DOI: 10.11844/cjcb.2025.12.0027
中国细胞生物学学报 Chinese Journal of Cell Biology 2025, 47(12): 3314–3320 CSTR: 32200.14.cjcb.2025.12.0027

糖尿病足施万细胞的损伤机制与相关信号通路研究进展

余前富[1, 2] 张杰[3, 4] 马百成[3, 4] 曹小明[3] 陈雄林[1, 3, 4]*

([1]上海理工大学健康科学与工程学院, 上海 200093; [2]南昌医学院医学影像学院, 南昌 330052;
[3]九江学院基础医学院, 九江 332005; [4]细胞精准治疗江西省重点实验室, 九江 332005)

摘要 糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcers, DFUs)是糖尿病常见且具有破坏性的慢性并发症之一, 其发病机制复杂, 涉及多种细胞功能障碍及信号通路紊乱。施万细胞作为周围神经系统的关键细胞, 在神经再生、髓鞘形成及轴突功能维持中发挥核心作用, 其损伤与功能障碍直接影响DFUs的发生、发展及预后。研究表明, 高糖微环境可通过氧化应激、内质网应激、炎症级联反应及自噬失衡等多重机制损害施万细胞的结构与功能。该文综述施万细胞在DFUs中损伤的分子机制及其关键调控信号通路的研究进展, 深入分析导致施万细胞功能失调的关键因素, 并探讨潜在的分子干预靶点, 为DFUs的神经保护策略及精准治疗提供新的理论依据。

关键词 糖尿足溃疡; 施万细胞; 信号通路; 氧化应激; 炎症反应

Research Advances on the Damage Mechanisms of Schwann Cells and Related Signal Pathways in Diabetic Foot

YU Qianfu[1,2], ZHANG Jie[3,4], MA Baicheng[3,4], CAO Xiaoming[3], CHEN Xionglin[1,3,4]*

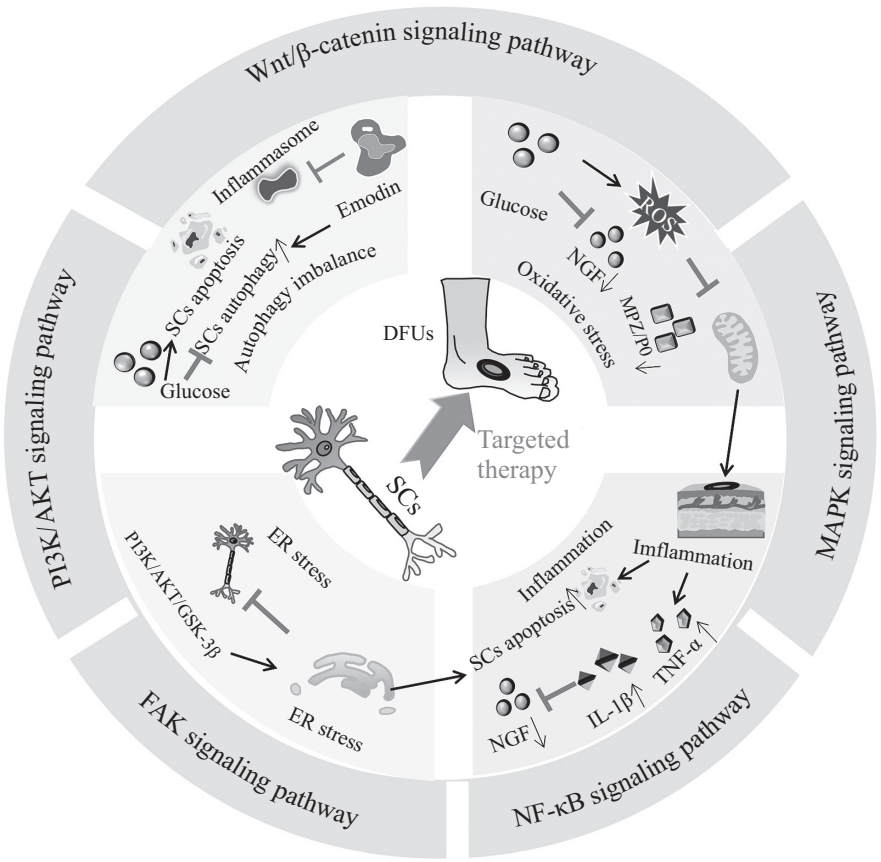
([1]*School of Health Science and Engineering, the University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China*;
[2]*School of Medical Imaging, Nanchang Medical College, Nanchang 330052, China*; [3]*School of Basic Medical Sciences, Jiujiang University, Jiujiang 332005, China*; [4]*Jiangxi Provincial Key Laboratory of Cell Precision Therapy, Jiujiang 332005, China*)

Abstract DFUs (diabetic foot ulcers) represent a common and severe chronic complication of diabetes mellitus, characterized by multifactorial pathogenesis involving cellular dysfunction and disrupted signaling pathways. SCs (Schwann cells) are essential for nerve regeneration, myelination, and axonal function, their impairment significantly influences DFUs progression. Hyperglycemia induces SCs injury through oxidative stress, ER (endoplasmic reticulum) stress, inflammation, and dysregulated autophagy. This review highlights recent advances in understanding the molecular mechanisms underlying SCs damage and key signaling pathways in DFUs. It identifies critical factors contributing to SCs dysfunction and potential molecular targets for intervention, providing a foundation for neuroprotective and precision medicine strategies.

Keywords diabetic foot ulcers; Schwann cells; signaling pathways; oxidative stress; inflammatory response

糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcers, DFUs)为糖尿病慢性并发症之一, 其全球发病率呈持续上升趋势, 约19%~34%的糖尿病患者并发DFUs, 导致患者肢体功能障碍, 严重影响其生存质量[1]。施万细胞(Schwann cells, SCs)作为周围神经系统的胶质细胞, 是维持神经元结构与功能完整的关键细胞[2]。研

收稿日期: 2025-08-21 接受日期: 2025-10-23
江西省自然科学基金(批准号: 20232BAB206042)资助的课题
*通信作者。Tel: 0792-8570078, E-mail: cxl97@126.com
Received: August 21, 2025 Accepted: October 23, 2025
This work was supported by Jiangxi Provincial Natural Science Foundation (Grant No.20232BAB206042)
*Corresponding author. Tel: +86-792-8570078, E-mail: cxl97@126.com



↑: 促进; ↓: 抑制。

↑: promote; ↓: inhibit.

图1 糖尿病足施万细胞的损伤机制与相关信号通路

Fig.1 The damage mechanisms of Schwann cells and related signal pathways in diabetic foot

究证实, 施万细胞功能障碍对糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)诱发的神经损伤与再生障碍具有决定性影响[3]。因此, 深入分析施万细胞的损伤分子机制及其调控网络, 不仅对阐明DFUs的病理生理本质至关重要, 更为开发靶向神经保护的新型治疗策略提供理论依据。

施万细胞在糖尿病状态下的损伤机制与多种因素相关, 涉及氧化应激、炎症级联反应及自噬失衡等。研究表明, 高糖微环境诱导的氧化应激通过线粒体途径介导施万细胞凋亡, 导致周围神经轴突变性和髓鞘结构破坏[4]。施万细胞功能紊乱与相关信号通路(如PI3K/AKT、MAPK等)的调控异常密切相关, 这些通路的活性改变不仅影响细胞的存活状态, 还通过调控神经营养因子分泌和髓鞘蛋白表达, 干预周围神经再生与组织修复进程[5]。值得注意的是, DFUs微环境中的持续炎症反应可诱导施万细胞表型转化。研究显示, 糖尿病患者的施万细胞在炎症因子刺激下表现促炎性极化特征, 其通过分泌白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等细胞因子促进M1型巨噬细胞浸润, 导致神经修复功能衰竭[6]。因此, 系统解析施万细胞损伤的分子网络及其调控机制, 如图1所示, 不仅为阐明DFUs的病理生理本质提供了新视角, 更为靶向施万细胞的精准治疗策略奠定了理论基础。

1 施万细胞在DFUs发病中的作用

DFUs是由神经病变、血管病变、免疫异常、代谢障碍等多因素导致的[7]。糖尿病患者长期高血糖状态引起神经病变、免疫功能失调和血管微循环障碍, 使患者忽视创伤, 为细菌提供入侵条件。持续的炎症反应释放大量炎症介质, 加剧创面水肿和渗出[8]。多因素干扰使溃疡微环境更加复杂, 形成恶性循环, 阻碍溃疡伤口愈合。其中, 高血糖通过激活

多元醇通路、蛋白激酶C途径、晚期糖基化终末产物途径、己糖胺途径等机制导致施万细胞代谢紊乱，加快DPN发生发展。DPN是糖尿病足的主要病理特征，表现为感觉丧失、运动障碍和自主神经功能障碍等特征[9]。DPN导致保护性感觉丧失、足部畸形与皮肤破溃，增加足部溃疡的发生风险。施万细胞作为DPN的核心靶细胞，对维持神经的发育、结构和功能至关重要。高糖状态能干扰施万细胞去分化进程，抑制髓鞘形成及分泌功能[10]，并且造成周围神经的稳态失衡以及神经退行性病变，影响其生存和修复能力[11]。此外，高糖会增加凋亡及自噬相关蛋白的表达水平，导致施万细胞凋亡[12]。

施万细胞是周围神经系统主要的胶质细胞，形成绝缘髓鞘和Remak束，分泌神经营养因子、细胞因子和细胞外基质。施万细胞分为髓鞘施万细胞(myelinating Schwann cells, mSCs)、非髓鞘施万细胞(nonmyelinating Schwann cells, nmSCs)和末端施万细胞(terminal Schwann cells, tSCs)。mSCs包裹大直径轴突形成绝缘的髓鞘，导致动作电位跳跃传导[13]。nmSCs单独包绕几根小直径的轴突形成Remak束，维持轴突完整性。神经肌肉接头或皮肤内的末端，被高度特化的tSCs包裹。施万细胞的修复能力，是DPN再生能力的关键。一方面，周围神经系统受到损伤会引起沃勒变性。施万细胞能合成神经营养因子、细胞因子和细胞外基质，以促进神经元存活和轴突再生[14]。另一方面，施万细胞在神经受伤时，髓鞘施万细胞和非髓鞘施万细胞转变为修复施万细胞。修复施万细胞会重新进入细胞周期、吞噬轴突和髓鞘碎片，协调免疫细胞募集至损伤部位[15]。在Büngner带形成过程中，施万细胞为再生轴突提供重要引导作用[16]。功能受损的施万细胞无法进行有效修复，导致神经再生与溃疡愈合的障碍。因此，以施万细胞为治疗靶点，进行“神经−免疫−代谢”整体调控，可成为治疗DFUs的有效途径。

2 DFUs施万细胞损伤机制

2.1 氧化应激

持续的高糖微环境可诱导施万细胞氧化应激，其病理特征主要表现为细胞凋亡和多重功能异常。高糖可促使施万细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)显著增加，过量的ROS会破坏细胞内氧化还原稳态，诱导细胞凋亡[17]。研究显示，*N*-乙酰半胱氨酸(*N*-acetylcysteine, NAC)作为抗氧化剂，可提高施万细胞受H_2O_2损伤的存活率，同时促进其神经营养因子分泌[18]。靶向调控氧化应激通路，减轻局部神经损伤，可作为治疗糖尿病施万细胞损伤的新策略。ROS的作用是双刃剑效应，多数研究聚焦于ROS危害性，忽略了其维持氧化还原生物学和免疫反应的重要作用。NAC在清除有害ROS的同时，尚不明确是否干扰正常的细胞信号转导。

2.2 炎症反应

生理条件下，施万细胞在维持神经元存活和促进神经再生中发挥关键作用，在炎症微环境中，其功能会受到明显抑制[19]。研究表明，TNF-α和白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)的异常高表达可诱导施万细胞去分化，并显著抑制其神经营养因子的分泌，从而损害神经再生[20]。持续的炎症反应还会触发施万细胞的凋亡级联反应，进一步加剧神经组织损伤和功能缺陷[21]。特别是在高糖环境中，施万细胞的凋亡与氧化应激反应形成恶性循环：一方面，氧化应激直接促进施万细胞死亡；另一方面，通过激活NF-κB等关键信号通路，进一步加剧炎症反应[22]。因此，针对炎症反应的特异性调控，可能为DFUs的临床治疗提供新的治疗靶点。施万细胞如何有效调节炎症并促进巨噬细胞从M1表型到M2表型的转变，以减缓炎性周期，亟需探究解决。

2.3 内质网应激

高糖微环境下，施万细胞可激活内质网应激反应，触发未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)信号通路。这一病理过程会显著阻碍施万细胞的髓鞘形成，导致髓鞘结构异常。研究证实，持续的内质网应激可通过双重机制影响施万细胞：一方面诱导细胞凋亡，另一方面干扰自噬稳态[23]。研究表明，P13K/AKT/GSK-3β和ERK1/2信号通路靶向干预内质网应激反应，能维持施万细胞稳态[24]。然而，较多研究停留在体外高糖环境，缺乏糖尿病动物模型的内质网应激功能研究。

2.4 自噬失衡

自噬作为一种高度保守的细胞自我清除机制，在维持施万细胞稳态中发挥着关键作用。研究表明，在DPN的病理进程中，高血糖可同时诱导施万细胞自噬异常和凋亡增加[25]。然而，适度激活自噬有助于清除受损的轴突和髓鞘碎片，从而有效减轻氧化

应激和炎症反应对神经组织的损害[26]。自噬过程受到MAPK/Erk/mTOR等信号通路调控。其中, mTOR和AMPK作为调控激酶, 通过复杂的信号网络协调自噬活动[27]。研究发现, 大黄素不仅增强施万细胞的自噬活性和M2巨噬细胞极化, 还能显著抑制NLRP3炎性小体的激活。大黄素改善大鼠坐骨神经模型肌肉萎缩, 同时促进髓鞘再生[28]。这些发现为DPN的治疗提供了新的思路, 使靶向调节自噬过程成为促进周围神经再生的重要策略。当前研究, 聚焦调控自噬的激活或者抑制状态, 忽略不同葡萄糖浓度对于施万细胞自噬与髓鞘再生的关系。下一步研究应阐明不同自噬调控通路在施万细胞中的特异性作用机制, 以开发更精准的治疗方法。

3 相关信号通路

3.1 PI3K/AKT信号通路

PI3K/AKT信号通路作为重要的细胞生存和代谢调控网络, 在DFUs的病理生理过程中扮演关键角色。该通路通过调控细胞的增殖、存活和能量代谢, 直接影响糖尿病患者的组织修复。研究表明, 施万细胞的功能障碍与PI3K/AKT信号通路的异常激活密切相关, 高血糖可显著抑制该通路的信号转导[29]。近年研究发现, 音猬因子(sonic hedgehog, Shh)激活PI3K/AKT/cyclin E1信号轴, 有效促进施万细胞的增殖[30]。体内研究证据表明, 青蒿提取物青蒿琥酯激活PI3K/AKT/mTOR信号级联反应, 显著促进施万细胞的存活, 减轻DPN大鼠的神经损伤[31]。特别值得关注的是, PI3K/AKT/mTOR信号通路功能受损会导致施万细胞线粒体自噬异常。因此, 开发靶向调节该通路的药物, 可为DFUs的治疗提供新的干预策略。但如何将Shh及青蒿琥酯有效递送至DFUs病变部位, 并维持有效浓度值得思考。

3.2 MAPK信号通路

MAPK信号通路在糖尿病足病理进程中的调控作用日益受到重视。作为细胞内重要的信号转导系统, 该通路通过其三个主要亚家族(ERK、JNK和p38)精密调控细胞的增殖、分化和凋亡等过程, 在炎症反应和组织修复中发挥着双重作用。研究发现, 在糖尿病病理状态下, MAPK通路的异常激活会引发一系列连锁反应: ERK1/2信号通路的失调不仅显著干扰施万细胞的增殖和分化, 还会加剧局部炎症, 进而抑制神经再生[32]。KLF11转录因子通过特异性抑制MAPK-p38通路, 能够显著提高施万细胞活力并减少其凋亡[33]; 而吴茱萸碱则通过调节MAPK信号网络, 有效缓解氧化应激和铁死亡[34]。另外, MAPK通路与PI3K/AKT等其他重要信号通路之间的动态平衡, 会影响DFUs的创面修复[35]。MAPK通路对糖尿病足其他修复细胞(如角质形成细胞、成纤维细胞和内皮细胞等)也至关重要。这些研究为开发糖尿病足的联合治疗策略提供新的理论依据。

3.3 NF-κB信号通路

NF-κB信号通路作为炎症反应的关键调控枢纽, 在DFUs的病理进程中发挥着重要作用。该通路的异常激活可通过多重机制加剧组织损伤: 一方面促进促炎细胞因子(如IL-1β和TNF-α)的过度释放, 另一方面调控炎症细胞浸润和细胞凋亡过程。NF-κB通路的活化不仅加剧炎症反应, 更会显著抑制周围神经的再生修复[36]。研究发现, MerTK受体酪氨酸激酶通过负向调控NF-κB信号通路, 展现出神经保护作用, 使其成为DFUs治疗的潜在分子靶点[37]。研究表明, 多种中药活性成分可抑制NF-κB通路: 甘草酸可有效阻断NF-κB介导的炎症级联反应, 降低TNF-α和IL-1β水平, 促进髓鞘再生[38]。体内研究证据表明, 芍药苷则能显著降低炎症因子水平, 减少炎症细胞浸润并抑制施万细胞凋亡[39]。因此, 抑制NF-κB信号通路, 降低炎症因子水平, 对治疗DFUs效果明显。深入理解NF-κB信号通路复杂的交互作用, 有助于开发新的治疗策略, 改善DFUs患者预后。NF-κB信号通路在伤口愈合不同阶段发挥动态角色, 但如何维持其平衡还需进一步研究。

3.4 Wnt/β-catenin信号通路

Wnt/β-catenin信号通路作为进化保守的经典信号转导途径, 在DFUs愈合过程中发挥着重要作用。该通路通过精确调控靶基因的表达, 影响细胞的增殖、分化和迁移等过程, 从而参与伤口修复的各阶段[40]。在神经修复方面, Wnt蛋白家族成员不仅能够显著促进轴突再生, 还可通过β-catenin依赖途径促进施万细胞增殖[41]。研究发现, 蜂毒肽是蜜蜂毒液中的生物活性多肽, 在高血糖微环境中展现出独特的促增殖作用。Melittin通过特异性上调Crabp2/Wnt/β-catenin信号轴, 有效逆转了高糖诱导的施万细胞增殖抑制, 这为DPN的治疗提供了新的靶点[42]。因此, 通过对施万细胞Wnt信号通路的分析, 可加深对DFUs发病机制的认识。但体外细胞模型难以模拟人类DFUs

复杂的微环境，目前缺少Wnt/β-catenin信号通路在体内实验的证据。

3.5 FAK信号通路

黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)作为非受体型酪氨酸激酶家族的重要成员，在细胞黏附信号转导中发挥着调控作用[43]。通过与整合素受体的特异性结合，FAK介导细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的黏附，调控细胞的迁移与增殖等[44]。研究表明，FAK在施万细胞功能调控中具有多方面重要作用。在运动与髓鞘形成方面，四氢孕酮(allopregnanolone, ALLO)能诱导FAK磷酸化，促进施万细胞的迁移和髓鞘形成[45]。同时，神经生长因子-1(neuregulin-1, NRG1)激活NRG1-ErbB2/3-FAK信号级联反应，加速施万细胞的迁移，从而促进神经修复[46]。在细胞排列与极性维持方面，FAK通过调控施万细胞的径向排序，对神经纤维的有序排列具有决定性作用[47]。褪黑素通过激活SRY盒转录因子2(SRY-box transcription factor 2, SOX2)表达并促进NF-κB和FAK的磷酸化，进而促进施万细胞的增殖并诱导其分化[48]。FAK同时受多个靶点和通路影响，明确FAK信号通路对施万细胞的核心效应至关重要。

4 结论

施万细胞在DFUs的发生与发展过程中发挥作用，其损伤机制涉及多种病理生理过程的复杂交互。研究表明，施万细胞的功能障碍不仅直接损害周围神经的完整性，还可能导致下肢感觉异常和运动功能受损，从而显著增加DFUs的发生风险[49]。这一认识为深入理解糖尿病足的发病机制提供了新的理论视角，同时也凸显了施万细胞作为潜在治疗靶点的重要价值。现有研究在探讨施万细胞损伤机制时存在一定的分歧：部分研究着重强调氧化应激的关键作用，而另一些则更关注炎症反应的致病机制。这种研究视角的多样性提示我们，在整合现有证据时需要采用系统性的分析方法，构建多组学数据的交互分析模型，从而更全面阐释施万细胞在DFUs发生发展中的确切作用。

未来研究应重点关注以下几个方向：首先，需要深入探索施万细胞的保护策略，特别是通过开发基于纳米技术的抗氧化剂和抗炎药物的智能化递送系统来减轻细胞损伤的干预方法；其次，应建立更完善的施万细胞功能评估体系，建立模拟真实的糖尿病微环境的共培养模型，促进基础研究成果向临床应用的转化；这些研究不仅将为DFUs的防治提供新的思路，也为其他糖尿病相关神经病变的研究带来重要启示。总之，对施万细胞保护机制的深入探索，必将为DFUs的诊疗开辟新的途径，最终改善患者的临床预后。

参考文献 (References)

[1] YANG M, XU Y, CHENG Q, et al. Injectable polysaccharide-based hydrogel with glucose responsiveness as an immunoregulatory platform for enhanced diabetic wound healing [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2025,17(22): 32038-53.

[2] JESSEN K R, MIRSKY R. The origin and development of glial cells in peripheral nerves [J]. Nat Rev Neurosci, 2005, 6(9): 671-82.

[3] STIERLI S, IMPERATORE V, LLOYD A C. Schwann cell plasticity-roles in tissue homeostasis, regeneration, and disease [J]. Glia, 2019, 67(11): 2203-15.

[4] ZHOU C, WANG Y, ZHANG Q, et al. Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid activates the Nrf2/HO-1 signaling pathway in Schwann cells to reduce oxidative stress and promote sciatic nerve injury repair [J]. Planta Med, 2023, 89(5): 456-66.

[5] DOU S, LI Z, ZHENG B, et al. ROCK inhibition promotes axon and myelin regeneration via PI3K/Akt/GSK3β in a mouse sciatic nerve injury model [J]. Int J Mol Med, 2026, 57(1): 185-95.

[6] 陈雄林，曹小明，张杰，等. 细胞因子在糖尿病足发病机制中的作用及相关信号通路的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报 (CHEN X L, CAO X M, ZHANG J, et al. The role of cytokines in the pathogenesis of diabetic foot ulcersand the research progress of related signal pathways [J]. Chinese Journal of Cell Biology), 2025, 47(4): 975-80.

[7] KIM J. The pathophysiology of diabetic foot: a narrative review [J]. J Yeungnam Med Sci, 2023, 40(4): 328-34.

[8] NOWAK N C, MENICHELLA D M, MILLER R, et al. Cutaneous innervation in impaired diabetic wound healing [J]. Transl Res, 2021, 236: 87-108.

[9] YANG C, ZHANG H, ZENG C, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells restore fibroblast function and accelerate diabetic wound healing [J]. Heliyon, 2024, 10(1): e22802.

[10] MAJD H, AMIN S, GHAZIZADEH Z, et al. Deriving Schwann cells from hPSCs enables disease modeling and drug discovery for diabetic peripheral neuropathy [J]. Cell Stem Cell, 2023, 30(5): 632-47.

[11] RATAN Y, RAJPUT A, PAREEK A, et al. Recent advances in biomolecular patho-mechanistic pathways behind the development and progression of diabetic neuropathy [J]. Biomedicines, 2024, 12(7): 1390.

[12] DONG J, LI H, BAI Y, et al. Muscone ameliorates diabetic peripheral neuropathy through activating AKT/mTOR signalling pathway [J]. J Pharm Pharmacol, 2019, 71(11): 1706-13.

[13] STIERLI S, IMPERATORE V, LLOYD A C. Schwann cell plasticity-roles in tissue homeostasis, regeneration, and disease [J]. Glia, 2019, 67(11): 2203-15.

[14] HU R, DUN X, SINGH L, et al. Runx2 regulates peripheral nerve regeneration to promote Schwann cell migration and remyelination [J]. Neural Regen Res, 2024, 19(7): 1575-83.
[15] BOSCH-QUERALT M, FLEDRICH R, STASSART R M. Schwann cell functions in peripheral nerve development and repair [J]. Neurobiol Dis, 2023, 176: 105952.
[16] STIERLI S, IMPERATORE V, LLOYD A C. Schwann cell plasticity-roles in tissue homeostasis, regeneration, and disease [J]. Glia, 2019, 67(11): 2203-15.
[17] QI X, CAI E, XIANG Y. An immunomodulatory hydrogel by hyperthermia-assisted self-cascade glucose depletion and ROS scavenging for diabetic foot ulcer wound therapeutics [J]. Adv Mater, 2023, 35(48): e2306632.
[18] ASHLEY K, KATHERINE K, MICHELLE H L H. An *in vitro* model for postoperative cranial nerve dysfunction and a proposed method of rehabilitation with *N*-acetylcysteine microparticles [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2024, 281(7): 3805-12.
[19] GU D, XIA Y, DING Z, et al. Inflammation in the peripheral nervous system after injury [J]. Biomedicines, 2024, 12(6): 1256.
[20] LIU Y P, SHAO S J, GUO H D. Schwann cells apoptosis is induced by high glucose in diabetic peripheral neuropathy [J]. Life Sci, 2020, 248: 117459.
[21] WEI Y, HUANG Y, HUANG R, et al. Antihypertensive drug amlodipine besylate shows potential in alleviating diabetic peripheral neuropathy [J]. Diabetes, 2025, 74(6): 983-97.
[22] KORNELIUS E, TSOU S H, CHANG C C, et al. Liraglutide attenuates glucolipotoxicity-induced RSC96 Schwann cells' inflammation and dysfunction [J]. Biomolecules, 2022, 12(10): 1338.
[23] WU S, LIN W. The physiological role of the unfolded protein response in the nervous system [J]. Neural Regen Res, 2024, 19(11): 2411-20.
[24] ZHU S P, WANG Z G, ZHAO Y Z, et al. Gelatin nanostructured lipid carriers incorporating nerve growth factor inhibit endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and improve recovery in spinal cord injury [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(7): 4375-86.
[25] CHOI S J, VU G H, NAGAR H, et al. p66shc deficiency attenuates high glucose-induced autophagy dysfunction in Schwann cells [J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2025, 29(1): 57-66.
[26] CHEN Y, DENG H, ZHANG N. Autophagy-targeting modulation to promote peripheral nerve regeneration [J]. Neural Regen Res, 2025, 20(7): 1864-82.
[27] MARTINS W K, SILVA M, PANDEY K, et al. Autophagy-targeted therapy to modulate age-related diseases: success, pitfalls, and new directions [J]. Curr Res Pharmacol Drug Discov, 2021, 2: 100033.
[28] LONG Z, HUANG Y, LIN T, et al. Emodin promotes peripheral nerve repair by modulating inflammasome activation through autophagy via the EGFR/PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. Phytother Res, 2025, 39(5): 2324-38.
[29] ZHANG H, WANG S, ZHANG Q, et al. Indole-3-propionic acid promotes Schwann cell proliferation following peripheral nerve injury by activating the PI3K/AKT pathway [J]. Neurotherapeutics, 2025, 22(4): e00578.
[30] ZHANG Q, DU Y, XU D, et al. Sonic hedgehog promotes Schwann cell proliferation through PI3K/AKT/cyclin E1 pathway [J]. Tissue Cell, 2025, 95: 102858.
[31] ZHANG X, LIANG Z, ZHOU Y, et al. Artesunate inhibits apoptosis and promotes survival in Schwann cells via the PI3K/AKT/mTOR axis in diabetic peripheral neuropathy [J]. Biol Pharm Bull, 2023, 46(6): 764-72.
[32] ISHII A, FURUSHO M, BANSAL R. Mek/ERK1/2-MAPK and PI3K/Akt/mTOR signaling plays both independent and cooperative roles in Schwann cell differentiation, myelination and dysmyelination [J]. Glia, 2021,69(10): 2429-46.
[33] XIAO Y, JIANG Z, ZHU C, et al. KLF11 enhances the effect of liraglutide in high glucose-induced Schwann cells by regulating endoplasmic reticulum stress and autophagy through inactivation of P38 MAPK [J]. Trop J of Pharm Res, 2023, doi: 10.4314/tjpr.v22i7.2.
[34] TANG Y, GU W, CHENG L. Evodiamine attenuates oxidative stress and ferroptosis by inhibiting the MAPK signaling to improve bortezomib-induced peripheral neurotoxicity [J]. Environ Toxicol, 2024, 39(3): 1556-66.
[35] SU Q, WANG J, SONG Y, et al. Bioactive silk sericin/bioceramic nerve guidance conduit for effective repair of long-gap transected peripheral nerve injury through regulating Schwann cells [J]. Adv Sci, 2025, 12(38): e07241.
[36] NADERIAN R. Cytokine signaling in diabetic neuropathy: a key player in peripheral nerve damage [J]. Biomedicines, 2025, 13(3): 589.
[37] SU X, CHEN W, FU Y, et al. Protective role of MerTK in diabetic peripheral neuropathy via inhibition of the NF-κB signaling pathway [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2024, 132(7): 396-406.
[38] YUE Y, WANG J, TIAN J. Glycyrrhizic acid promote remyelination after peripheral nerve injury by reducing NF-κB activation [J]. Neurosci Lett, 2024, doi: 10.1016/j.neulet.2024.138009.
[39] ZHANG D, CHANG S, LI X, et al. Therapeutic effect of paeoniflorin on chronic constriction injury of the sciatic nerve via the inhibition of Schwann cell apoptosis [J]. Phytother Res, 2022, 36(6): 2572-82.
[40] HAN B, ZHAO J Y, WANG W T, et al. Cdc42 promotes Schwann cell proliferation and migration through Wnt/β-catenin and p38 MAPK signaling pathway after sciatic nerve injury [J]. Neurochem Res, 2017, 42(5): 1317-24.
[41] HUANG G, HU M, LU D, et al. Protective effect and potential mechanism of Schwann cell-derived exosomes on mechanical damage of rat dorsal root ganglion cells [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2021, 47(10): 3691-701.
[42] ZHANG Q, CHEN Y, HUANG W, et al. Melittin promotes the proliferation of Schwann cells in hyperglycemic environment by up-regulating the Crabp2/Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2025, 31(1): 5.
[43] CHEN K, CHEN Y C, YU T Y, et al. Platelet rich plasma promotes cell migration of adipose-derived stem cells by up-regulation of focal adhesion kinase and paxillin [J]. Regen Ther, 2025, 30: 9-19.
[44] MU M, INOUE H, MAO D, et al. β1 Integrin/FAK signaling regulates interleukin-8 production in human gingival epithelial Ca9-22 cells [J]. J Oral Biosci, 2025, 67(1): 100615.
[45] MELFI S, MONTT G M, BONALUME V, et al. Src and phospho-FAK kinases are activated by allopregnanolone promoting

Schwann cell motility, morphology and myelination [J]. J Neurochem, 2017, 141(2): 165-78.

[46] CHANG H M, SHYU M K, TSENG G F, et al. Neuregulin facilitates nerve regeneration by speeding Schwann cell migration via ErbB2/3-dependent FAK pathway [J]. PLoS One, 2013, 8(1): e53444.

[47] GUO L, MOON C, ZHENG Y, et al. Cdc42 regulates Schwann cell radial sorting and myelin sheath folding through NF2/merlin-dependent and independent signaling [J]. Glia, 2013, 61(11): 1906-21.

[48] GOVINDASAMY N, CHUNG C K, YING N P, et al. Melatonin induced Schwann cell proliferation and dedifferentiation through NF-κB, FAK-dependent but Src-independent pathways [J]. Rep Biochem Mol Biol, 2022, 11(1): 63-73.

[49] JIN T, LI F, WEI W, et al. SDF2L1 downregulation mediates high glucose-caused Schwann cell dysfunction by inhibiting nuclear import of TFEB and CREB via KPNA3 [J]. Exp Neurol, 2025, 390: 115273.