

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.18.009

全身正弦波交变电磁场对于高糖高脂饮食 2 型糖尿病大鼠神经病理性疼痛的影响*

胡国花¹,蔡 婧²,兰 娜^{1△}

1. 陕西省西安市西电集团医院麻醉科,陕西西安 710077;
2. 空军军医大学生物医学工程系,陕西西安 710032

摘 要:目的 阐明全身正弦波交变电磁场对高糖高脂饮食联合链脲佐菌素诱导的 2 型糖尿病(T2DM)大鼠神经病理性疼痛的改善效果。方法 使用高糖高脂饲料对 3 月龄雄性 SD 大鼠饲养 4 周,随后腹腔注射 35 mg/kg 的链脲佐菌素,继续高脂高糖饲养 4 周,选取血糖值>16.7 mmol/L 的大鼠。实验分为 3 组:空白对照组(对照组)、T2DM 组、T2DM 大鼠交变电磁场辐照组(T2DM+EMF 组)。T2DM+EMF 组大鼠施加 1 h/d 的全身交变电磁场辐照 8 周(频率 50 Hz、峰值强度 5 mT)。在电磁刺激的第 0、2、4、6、8 周分别对 3 组大鼠的足底机械痛阈值、足底热痛阈值进行检查,并对脊髓中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和神经生长因子(NGF)基因的表达水平进行测定。结果 T2DM+EMF 组大鼠在第 2、4、6、8 周的足底机械痛阈值和热痛阈值明显高于 T2DM 组大鼠($P<0.01$),同时 T2DM+EMF 组大鼠脊髓中 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 的基因表达水平明显低于 T2DM 组($P<0.01$),而脊髓中 NGF 表达量明显高于 T2DM 组($P<0.05$)。结论 正弦波交变电磁场疗法能明显改善 T2DM 大鼠神经病理性疼痛症状,这一效应可能与其对炎性反应的抑制和神经生长的促进作用有关。

关键词:正弦波交变电磁场; 2 型糖尿病; 神经病理性疼痛; 高糖高脂饮食; 疼痛阈值
中图法分类号:R745;Q64 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)18-2486-05

Effects of whole-body sinusoidal alternating electromagnetic fields on neuropathic pain in type 2 diabetic rats induced by high-sugar and high-fat diet*

HU Guohua¹,CAI Jing²,LAN Na^{1△}

1. Department of Anesthesiology, Xidian Group Hospital, Xi'an, Shaanxi 710077, China;
2. Faculty of Biomedical Engineering, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract: Objective To elaborate the improvement effects of whole-body sinusoidal alternating electromagnetic fields on neuropathic pain in type 2 diabetes mellitus (T2DM) rats induced by high-sugar and high-fat diet combined with streptozotocin. **Methods** Three-month-old male SD rats were fed with high-fat and high-sugar diet for 4 weeks, intraperitoneally injected with streptozotocin (35 mg/kg), and then continued to feed by high-fat and high-sugar diet for other 4 weeks. The rats with blood glucose value >16.7 mmol/L were selected. The experiment was divided into 3 groups: the blank control group (control group), T2DM group, T2DM rats electromagnetic irradiation group (T2DM+EMF). The rats in the T2DM+EMF group were exposed to whole-body alternating electromagnetic irradiation by 1 h/d for 8 weeks (frequency 50 Hz and peak intensity 5 mT). The paw mechanical pain threshold and thermal pain threshold were measured at 0, 2, 4, 6, 8 weeks of electromagnetic stimulation. The interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and nerve growth factor (NGF) genes expression levels in spinal cord were also determined. **Results** The paw mechanical pain threshold and thermal pain threshold at 2, 4, 6, 8 weeks in the T2DM + EMF group were significantly higher than those in the T2DM group ($P<0.01$). Meanwhile, the expression levels of spinal cord IL-1 β , TNF- α and IL-6 genes in the T2DM+EMF group were significantly lower than those in the T2DM group ($P<0.01$), while the expression level of spinal cord NGF was significantly higher than that in the T2DM group ($P<0.05$). **Conclusion** The sinusoidal alternating electromagnetic fields can significantly

* 基金项目:陕西省自然科学基金项目(2018JQ8056)。
作者简介:胡国花,女,主治医师,主要从事麻醉和疼痛治疗相关研究。 △ 通信作者,E-mail:lanna111111@163.com。

improve the symptoms of neuropathic pain in T2DM rats, which may relate to the inhibition of inflammatory response and the promotion of nerve growth.

Key words: sinusoidal alternating electromagnetic fields; type 2 diabetes; neuropathic pain; high-sugar and high-fat diet; pain threshold

糖尿病是全世界发病率最高的慢性非传染性疾病,目前全球约有 4.5 亿糖尿病患者,而我国糖尿病患者高达 1.2 亿^[1]。我国是全球糖尿病第一大国,糖尿病已成为制约我国社会经济发展的一个重要医学问题^[2-3]。糖尿病主要分为 1 型糖尿病、2 型糖尿病(T2DM)、妊娠糖尿病和其他类型糖尿病 4 种,其中 T2DM 占糖尿病发病总人数的 90% 以上,是最主要的糖尿病类型。T2DM 患者因长期存在的高血糖状态,会诱发机体包括心脏、神经、眼、肾脏的慢性损伤^[4]。神经病理性疼痛是 T2DM 最常见的慢性并发症,有近 50% 的 T2DM 患者会发生神经病理性疼痛,临床主要表现为自发痛、诱发痛、痛觉过敏、痛觉超敏和异常性疼痛^[5-6]。目前,临床对于 T2DM 神经病理性疼痛尚无有效的治疗对策,而常用的镇痛药、抗焦虑药、抗炎药和神经营养类药物,不仅疗效难以令人满意,并且还存在着高药物不良反应和耐药性的问题^[6-7]。交变电磁场治疗是目前临床常见的物理治疗方法,其积极疗效已在骨骼肌、皮肤及心血管相关疾病中得到了充分证实^[8-9]。也有学者们发现交变电磁场具有明显抑制疼痛的作用^[10-11]。但是,交变电磁场治疗对于糖尿病神经病理性疼痛(尤其是 T2DM 神经病理性疼痛)的作用效果,目前鲜见被系统阐明。本研究通过链脲佐菌素(STZ)联合高脂高糖饮食法构建 T2DM 动物模型,系统探讨交变电磁场辐照疗法对于 T2DM 神经病理性疼痛的作用效果。

1 材料与方法

1.1 实验动物 3 月龄雄性 SD 大鼠 30 只,SPF 级,购于空军军医大学实验动物中心。

1.2 仪器与试剂 链脲佐菌素(STZ)购于美国 Sigma 公司;血糖分析仪购于美国 Lifescan 公司;von Frey 丝购于美国 Stoelting 公司;热痛敏刺激和测量系统购于意大利 Commat 公司;cDNA 反转录试剂盒购于北京天根生物技术公司;Maxima SYBR Green qPCR 试剂盒购于美国 Thermo 公司;总 RNA 提取试剂 Trizol 购于美国 Invitrogen 公司。

1.3 方法

1.3.1 实验设计 实验大鼠饲养于温度为(23±1)℃、湿度为(55±5)%及每日光照 12 h 的动物实验室。使用 STZ 联合高脂高糖饲喂法构建 T2DM 动物模型,具体步骤:SD 大鼠使用高脂高糖饲料(包含 10% 猪油、10% 蔗糖、2% 胆固醇、0.5% 胆酸钠、5% 蛋黄粉)饲养 4 周,随后行过夜禁食处理,次日清晨通过

腹腔注射浓度 STZ 缓冲液(35 mg/kg),继续高脂高糖饮食饲养 4 周,使用血糖仪测量大鼠随机血糖值,血糖>16.7 mmol/L 并表现出多饮、多食、多尿的“三高”症状的大鼠被认定符合 T2DM 标准。整个实验共分为 3 组,分别为空白对照组(对照组)、T2DM 组及 T2DM 交变电磁场治疗组(T2DM+EMF 组),每组 10 只。给予对照组大鼠常规(非高糖高脂)饮食;对 T2DM+EMF 组大鼠施加全身性的正弦交变电磁场暴露 8 周,每周 1 h;对照组和 T2DM 组大鼠同样放入电磁线圈中,但不施加电流,作假暴露处理。

1.3.2 交变电磁场发生系统 交变电磁场发生系统主要包括电信号发生器和 Helmholtz 线圈两部分。电信号发生器以 MSP430 单片机为核心,负责输出正弦波交变弱电信号,对产生的波形、频率、强度等参数进行控制,并负责捕获键盘的输入信号,按用户设定的命令进行输出,该弱电信号经过信号调制、整流、滤波和放大处理后,将信号输出至 Helmholtz 线圈。Helmholtz 线圈包含 2 个直径相同(线圈间距 40 cm)且等轴放置的线圈组,线圈匝数为 100,线圈间距 20 cm。实验动物饲养于塑料笼中,动物身体与线圈中轴线在同一水平面。实验所产生的交变电磁场峰值强度为 5 mT,频率为 50 Hz。

1.3.3 机械痛阈值测定 在交变电磁场治疗的第 0、2、4、6、8 周,分别对各组大鼠进行足底机械痛阈值的测定。测量前,将大鼠放置于金属网中,其上方设有透明树脂玻璃罩,令大鼠充分适应环境 30 min。待充分安静后,使用 Von Frey 纤维丝刺激大鼠后足中央,刺激过程中或移开纤维丝瞬间,大鼠出现明显的抬足、躲避、舔脚等反应,将此次测量定义为阳性,记录动作发生的时间。每一标号的纤维对每侧足底刺激 5 次,即双侧 10 次,如出现 5 次以上阳性反应,则记录该纤维力度。如果发现实验动物出现 5 次不抬腿的情况,则更换更高刻度的纤毛。

1.3.4 热痛阈值测定 在交变电磁场治疗的第 0、2、4、6、8 周,分别对各组大鼠进行足底热痛阈值的测定。测量前,将大鼠置于独立的有机玻璃笼中,令其充分适应 30 min。使用热辐射测痛仪对大鼠足底中部行热光束照射,大鼠因无法耐受热痛出现抬足反应,此时光束会自动切断并自动记录反应时间。每只大鼠的每侧足底共刺激 5 次(双侧共 10 次),每次间隔 10 min,记录 10 次测量值并取其平均值。

1.3.5 脊髓细胞因子基因表达测定 交变电磁场干

预 8 周后,通过使用腹腔注射过量戊巴比妥钠溶液处死各组大鼠。通过 RNA 提取试剂盒提取腰段脊髓 L₅ 背角总 RNA,以 2 μg RNA 为上样量,按照试剂盒说明书步骤在 20 μL 反应体系中对 RNA 进行反转录反应生成 cDNA。使用 Bio-Rad CFX96 荧光定量 PCR 仪对所选目标基因进行 PCR 扩增,引物序列如表 1 所示。实时荧光定量 PCR 的反应体系:cDNA 模

板 1.6 μL,上、下引物(浓度为 10 μmol/L)各 0.8 μL,SYBR Premix Ex TaqTM II 10.0 μL,最后使用去离子水将反应体系补充至 20.0 μL。具体反应条件:95 ℃ 变性处理 3 min,95 ℃、60 ℃ 各 30 s,循环 40 次后,进行 55 ℃ 退火处理 15 s。每种基因设置 4 个复孔,使用 2^{-ΔΔCt} 对 IL-1β、TNF-α、IL-6 和 NGF 基因的相对表达量进行半定量分析。

表 1 本实验实时荧光定量 PCR 检测中所使用的引物序列

基因	上游引物 (5′-3′)	下游引物 (5′-3′)	长度 (bp)
IL-1β	TGATGTTCCCATTAGACAGC	GAGGTGCTGATGTACCAGTT	20
TNF-α	GTCGTAGCAAACCACCAAGC	CTCCTGGTATGAAATGGCAAA	20
IL-6	GCCCTTCAGGAACAGCTATGA	TGTCAACAACATCAGTCCCAAG	21
NGF	TGCATAGCGTAATGTCCATGTTG	ACTGTGTCAAGGGAATGCTGAA	23
GAPDH	TGTGTCCGTCGTGGATCTGA	TTGCTGTTGAAGTCGCAGGAG	20

1.4 统计学处理 使用 SPSS21.0 统计软件对数据进行分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,使用 Benferoni 多重检验法对 3 组之间的数据进行两两比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 全身正弦波交变电磁场干预对于 T2DM 大鼠随机血糖的影响 与对照组大鼠相比,T2DM 组及 T2DM+EMF 组大鼠的随机血糖值在实验的第 0、2、4、6、8 周均明显升高($P < 0.001$)。T2DM+EMF 组的随机血糖值在交变电磁场刺激的第 0、2、4、6、8 周与 T2DM 组大鼠相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 全身正弦波交变电磁场干预对 T2DM 大鼠足底机械痛阈值的影响 T2DM 组大鼠的足底机械痛阈值在实验的第 0、2、4、6、8 周均明显低于对照组大鼠($P < 0.001$)。T2DM+EMF 组大鼠在交变电磁场干预之前(第 0 周)的足底机械痛阈值与 T2DM 组大鼠相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。但是,T2DM+EMF 组大鼠在实验第 2、4、6、8 周的足底机械痛阈值均明显高于 T2DM 组大鼠($P < 0.01$)。T2DM+EMF 组大鼠在实验第 0、2、4、6 周的足底机械痛阈值均明显低于对照组大鼠($P < 0.05$),但是 T2DM+EMF 组与对照组大鼠的足底机械痛阈值在第 8 周差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 全身正弦波交变电磁场干预对 T2DM 大鼠随机血糖的影响($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	<i>n</i>	第 0 周	第 2 周	第 4 周	第 6 周	第 8 周
对照组	10	6.0±0.6	6.2±0.7	5.8±0.5	6.1±0.9	5.9±0.8
T2DM 组	10	20.3±2.3 ^a	20.8±1.9 ^a	21.2±2.9 ^a	22.3±2.6 ^a	22.9±3.1 ^a
T2DM+EMF 组	10	20.6±2.5 ^a	21.0±2.3 ^a	21.7±2.9 ^a	23.0±3.9 ^a	23.5±3.8 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

表 3 全身正弦波交变电磁场干预对 T2DM 大鼠足底机械痛阈值的影响($\bar{x} \pm s$, g)

组别	<i>n</i>	第 0 周	第 2 周	第 4 周	第 6 周	第 8 周
对照组	10	12.4±0.9	12.8±1.0	13.1±0.9	12.8±0.8	12.7±0.9
T2DM 组	10	6.3±0.6 ^a	5.8±0.8 ^a	5.2±0.5 ^a	4.6±0.7 ^a	4.7±0.8 ^a
T2DM+EMF 组	10	6.1±0.8 ^a	8.9±0.9 ^{ab}	9.6±1.0 ^{ab}	10.3±0.9 ^{ab}	10.9±1.2 ^b

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 T2DM 组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 全身正弦波交变电磁场干预对 T2DM 大鼠足底热痛阈值的影响 T2DM 组及 T2DM+EMF 组大鼠在第 0、2、4、6、8 周的足底热痛阈值均明显低于对照

组($P < 0.001$)。T2DM+EMF 组大鼠在第 0 周的足底热痛阈值与 T2DM 组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。但 T2DM+EMF 组大鼠在实验第 2、4、

6、8 周的足底热痛阈值均明显高于 T2DM 组 ($P < 0.01$)。见表 4。

2.4 全身正弦波交变电磁场对 T2DM 大鼠脊髓 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 和 NGF 基因表达的影响 T2DM 组大鼠脊髓 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 的基因表达水平明显高于对照组 ($P < 0.05$), 而 NGF 基因的表达水平明显低于对照组大鼠 ($P < 0.05$)。T2DM+EMF 组大鼠

脊髓 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 的基因表达水平明显低于 T2DM 组大鼠 ($P < 0.05$), 而其脊髓 NGF 的基因表达水平明显高于 T2DM 组大鼠 ($P < 0.05$)。但是, 对照组与 T2DM+EMF 组大鼠之间的脊髓 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 和 NGF 基因表达水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 4 全身正弦波交变电磁场干预对 T2DM 大鼠足底热痛阈值的影响 ($\bar{x} \pm s, s$)

组别	<i>n</i>	第 0 周	第 2 周	第 4 周	第 6 周	第 8 周
对照组	10	16.8 $\pm$ 1.1	16.5 $\pm$ 0.8	16.7 $\pm$ 0.8	17.0 $\pm$ 1.1	16.7 $\pm$ 1.0
T2DM 组	10	8.6 $\pm$ 0.6 ^a	7.9 $\pm$ 0.8 ^a	7.1 $\pm$ 0.5 ^a	6.3 $\pm$ 0.7 ^a	5.5 $\pm$ 0.8 ^a
T2DM+EMF 组	10	8.8 $\pm$ 0.8 ^a	11.6 $\pm$ 0.8 ^{ab}	12.4 $\pm$ 1.0 ^{ab}	13.3 $\pm$ 0.7 ^{ab}	14.1 $\pm$ 1.2 ^{ab}

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 T2DM 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

表 5 全身正弦波交变电磁场干预对 T2DM 大鼠脊髓 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 和 NGF 基因表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-1 β	IL-6	TNF- α	NGF
对照组	10	1.00 $\pm$ 0.41	1.00 $\pm$ 0.43	1.00 $\pm$ 0.39	1.00 $\pm$ 0.28
T2DM 组	10	3.88 $\pm$ 0.62 ^a	4.51 $\pm$ 0.71 ^a	3.62 $\pm$ 0.51 ^a	0.39 $\pm$ 0.26 ^a
T2DM+EMF 组	10	1.78 $\pm$ 0.64 ^b	1.67 $\pm$ 0.66 ^b	1.49 $\pm$ 0.67 ^b	0.83 $\pm$ 0.27 ^b

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 T2DM 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

3 讨 论

随着 20 世纪 70 年代 Bassett 首次应用电磁场成功治疗骨折与骨不连的延迟愈合, 电磁场的非热生物学效应日益得到国内外研究学者的广泛关注。而被学者们所认可且广泛使用的电磁场治疗场包括脉冲电磁场、正弦波交变电磁场以及稳恒磁场。其中正弦波交变电磁场由于可以直接由市电直接转换得到, 因此凭借其简单易得、所输出的电磁设备成本相对较低的优势, 得到基础医学和临床医学研究人员的广泛关注。研究表明, 正弦波交变电磁场对于促进皮肤损伤愈合、加速骨创伤修复、改善微循环以及抑制肿瘤生长等具有积极治疗效果^[8-9, 12-13]。近年来, 一些研究也发现正弦波交变电磁场具有明显的消炎和镇痛效应^[10-11]。但是, 正弦波交变电磁场对于糖尿病引起的神经病理性疼痛的作用效果及机制, 目前国内外鲜见系统的研究报道, 而其对于发生率更高的 T2DM 所诱发的神经病理性疼痛则更具临床应用价值。

本研究使用高糖高脂饮食饲喂 8 周并结合以低剂量 STZ 腹腔注射的方式构建 T2DM 大鼠动物模型, 该实验步骤与方法已被国内外学者们使用, 并被证实能够成功诱导 T2DM 动物模型^[14-15]。该动物模型也被认为是迄今最为经典的诱发型 T2DM 动物模型, 被广泛用于 T2DM 及其并发症的动物实验研究^[16]。本实验结果也发现, 该方法所诱导的大鼠具有高血糖、肥胖、多饮、多食、多尿等特征, 与临床 T2DM 患者的症状一致。更重要的是, 本研究行为学检测结

果揭示, T2DM 组大鼠相比于对照组大鼠表现出足底机械痛阈值和热痛阈值明显降低, 而这与临床 T2DM 神经病理性疼痛患者对于外部刺激疼痛承受能力降低的现象一致, 提示糖尿病神经病理性疼痛模型构建成功。而经过全身正弦波交变电磁场暴露的大鼠, 其足底机械痛阈值和热痛阈值在刺激的第 2 周起就明显高于无电磁辐照的 T2DM 大鼠, 且这对疼痛阈值的改善随着治疗进程的推进则越为显著, 本研究结果提示交变电磁辐照疗法对于 T2DM 神经病理性疼痛具有改善作用。

在 T2DM 神经病理性疼痛的发生、发展进程中, 脊髓炎性反应发挥了至关重要的作用^[17]。IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 作为最常见的促炎因子, 已被证实在 T2DM 神经病理性疼痛脊髓中具有明显的高表达特性^[18]。也有研究发现, 通过抑制脊髓中这些炎症因子的表达, 能够明显改善糖尿病神经病理性疼痛症状^[19]。本实验发现, 高糖高脂饮食诱导的 T2DM 大鼠脊髓中 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 的基因表达水平明显高于非糖尿病大鼠, 这与先前的临床结果保持一致。有趣的是, 本研究发现全身交变电磁场治疗 8 周后, T2DM 大鼠脊髓中 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 的基因表达水平均明显降低。本研究结果提示, 交变电磁场辐照疗法具有明显的抑制脊髓神经炎症的作用效果。其次, NGF 是一种具有重要神经保护作用的细胞因子, 对于促进轴突的生长具有重要作用, 而机体 NGF 表达的改变会诱发神经元的功能障碍和死亡^[20]。有研

究也发现外源性施加 NGF 对于改善神经病理性疼痛症状具有积极效果^[21]。本研究发现 T2DM 组大鼠脊髓中 NGF 基因表达水平明显低于对照组大鼠,这与先前的研究结果保持一致^[22];当经过电磁场治疗 8 周后,T2DM 脊髓中 NGF 基因表达水平明显增加,提示交变电磁场对于促进脊髓中神经营养因子的表达具有正向调控作用。

综上所述,全身性的正弦波交变电磁场辐照疗法能够明显改善高糖高脂饮食所诱导的 T2DM 大鼠神经病理性疼痛症状,而这一效应与其抑制脊髓神经炎症和促进神经生长因子表达有关。作为一种无创、经济、安全的物理治疗手段,全身性的正弦波交变电磁场有望成为临床治疗 T2DM 神经病理性疼痛这一棘手问题的有效途径。

参考文献

[1] SHI G, ZHU N, QIU L, et al. Impact of the 2020 China Diabetes Society Guideline on the prevalence of diabetes mellitus and eligibility for antidiabetic treatment in China [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 6639-6645.

[2] HARLAN D M, HIRSCH I B. The upside down world of diabetes care medical economics and what we might do to improve it [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2017, 24(2): 112-118.

[3] MA R C. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(6): 1249-1260.

[4] MEIGS J B. The genetic epidemiology of type 2 diabetes: opportunities for health translation [J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(8): 62.

[5] FELDMAN E L, CALLAGHAN B C, POP-BUSUI R, et al. Diabetic neuropathy [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 41.

[6] PAISLEY P, SERPELL M. Improving pain control in diabetic neuropathy [J]. *Practitioner*, 2017, 261(1802): 23-26.

[7] DEWANJEE S, DAS S, DAS A K, et al. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 472-523.

[8] PESQUEIRA T, COSTA-ALMEIDA R, GOMES M E. Magnetotherapy: the quest for tendon regeneration [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(10): 6395-6405.

[9] COSTIN G E, BIRLEA S A, NORRIS D A. Trends in wound repair: cellular and molecular basis of regenerative therapy using electromagnetic fields [J]. *Curr Mol Med*, 2012, 12(1): 14-26.

[10] ARNEJA A S, KOTOWICH A, STALEY D, et al. Electromagnetic fields in the treatment of chronic lower back

pain in patients with degenerative disc disease [J]. *Future Sci OA*, 2016, 2(1): FSO105.

[11] ROSS C L, TELI T, HARRISON B S. Electromagnetic field devices and their effects on nociception and peripheral inflammatory pain mechanisms [J]. *Altern Ther Health Med*, 2016, 22(3): 52-64.

[12] SCHROEDER T, VIGLIANTI B L, DEWHIRST M W. Low-intensity alternating electric fields: a potentially safe and effective treatment of cancer? [J]. *Onkologie*, 2008, 31(7): 357-358.

[13] WENGER C, MIRANDA P C, SALVADOR R, et al. A Review on tumor-treating fields (TTFields): clinical implications inferred from computational modeling [J]. *IEEE Rev Biomed Eng*, 2018, 11: 195-207.

[14] LIU C H, HUA N, FU X, et al. Metformin regulates atrial SK2 and SK3 expression through inhibiting the PKC/ERK signaling pathway in type 2 diabetic rats [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1): 236.

[15] PAN L L, SUN Q H, LIU G R, et al. Urinary metabolomics study of the intervention effect of hypoglycemic decoction on type 2 diabetes mellitus rats model [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 1394641.

[16] XIE Y, CHU A, FENG Y, et al. microRNA-146a: a comprehensive indicator of inflammation and oxidative stress status induced in the brain of chronic T2DM rats [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 478.

[17] NI G L, CUI R, SHAO A M, et al. Salidroside ameliorates diabetic neuropathic pain in rats by inhibiting neuroinflammation [J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 63(1): 9-16.

[18] LU Y, LIN B, ZHONG J. The therapeutic effect of dexmedetomidine on rat diabetic neuropathy pain and the mechanism [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(9): 1432-1438.

[19] FENG Y, CHEN L, LUO Q, et al. Involvement of microRNA-146a in diabetic peripheral neuropathy through the regulation of inflammation [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 171-177.

[20] SUN Q, TANG D D, YIN E G, et al. Diagnostic significance of serum levels of nerve growth factor and brain derived neurotrophic factor in diabetic peripheral neuropathy [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 5943-5950.

[21] AL-REJAIE S S, ALEISA A M, ABUHASHISH H M, et al. Naringenin neutralises oxidative stress and nerve growth factor discrepancy in experimental diabetic neuropathy [J]. *Neurol Res*, 2015, 37(10): 924-933.

[22] ZHOU F, XIA Z, LIU K, et al. Exogenous neuregulin-1 attenuates STZ-induced diabetic peripheral neuropathic pain in rats [J]. *Acta Cir Bras*, 2017, 32(1): 28-37.