context of diabetes mellitus[J]. Practical Diabetes, 2021, 38: 20-22.

[17] Jin Y, Wang W, Chen W, et al. Corneal confocal microscopy: a useful tool for diagnosis of small fiber neuropathy in type 2 diabetes[J]. J Diabetes Investig, 2021, 12: 2183-2189.

[18] Kim SH, Park TS, Jin HY. Metformin preserves peripheral nerve damage with comparable effects to alpha lipoic acid in streptozotocin/high-fat diet induced diabetic rats[J]. Diabetes Metab J, 2020, 44: 842-853.

[19] Hagedorn JM, Engle AM, George TK, et al. An overview of painful diabetic peripheral neuropathy: diagnosis and treatment advancements[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 188: 109928.

[20] Alam U, Sloan G, Tesfaye S. Treating pain in diabetic neuropathy: current and developmental drugs[J]. Drugs, 2020, 80: 363-384.

[21] Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, et al. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial[J]. Lancet, 2022, 400: 680-690.

[22] Putz Z, Tordai D, Hajdú N, et al. Vitamin D in the prevention and treatment of diabetic neuropathy[J]. Clin Ther, 2022, 44: 813-823.

[23] Alam U, Petropoulos IN, Ponirakis G, et al. Vitamin D deficiency is associated with painful diabetic neuropathy[J]. Diabetes/Metab Res Rev, 2021, 37: e3361.

[24] Qureshi Z, Ali MN, Khalid M. An insight into potential pharmacotherapeutic agents for painful diabetic neuropathy[J]. J Diabetes Res, 2022, 2022: 9989272.

[25] Hesselink JMK, Kopsky DJ. Topical phenytoin cream in small fiber neuropathic pain: fast onset of perceptible pain relief[J]. Int J Pain Relief, 2017, 1: 15-19.

[26] Lumpatki SB, Kavitha KV, Manohar MV, et al. Approach to painful diabetic peripheral neuropathy[J]. Chron Diabetes Res Pract, 2022, 1: 99-113.

[27] Liampas A, Rekatsina M, Vadalouca A, et al. Non-pharmacological management of painful peripheral neuropathies: a systematic review[J]. Adv Ther, 2020, 37: 4096-4106.

[28] 姜静雯, 黄淑玉, 廖世波, 等. 凝血功能与2型糖尿病周围神经病变的相关性研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17: 791-793.

(本文编辑:雷琪)

(上接第538页)

值模拟研究[J]. 爆炸与冲击, 2020, 40: 100-111. DOI: 10.11883/bzycj-2018-0348

[54] Nonaka M, Taylor WW, Bukalo O, et al. Behavioral and Myelin-Related Abnormalities after Blast-Induced Mild Traumatic Brain Injury in Mice [J]. J Neurotrauma, 2021, 38: 1551-1571. DOI: 10.1089/neu.2020.7254.

[55] Murugan M, Ravula A, Gandhi A, et al. Chemokine signaling mediated monocyte infiltration affects anxiety-like behavior following blast injury[J]. Brain Behav Immun, 2020, 88: 340-352. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.029.

[56] Marmarou A, Foda MA, van den Brink W, et al. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics[J]. J Neurosurg, 1994, 80: 291-300. DOI: 10.3171/jns.1994.80.2.0291.

[57] Hentig J, Cloghessy K, Lahne M, et al. Zebrafish Blunt-Force TBI Induces Heterogenous Injury Pathologies That Mimic Human TBI and Responds with Sonic Hedgehog-Dependent Cell Proliferation across the Neuroaxis[J]. Biomedicines, 2021, 9: 861. DOI: 10.3390/biomedicines9080861.

[58] Amiresmaili S, Shahrokhi N, Khaksari M, et al. The Hepatoprotective mechanisms of 17beta-estradiol after traumatic brain injury in male rats: Classical and non-classical estrogen receptors[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 213: 111987. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.111987.

[59] Bagri K, Deshmukh R. Vinpocetine restores cognitive and motor functions in Traumatic brain injury challenged rats[J]. Inflammopharmacology, 2022, 30: 2243-2259. DOI: 10.1007/s10787-022-01059-y.

[60] Mu J, Wang T, Li M, et al. Ketogenic diet protects myelin and axons in diffuse axonal injury[J]. Nutr Neurosci, 2022, 25: 1534-1547. DOI: 10.1080/1028415X.2021.1875300.

[61] McNamara EH, Grillakis AA, Tucker LB, et al. The closed-head impact model of engineered rotational acceleration (CHIMERA) as an application for traumatic brain injury pre-clinical research: A status report [J]. Exp Neurol, 2020, 333: 113409. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113409.

[62] Bashir A, Abebe ZA, McInnes KA, et al. Increased severity of the CHIMERA model induces acute vascular injury, sub-acute deficits in memory recall, and chronic white matter gliosis[J]. Exp Neurol, 2020, 324: 113116. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.113116.

[63] Button EB, Cheng WH, Barron C, et al. Development of a novel,

sensitive translational immunoassay to detect plasma glial fibrillary acidic protein (GFAP) after murine traumatic brain injury[J]. Alzheimers Res Ther, 2021, 13: 58. DOI: 10.1186/s13195-021-00793-9.

[64] Desai A, Chen H, Kevala K, et al. Higher n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Diet Improves Long-Term Neuropathological and Functional Outcome after Repeated Mild Traumatic Brain Injury[J]. J Neurotrauma, 2021, 38: 2622-2632. DOI: 10.1089/neu.2021.0096.

[65] McNamara EH, Knutsen A, Korotcov A, et al. Meningeal and Visual Pathway Magnetic Resonance Imaging Analysis after Single and Repetitive Closed-Head Impact Model of Engineered Rotational Acceleration (CHIMERA)-Induced Disruption in Male and Female Mice [J]. J Neurotrauma, 2022, 39: 784-799. DOI: 10.1089/neu.2021.0494.

[66] Tucker LB, Fu AH, McCabe JT. Hippocampal-Dependent Cognitive Dysfunction following Repeated Diffuse Rotational Brain Injury in Male and Female Mice[J]. J Neurotrauma, 2021, 38: 1585-1606. DOI: 10.1089/neu.2021.0025.

[67] Aleem M, Goswami N, Kumar M, et al. Low-pressure fluid percussion minimally adds to the sham craniectomy-induced neurobehavioral changes: Implication for experimental traumatic brain injury model[J]. Exp Neurol, 2020, 329: 113290. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113290.

[68] Witcher KG, Dziabis JE, Bray CE, et al. Comparison between midline and lateral fluid percussion injury in mice reveals prolonged but divergent cortical neuroinflammation[J]. Brain Res, 2020, 1746: 146987. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.146987.

[69] Newell EA, Todd BP, Luo Z, et al. A Mouse Model for Juvenile, Lateral Fluid Percussion Brain Injury Reveals Sex-Dependent Differences in Neuroinflammation and Functional Recovery[J]. J Neurotrauma, 2020, 37: 635-646. DOI: 10.1089/neu.2019.6675.

[70] Kuo JR, Lim SW, Zheng HX, et al. Triglyceride is a Good Biomarker of Increased Injury Severity on a High Fat Diet Rat After Traumatic Brain Injury[J]. Neurochem Res, 2020, 45: 1536-1550. DOI: 10.1007/s11064-020-03018-x.

[71] 秦娜, 黄林, 董瑞, 等. 虎杖苷减轻大鼠创伤性颅脑损伤后的肠损伤: 基于激活 Sirt1 介导的 SOD2 和 HMGB1 去乙酰化抑制氧化应激和炎症反应[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42: 93-100. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2022.01.11.

(本文编辑:王晶)