

痛性糖尿病周围神经病变：维生素 D₃ 缺乏及补体升高相关性研究

庄宁宁¹ 尤浩军²△(¹陕西省康复医院内分泌科, 西安 710065; ²延安大学感觉与运动疾病转化医学研究中心, 延安 716000)

糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是糖尿病最常见的慢性并发症之一, 由慢性高血糖、血脂异常和微血管病变所致, 其临床主要表现为周围神经功能障碍, 尤其是远端对称性感觉-运动多神经病变^[1,2]。2型糖尿病病人的 DPN 患病率高达 67.6%, DPN 诱发的周围神经功能障碍包括感觉异常、麻木和疼痛, 其中疼痛常表现为灼热感、刺痛感、刺痛感和/或射击感、电击样感觉。痛性 DPN 的早期症状通常发生在足趾和指尖, 随着时间的推移, 以长筒袜和手套的模式向近端扩展。目前, 治疗痛性 DPN 的药物主要有普瑞巴林、度洛西汀和他喷他多, 但上述药物常受肾功能限制所影响, 且具有嗜睡、头晕等不良反应^[3]。如果能对痛性 DPN 的精准原因进行分析, 将有助于提高病人的治疗反应性, 提高痛性 DPN 的疗效, 减少药物的不良反应, 从而改善 2 型糖尿病病人的生活质量。越来越多的证据表明, 低水平维生素 D 与 DPN 之间存在关联^[4], 维生素 D 缺乏会导致补体系统异常激活^[5], 补充维生素 D 可显著改善痛性 DPN 的疼痛评分^[6], 但其确切机制尚不明确。因此, 有必要对“维生素 D/补体水平-痛性 DPN”之间的关系给予进一步的深入研究。本研究采用回顾性分析对 2 型糖尿病病人的维生素 D/补体水平与痛性 DPN 的相互关系进行探索, 现报道如下。

方 法

1. 一般资料

本研究通过延安大学医学院医学伦理委员会审核 (伦理批号 2020-33)。收集 2020 年 7 月至 2021 年 6 月于陕西省人民医院内分泌科住院治疗的符合纳入和排除标准的 2 型糖尿病病人 120 例。其中男性 86 例, 女性 34 例, 平均年龄 (62.3±9.6) 岁, 糖尿病病程平均 (15.0±6.9) 年。根据是否伴有

DPN 和 DN4 量表评分分为三组: 不伴糖尿病周围神经病变的 2 型糖尿病病人 37 例, 纳入无 DPN 组 (non-DPN); 伴有糖尿病周围神经病变、DN4 评分 < 4 分的 2 型糖尿病病人 43 例, 纳入无痛性 DPN 组 (painless-DPN); 伴有糖尿病周围神经病变, DN4 评分 ≥ 4 分的 2 型糖尿病病人 40 例, 纳入痛性 DPN 组 (Painful-DPN)。

纳入标准: 所有病例均符合 WHO1999 分型标准的 2 型糖尿病; DPN 诊断符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》糖尿病性周围神经病变确诊标准。

排除标准: 1 型糖尿病、肝功能衰竭、慢性肾功能损害、炎症性疾病、恶性肿瘤、甲状旁腺功能亢进、近期补充维生素 D、中枢神经系统疾病和糖尿病以外的多神经病变、其他原因引起疼痛 (如颈椎病变、腰椎病变、严重的血管性病变、脱髓鞘性神经根性神经病、维生素 B₁₂ 缺乏、结缔组织病、副肿瘤综合征导致的疼痛)。

2. DPN 评估

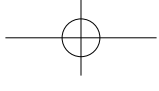
使用密歇根神经病变筛查工具 (Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI) 评估 DPN。MNSI 包括两项单独的评估: 一份包含 15 项的自填问卷和一项结构化足部检查 (MNSIE), 对外观异常、溃疡的存在、振动感知和踝关节反射进行评分。

3. DN4 评分及 VAS 评分

DN4 量表 (douleur neuropathique 4 questions) 共包含 10 个条目, 其中 7 个涉及症状描述, 3 个与临床检查有关。包括感觉描述符和与床边检查相关的体征。当 DN4 评分 ≥ 4 时, 诊断为神经病理性疼痛。该问卷由法国神经性疼痛小组开发并验证^[7], 本研究参考《神经病理性疼痛评估与管理中国指南 (2024 版)》^[8]。

采用视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评估病人的疼痛程度, 0 为无痛, 10 为剧烈且难以忍受的疼痛, 评分越高表示疼痛越严重。

△ 通信作者 尤浩军 haojunyou@126.com



4. 检测方法

抽取病人静脉血, 分别储存于血浆管(检测生化)和 EDTA 管(检测糖化血红蛋白), 应用全自动生化分析仪(贝克曼库尔特公司 Au 生化分析系统), 己糖激酶法测血糖 (Glu)、酶法测总胆固醇 (TC)、直接法测高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、GPO-POD 法测甘油三酯 (TG)、苦味酸法测肌酐 (CR), 直接法-过氧化氢酶清除法(迈克生物公司)检测低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C), 免疫透射比浊法(上海北加生化试剂公司)测补体 C1q, 化学发光法(西门子 immuite1000)检测白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-8, 高效液相色谱法(东巢 G8)检测糖化血红蛋白 (HbA1c), 液相质谱法 (sciex4500/3200) 检测维生素 D₂、维生素 D₃。使用日本光电公司生产的 MEB-5504K 型肌电图诱发电位仪测定腓肠、腓浅感觉神经传导速度 (sensory nerve conduction velocity, SCV) 及感觉神经电位波幅 (amplitude, AMP)。

5. 统计学分析

应用 SPSS 26.0 软件进行数据统计分析。Kolmogorov-smrnov 法检测数据的正态分布。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示, 采用单因素方差分析法 (One-way ANOVA) 分析计量资料组间比较是否

有统计学差异, 组内两两比较采用 LSD 检验。计数资料采用频数表示, 采用卡方检验及 Fisher 精确概率法, 比较计数资料及方差不齐计量资料组间比较是否有统计学差异。相关性分析采用 Pearson 分析方法。采用多因素二元 Logistic 回归分析危险因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 三组病人一般资料和生化指标比较

三组病人性别、年龄、体重指数、病程、腰围等一般资料比较差异无统计学意义, 三组间生化指标 TG、TC、LDL-C、HDL-C、肌酐、IL-6、IL-8、维生素 D₂ 比较差异无统计学意义。

三组中无痛性 DNP 组和痛性 DPN 组 HbA1c 均显著高于无 DPN 组 ($P < 0.05$)。痛性 DPN 组与无 DPN 组、无痛性 DPN 组相比, 补体 C3、补体 C4、血沉水平明显升高, 维生素 D₃ 水平降低 ($P < 0.05$)。痛性 DPN 组的补体 C1q 水平明显高于无 DPN 组 ($P < 0.01$, 见表 1)。

2. 三组病人感觉神经电位波幅、神经传导速度、疼痛评分比较

表 1 三组病人一般资料和生化指标比较 ($\bar{x} \pm SD$)

指标	无 DPN 组 (<i>n</i> = 37)	无痛性 DPN 组 (<i>n</i> = 43)	痛性 DPN 组 (<i>n</i> = 40)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
性别 (男/女)	26/11	31/12	29/11	0.081	0.960
年龄	60.8 ± 10.7	62.8 ± 8.6	62.5 ± 10.0	0.359	0.699
体重指数 (BMI)	24.67 ± 2.04	24.69 ± 2.61	24.52 ± 2.90	0.05	0.951
病程 (年)	13.75 ± 7.28	15.49 ± 6.66	15.33 ± 6.98	0.543	0.583
腰围	94.18 ± 9.54	91.93 ± 10.96	91.74 ± 9.12	0.488	0.616
糖化血红蛋白 HbA1c (%)	7.38 ± 0.62	8.48 ± 1.40*	9.21 ± 1.96**	9.389	< 0.001
总胆固醇 TC (mmol/L)	3.80 ± 1.04	4.05 ± 1.38	4.03 ± 1.10	0.408	0.666
甘油三酯 TG (mmol/L)	1.78 ± 1.57	1.91 ± 2.47	1.58 ± 0.88	0.425	0.655
低密度脂蛋白胆固醇 LDL-C (mmol/L)	2.03 ± 0.70	2.22 ± 0.91	2.15 ± 0.78	0.390	0.678
高密度脂蛋白胆固醇 HDL-C (mmol/L)	1.02 ± 0.21	1.06 ± 0.29	1.04 ± 0.22	0.231	0.794
白细胞介素-6 IL-6 (pg/ml)	3.95 ± 2.25	4.32 ± 2.33	4.62 ± 1.88	0.647	0.526
白细胞介素-8 IL-8 (pg/ml)	15.14 ± 8.18	20.10 ± 10.01	20.35 ± 16.47	1.538	0.219
血沉 ESR (mm/h)	11.12 ± 11.50	10.60 ± 8.35	19.59 ± 24.14**	3.716	0.027
肌酐 CR (μmol/L)	64.86 ± 20.46	67.28 ± 50.15	76.64 ± 46.64	0.823	0.442
维生素 D ₃ Vitamin D3 (ng/ml)	21.12 ± 8.16	20.00 ± 5.12	11.78 ± 4.00***##	35.997	< 0.001
维生素 D ₂ Vitamin D2 (ng/ml)	1.76 ± 0.90	1.91 ± 2.34	1.46 ± 1.19	0.883	0.416
总维生素 D Total vitamin D (ng/ml)	22.88 ± 8.37	22.67 ± 6.44	13.23 ± 4.28	35.94	< 0.001
补体 C4 Complement C4 (g/L)	0.21 ± 0.03	0.20 ± 0.04	0.27 ± 0.06***##	17.35	< 0.001
补体 C3 Complement C3 (g/L)	0.99 ± 0.12	1.04 ± 0.19	1.12 ± 0.15**	4.051	0.021
补体 C1q Complement C1q (mg/L)	152.62 ± 15.90	164.38 ± 29.16	175.82 ± 30.00**	5.608	0.005

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, 与无 DNP 组相比; # $P < 0.05$, ## $P < 0.001$, 与无痛性 DNP 组相比

如表 2 所示，三组间双侧腓肠神经和腓浅神经的神经电位波幅及感觉神经传导速度均有明显差异 ($P < 0.05$)。无痛性 DPN 组和痛性 DPN 组的双侧腓肠神经和腓浅神经 AMP 均显著低于无 DPN 组 ($P < 0.01$)，痛性 DPN 组双侧腓浅神经的 AMP 均显著低于无痛性 DPN 组 ($P < 0.05$)；痛性 DPN 组左侧腓肠神经和右侧腓浅神经 SCV 显著低于无 DPN 组和无痛性 DPN 组 ($P < 0.001$)。痛性 DPN 组的 DN4 评分和 VAS 评分均显著高于无痛性 DPN 组 ($P < 0.001$)。

3. 维生素 D₃ 与生化指标、感觉神经电位波幅、神经传导速度的相关性分析

120 例糖尿病病人中的补体 C4、补体 C1q、糖化血红蛋白、血沉、DN4 评分、VAS 评分与维生素

D₃ 呈显著负相关 ($P < 0.05$)；双侧腓浅神经电位波幅、双侧腓浅感觉神经传导速度、双侧腓肠感觉神经传导速度与维生素 D₃ 呈显著正相关 ($P < 0.05$ ，见表 3)，VAS 评分与维生素 D₃ 呈显著负相关的散点图，见图 1。

4. 单因素、多因素二元 logistic 回归分析痛性 DPN 危险因素

通过对 19 个自变量进行单因素 logistic 回归分析，发现维生素 D₃ 的降低和补体 C3、补体 C4、血沉水平的升高与痛性 DPN 的发生风险显著相关 ($OR = 0.608、15.378、2036.988、1.051, P < 0.001$)，年龄、性别、体重指数、病程、腰围、TG、TC、LDL-C、HDL-C、肌酐、IL-6、IL-8、维生素 D₂、糖化血红蛋白、补体 C1q 分析差异无统计学意义。筛选出

表 2 三组病人感觉神经电位波幅、神经传导速度及疼痛评分比较

		无 DPN 组 (<i>n</i> = 37)	无痛性 DPN 组 (<i>n</i> = 43)	痛性 DPN 组 (<i>n</i> = 40)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
腓肠神经 (左)	AMP (μV)	9.90±2.80	5.74±0.71**	4.55±1.30***	8.991	< 0.001
	SCV (m/s)	47.38±2.45	45.78±0.79	41.81±0.53***###	28.664	< 0.001
腓肠神经 (右)	AMP (μV)	9.06±1.93	5.82±1.82**	3.80±1.33***	15.854	< 0.001
	SCV (m/s)	47.55±2.86	46.40±0.46	43.54±3.25*	3.938	0.042
腓浅神经 (左)	AMP (μV)	9.81±1.24	6.46±1.68**	3.54±1.19***###	28.467	< 0.001
	SCV (m/s)	46.68±1.72	45.06±0.45	40.26±0.65***	34.337	< 0.001
腓浅神经 (右)	AMP (μV)	9.13±1.40	6.06±2.07**	4.03±1.58***#	19.106	< 0.001
	SCV (m/s)	48.50±1.36	46.40±1.61	42.41±3.31***###	29.224	< 0.001
DN4 评分		/	2.12±0.772	6.18±1.41###	278.676	< 0.001
VAS 评分		/	1.53±0.86	5.01±1.18###	248.642	< 0.001

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ ，与无 DNP 组相比；# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ ，### $P < 0.001$ ，与无痛性 DNP 组相比
SCV: Sensory nerve conduction velocity (感觉神经传导速度)；AMP: Amplitude (波幅)

表 3 维生素 D₃ 与各临床生化指标、感觉神经电位波幅、神经传导速度的相关性分析

生化指标	维生素 D ₃	
	<i>r</i>	<i>P</i>
补体 C4 Complement C4	-0.372	< 0.001
补体 C3 Complement C3	-0.149	0.144
补体 C1q Complement C1q	-0.248	0.009
糖化血红蛋白 HbA1c	-0.240	0.014
血沉 ESR	-0.310	< 0.001
VAS 评分	-0.860	< 0.001
DN4 评分	-0.842	< 0.001
左侧腓浅感觉神经电位波幅 Amp	0.599	0.014
右侧腓浅感觉神经电位波幅 Amp	0.548	0.023
左侧腓浅感觉神经传导速度 SCV	0.769	< 0.001
右侧腓浅感觉神经传导速度 SCV	0.657	0.004
左侧腓肠感觉神经传导速度 SCV	0.527	0.025
右侧腓肠感觉神经传导速度 SCV	0.621	0.008

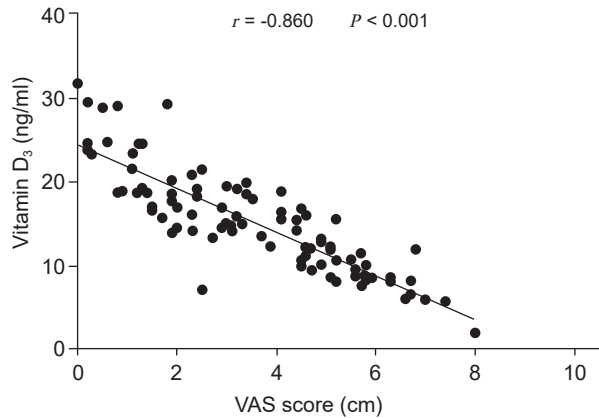


图 1 维生素 D₃ 与 VAS 评分相关性

单因素分析差异有统计学意义的变量，进行多因素二元 logistic 回归分析，发现维生素 D₃ 降低是痛性 DPN 的独立危险因素 ($P < 0.001$ ，见表 4)。

讨 论

DPN 的患病风险随着年龄的增长而增加，其终生患病率可大于 50%，有 15%~25% 的糖尿病病人出现顽固性神经病理性疼痛^[9]。如何有效预防和治疗 DPN 病人的神经病理性疼痛，已成为基础科研和临床工作者所面临的难题^[10]。

近年来，维生素 D₃ 治疗痛性 DPN 已逐渐成为研究热点^[11]，临床补充维生素 D₃ 具有易接受、依从性高，且长期服用后的不良反应小等优点，但确切的机制仍未完全清晰。相关研究表明，维生素 D 水平低的糖尿病大鼠在背根神经节中具有维生素 D 受体高表达，进一步影响接收细纤维 (A δ -和 C-纤维) 传入的脊髓背角伤害感受性神经元功能，这种机制可能是 DPN 的一个重要因素^[12]。另有研究指出，低维生素 D₃ 可能在慢性疼痛的发展过程中起促进作用^[13]。

为深入研究维生素 D 在痛性 DPN 中的作用，本研究将 DPN 病人根据疼痛程度进行分组，发现维生素 D₃ 水平在痛性 DPN 组 (11.78 ± 4.00 ng/ml) 显著低于无痛性 DPN 组 (20.00 ± 5.12 ng/ml)，且相关分析结果显示维生素 D₃ 水平越低，DPN 病人疼痛评分 (DN4、VAS) 越高。因此，本研究表明维生素 D 家族中影响神经病理性疼痛的主要为维生素 D₃，且维生素 D₃ 水平越低，DPN 病人疼痛程度越重，这与临床补充维生素 D 可显著改善痛性 DPN 的主观和客观疼痛评分的研究结果相一致^[11]。采用相关性分析，本研究进一步发现维生素 D₃ 水平越高，腓浅感觉神经、腓肠感觉神经传导速度越快。

维生素 D 作为抗氧化剂可通过许多分子信号通路调节神经细胞、内皮细胞等的功能，发挥抗氧化应激、改善线粒体功能及激活自噬的作用，从而保护受损的血管及神经^[14]。此外，研究表明维生素 D 补充剂可以减缓或阻止神经损伤的进展，可作为神经病理性疼痛的有效辅助疗法^[15]。与 Gong 等^[16] 的研究结果一致，本研究 logistic 回归分析进一步显示，维生素 D₃ 缺乏是痛性 DPN 发生的独立危险因素。上述研究结果为临床治疗中通过补充活性维生素 D₃ 减轻 DPN 诱发的神经病理性疼痛，并改善神经传导速度提供了新的治疗靶点。

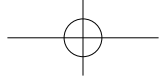
关于维生素 D 与补体系统的关系，Li 等^[6] 研究发现维生素 D 缺乏能导致葡萄糖代谢紊乱，进一步诱导补体系统异常激活。本研究的相关性分析结果同样显示，糖尿病病人的维生素 D₃ 水平降低，补体 C1q 和补体 C4 水平反而升高。本研究还发现，痛性 DPN 组病人的补体 C3、补体 C4、补体 C1q 水平显著升高，这与组织损伤导致的神经病理性疼痛病人的外周血中补体水平升高，补体系统激活一致^[17-19]。通过 logistic 回归分析，本研究发现补体 C3 及补体 C4 水平升高是痛性 DPN 的危险因素。研究发现糖尿病动物多部位的补体系统成分表达均可出现异常，诱导并加重 DPN^[20,21]。据此推测，通过抑制补体激活，有可能减轻痛性 DPN。目前，以补体系统为靶点的药物 C1 酯酶抑制剂辛里泽 (cinerize) 及补体 C3 抑制剂 pegcetacoplan (13 个氨基酸组成的环肽类药物) 均具备一定的镇痛作用^[22]，这为痛性 DPN 的治疗提供了新思路。

综上所述，本研究发现维生素 D₃ 降低、补体 C3/C4 升高是痛性 DPN 的危险因素。补充维生素 D₃，抑制补体激活为治疗 DPN 所诱发的神经病理性疼痛的新靶点。

本研究存在的局限性：本研究为一项单中心研

表 4 单因素、多因素二元 logistic 回归分析痛性 DPN 的危险因素

变量		OR	95% CI	P
单因素 logistic 回归	维生素 D ₃ Vitamin D ₃	0.608	0.537-0.771	< 0.001
	补体 C3 Complement C3	15.378	1.10-215.026	0.042
	补体 C4 Complement C4	2036.988	1.865-2224455.173	0.033
	血沉 ESR	1.051	1.001-1.103	0.044
多因素 logistic 回归	维生素 D ₃ Vitamin D ₃	0.683	0.564-0.828	< 0.001
	补体 C3 Complement C3	5.665	0.101-319.100	0.399
	补体 C4 Complement C4	17.160	0.000-3400729.997	0.648
	血沉 ESR	0.998	0.939-1.062	0.959
常量		30.049	/	0.203



究, 病例数较少, 需要进一步长期前瞻性、干预性的研究, 以确认痛性 DPN 与维生素 D₃ 及补体的因果关系。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

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] 刘婧媛, 孙俊龙, 郑拥军. TRPV1 在痛性糖尿病周围神经病变中的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30(11):848-852.
- [3] Wang W, Ji Q, Ran X, *et al*. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy: a population-based cross-sectional study in China[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, 39:e3702.
- [4] Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM, *et al*. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2022 Feb. PMID:35544662.
- [5] Lv WS, Zhao WJ, Gong SL, *et al*. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Endocrinol Invest*, 2015, 38:513-518.
- [6] Li H, Xie X, Bai G, *et al*. Vitamin D deficiency leads to the abnormal activation of the complement system[J]. *Immunol Res*, 2023, 71:29-38.
- [7] Karonova T, Stepanova A, Bystrova A, *et al*. High-dose vitamin D supplementation improves microcirculation and reduces inflammation in diabetic neuropathy patients[J]. *Nutrients*, 2020, 12:2518.
- [7] Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, *et al*. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)[J]. *Pain*, 2005, 114(1-2): 29-36.
- [8] 吴大胜, 陶蔚, 朱谦, 等. 神经病理性疼痛评估与管理中国指南 (2024 版) [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30(1):5-14.
- [9] Shillo P, Sloan G, Greig M, *et al*. Painful and painless diabetic neuropathies: what is the difference?[J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19:32.
- [10] 景磊, 雷静, 尤浩军. 糖尿病性周围神经病理性疼痛表现、机制及治疗进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26:649-652.
- [11] Yammine K, Wehbe R, Assi C. A systematic review on the efficacy of vitamin D supplementation on diabetic peripheral neuropathy[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39:2970.
- [12] Filipović N, Ferhatović L, Marelja I, *et al*. Increased vitamin D receptor expression in dorsal root ganglia neurons of diabetic rats[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 549:140-145.
- [13] 杨济玮, 尤浩军, 雷静. 维生素 D 在慢性疼痛中的调控作用及机制研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30(2):125-130.
- [14] 白佳, 杨虹, 李玲玲, 等. 维生素 D 通过线粒体/自噬途径影响糖尿病神经病变机制的研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2023, 28(2):214-219.
- [15] Putz Z, Tordai D, HajdúN, *et al*. Vitamin D in the prevention and treatment of diabetic neuropathy[J]. *Clin Ther*, 2022, 44(5):813-823.
- [16] Gong X, Luo D, Niu X, *et al*. Severe Vitamin D Deficiency is associated with increased expression of inflammatory cytokines in painful diabetic peripheral neuropathy[J]. *Front Nutr*, 2021, 8:612068.
- [17] 骆延, 梁璇, 慕静然, 等. 补体系统参与病理性疼痛的机制研究进展 [J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(2): 343-350.
- [18] Holmes SA, Mar'i J, Lemme J, *et al*. Evidence of chronic complement activation in a symptomatic pediatric brain injury patients: a pilot study[J]. *Children (Basel)*, 2022, 10:45.
- [19] Khoonsari PE, Ossipova E, Lengqvist J, *et al*. The human CSF pain proteome[J]. *J Proteomics*, 2019, 190:67-76.
- [20] Rosoklija GB, Dwork AJ, Younger DS, *et al*. Local activation of the complement system in endoneurial microvessels of diabetic neuropathy[J]. *Acta Neuropathol*, 2000, 99:55-62.
- [21] Rasmussen KL, Nordestgaard BG, Nielsen SF. Complement C3 and risk of diabetic microvascular disease: a cohort study of 95202 individuals from the general population[J]. *Clin Chem*, 2018, 64:1113-1124.
- [22] Warwick CA, Keyes AL, Woodruff TM, *et al*. The complement cascade in the regulation of neuroinflammation, nociceptive sensitization, and pain[J]. *J Biol Chem*, 2021, 297:101085.