

基于网络药理学和分子对接探究疮疡膏治疗糖尿病足溃疡的作用机制  
唐玲萍 向丽萍<sup>▲1</sup>

湖南中医药大学第二附属医院创面修复科，湖南省长沙市 410005

**[摘要]** 目的 运用网络药理学方法，深入探讨疮疡膏治疗糖尿病足溃疡（diabetic foot ulcer, DFU）的潜在作用机制。方法 基于TCMSP、BATMAN-TCM数据库及UniProt数据库，筛选并整合疮疡膏的活性成分及其对应作用靶点；通过GeneCards、OMIM与TTD数据库获取疾病相关靶点，构建DFU靶点数据集。利用STRING数据库构建蛋白质相互作用网络，筛选核心靶点，并通过DAVID数据库进行GO功能注释与KEGG通路富集分析，相关结果借助微生信平台实现可视化。最后利用分子对接对筛选结果进行初步验证。结果 共筛选出疮疡膏活性成分88个，潜在作用靶点886个，与DFU疾病靶点映射后获得关键交集靶点。PPI网络分析表明，CASP3、BCL2、HIF1A、IL6、AKT1等蛋白处于网络核心位置，提示其可能在调控和参与对外来刺激的反应、MAPK级联激活、细胞凋亡及增殖等生物学过程中发挥重要作用。KEGG富集分析进一步揭示，疮疡膏可能通过多通路、多靶点的协同作用参与DFU的治疗。分子对接结果显示核心活性成分和核心靶点均具有较好的对接活性。结论 本研究初步揭示了疮疡膏治疗糖尿病足溃疡具有多成分、多靶点、多通路的综合作用特点，为阐释其药效机制提供了科学依据，也为后续深入研究与临床应用提供了参考。

**[关键词]** 疮疡膏；糖尿病足溃疡；网络药理学；分子对接；作用机制  
中图分类号：R264

Exploring the Mechanism of Chuangyang Ointment in Treating Diabetes Foot Ulcer  
Based on Network Pharmacology and Molecular Docking  
TANG Lingping XIANG Liping

Wound Repair Department, Second Affiliated Hospital of Hunan University of  
Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410005, China

**[Abstract] Objective** To thoroughly explore the potential mechanism of Wound Healing Ointment in treating Diabetic Foot Ulcer using network pharmacology methods. **Methods** Based on the TCMSP, BATMAN-TCM, and UniProt databases, active ingredients of Wound Healing Ointment and their corresponding targets were screened and integrated. Disease-related targets were obtained from the GeneCards, OMIM, and TTD databases to construct the DFU target dataset. The STRING

1 向丽萍（1968.07）女 湖南沅江 博士主任医师 中医外科学，擅长皮肤创面、脉管的等疾病治疗 [1351637479@qq.com](mailto:1351637479@qq.com)

database was used to build a protein-protein interaction network, identify core targets, and perform GO functional annotation and KEGG pathway enrichment analysis via the DAVID database. Relevant results were visualized using the MicrobeCloud platform. Finally, molecular docking was employed to preliminarily validate the screening results. **Results** A total of 88 active ingredients and 886 potential targets of Wound Healing Ointment were identified. Key intersecting targets were obtained after mapping with DFU disease targets. PPI network analysis revealed that proteins such as CASP3, BCL2, HIF1A, IL6, and AKT1 were located at the core of the network, suggesting their potential role in regulating and participating in biological processes such as responses to external stimuli, MAPK cascade activation, apoptosis, and proliferation. KEGG enrichment analysis further demonstrated that Wound Healing Ointment may treat DFU through synergistic effects involving multiple pathways and targets. Molecular docking results indicated that both core active ingredients and core targets exhibited favorable docking activity. **Conclusion** This study preliminarily reveals that Wound Healing Ointment has a comprehensive mechanism of action characterized by multiple components, targets, and pathways in treating DFU, providing a scientific basis for elucidating its pharmacological effects and offering references for further research and clinical applications.

**[Keywords]** Ulcer ointment; Diabetes foot ulcer; Network pharmacology; Molecular docking; mechanism of action

糖尿病是1种慢性代谢病，核心病理为胰岛素分泌不足或利用障碍，临床以持续高血糖为特征<sup>[1]</sup>。2024年，全球近5.89亿成人受糖尿病影响，患病率为11.11%。预计到2050年，患病人数将攀升至8.53亿，患病率也将增长至12.96%<sup>[2]</sup>。糖尿病足溃疡（diabetic foot ulcer, DFU）是糖尿病的严重并发症，主要因下肢远端神经异常及血管病变，导致感觉丧失、供血不足，易诱发感染与溃疡，严重时可致深层组织损伤甚至截肢。DFU患者的截肢率达20%，且5年内死亡率为50~70%<sup>[3]</sup>。不仅严重影响患者的生活质量，更对其身心健康造成巨大威胁。在治疗方面，现代医学主要采取控制血糖、预防感染、改善循环、营养神经、创面清创换药等治疗方式。而中医药治疗本病具有独特优势，通过继承前人经验、结合现代研究成果和临床实践观察，在创面修复方面取得了一定成效。

中医对于创面修复有着丰富的临床经验，此病素有“疮疡”、“脱疽”等名称。中医学认为人体的阴阳失衡，气血不足，经脉不通，脏腑不和易致肌肤失养，若内外之邪侵袭人体，客于经络，使局部气血凝滞，则皮肤、肌肉、筋

骨处气血失和，郁久化热，热盛肉腐，进而发为疮疡<sup>[4]</sup>。而正所谓“虚处即是留邪处”<sup>[5]</sup>；患者久病致气血阴阳亏虚、血行瘀滞，虚瘀为本；毒腐堆积加重气血障碍，为溃疡难愈之诱因<sup>[6]</sup>。疮疡膏由丁桂散化裁而来，针对糖尿病足阴证溃疡以“虚”以“瘀”的病理特点<sup>[7]</sup>，原方丁桂散具有温阳通络、散寒止痛之功，而疮疡膏在保留其温通之效的同时，根据糖尿病足阴证的病机特点，加入了乳香、没药、黄芪、皂角刺 4 味药物。其中，乳香、没药行气活血、散瘀止痛，黄芪益气托毒、助养生肌，皂角刺消肿排脓、通络破滞。全方在温阳通络的基础上，兼顾益气活血、化瘀排脓，更好地契合了糖尿病足阴证溃疡“虚瘀并见、寒湿凝滞”的病机特点。在前期临床研究上，已发现疮疡膏对于糖尿病足阴证溃疡有明显的治疗疗效<sup>[8]</sup>，在治疗过程中，疮疡膏能够有效促进溃疡创面的愈合，显著降低创面局部炎症反应水平。具体表现为，治疗后创面组织中的肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 含量明显下降，提示疮疡膏可能通过抑制局部过度炎症反应、调节创面微环境，从而促进溃疡的修复。这些研究数据进一步验证了疮疡膏在改善糖尿病足阴证溃疡局部“虚瘀”状态、减轻炎症损伤方面的疗效，为其临床应用提供了初步的科学依据。本研究采用网络药理学方法，系统探究疮疡膏的药物组成、活性成分及其与糖尿病足溃疡相关靶点之间的相互作用，旨在揭示该方治疗糖尿病足溃疡的药理机制，从而为临床应用提供科学依据。

## 1 资料及方法

### 1.1 筛选疮疡膏中药物活性成分及靶点

本研究采用中药系统药理学数据库与分析平台 (traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP) 与生物信息学分析传统中药分子机制的工具 (a bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine, BATMAN-TCM) 双数据库联合筛选策略，获取疮疡膏中 7 味中药的活性成分。TCMSP 筛选条件设定为口服生物利用度 (oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$  且类药性 (drug-likeness, DL)  $\geq 0.18$ <sup>[9]</sup>；对于在该标准下无匹配成分的药材 (如肉桂)，则通过 BATMAN-TCM 进行补充筛选 (评分  $\geq 20$ ,  $P < 0.05$ )<sup>[10]</sup>。筛选所得活性成分的结构式经由 PubChem 获取，并利用 Swiss Target Prediction 数据库进行靶点预测；其中，无化学物质登录号 (chemical abstracts service registry number, CAS) 成分的相关预测基因，进一步通过 UniProt 数据库完成标准化注释。

## 1.2 检索疾病相关靶点

使用 GeneCards、治疗靶点数据库（therapeutic target database, TTD）及在线《人类孟德尔遗传》（online mendelian inheritance in man, OMIM）数据库<sup>[1]</sup>，以“diabetes foot ulcer”为关键词检索糖尿病足溃疡相关靶点，经 Uniprot 数据库对所得靶点进行标准化处理后，利用微生信平台对药物作用靶点与疾病靶点进行匹配分析，通过韦恩图展示其交集，该交集靶点即为疮疡膏治疗糖尿病足溃疡的可能作用靶点。

## 1.3 构建蛋白质相互作用网络

将筛选所得的交集靶点导入 String 数据库，构建蛋白质相互作用网络（Protein-Protein Interaction Networks, PPI），选择置信度阈值>0.90，物种限定为“Homo sapiens”。再导入 Cytoscape 3.10.3 软件，以 Degree 值大于平均值 2 倍为阈值，筛选关键靶点并进行可视化。

## 1.4 富集分析

借助数据库可视化和集成发现工具（database for annotation, visualization, and integrated discovery, DAVID）对核心靶点进行基因本体（gene ontology, GO）和京都基因与基因组百科全书（kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG）富集分析，物种限定为“Homo sapiens”，利用微生信云平台对富集结果进行可视化。

## 1.5 分子对接

从 PubChem 数据库获取核心成分结构数据文件，利用蛋白质结构数据库（protein data bank, PDB）获取靶点蛋白结构。使用 PyMOL 软件优化蛋白 AutoDock Tools-1.5.6 软件加氢加电荷并转为 pdbqt 格式。通过 PyRx 软件进行分子对接并计算结合自由能，最后用 PyMOL-2.1.0 软件可视化对接结果。

# 2 结果

## 2.1 药物有效活性成分及靶点的收集

根据筛选条件检索相应数据库，得到疮疡膏中药物活性成分共 98 个，其中

丁香 6 个，肉桂 19 个，山柰 2 个，黄芪 20 个，乳香 8 个，没药 45 个，皂角刺 11 个，删去未检测到靶点的成分，汇总去重后得到 88 个有效成分及 886 个潜在靶点。疮疡膏药物共同活性成分见表 1。根据 Degree 值筛选得到前 5 位活性成分分别为苯乙烯、牵牛花色素、柚皮素、华良姜素、葡萄甙素；其度值依次为 97、65、64、64、62。

表 1 疮疡膏中药物共同活性成分基本信息

MOLID	活性成分	OB (%)	DL	药物来源
MOL000422	山柰酚	41.88	0.24	丁香、黄芪、山柰、皂角刺
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28	丁香、没药、黄芪、皂角刺
MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76	丁香、没药、皂角刺
MOL000358	$\beta$ -谷甾醇	36.91	0.75	丁香、没药、皂角刺

## 2.2 疾病靶点的筛选

通过整合 GeneCards、TTD 及 OMIM 数据库，获得 DFU 相关靶点分别有 4482 个、20 个和 95 个。经去重后获得 4541 个 DFU 相关靶点。进一步通过微生物平台将疮疡膏作用靶点与 DFU 靶点进行映射，得到 466 个共同靶点，即疮疡膏治疗糖尿病足溃疡的潜在作用靶点。相关靶点交集情况已以韦恩图形式呈现，见图 2 (a)。

## 2.3 PPI 网络及核心靶点

将交集靶点提交至 String 平台构建 PPI 网络，将所得结果保存为 tsv 格式导入 Cytoscape3.10.3 软件，得到 466 个节点和 10337 条边，见图 1。绘制“药物-活性成分-靶点”网络图，见图 2。基于 CytoHubba 插件的**最大团中心性 (maximum clique centrality, MCC)** 算法，筛选出疮疡膏治疗糖尿病足溃疡的 10 个核心靶点基因。这些核心靶点构建的 PPI 网络包含 10 个节点和 45 条边，节点颜色越深表明相互作用越强，见图 2 (b)。

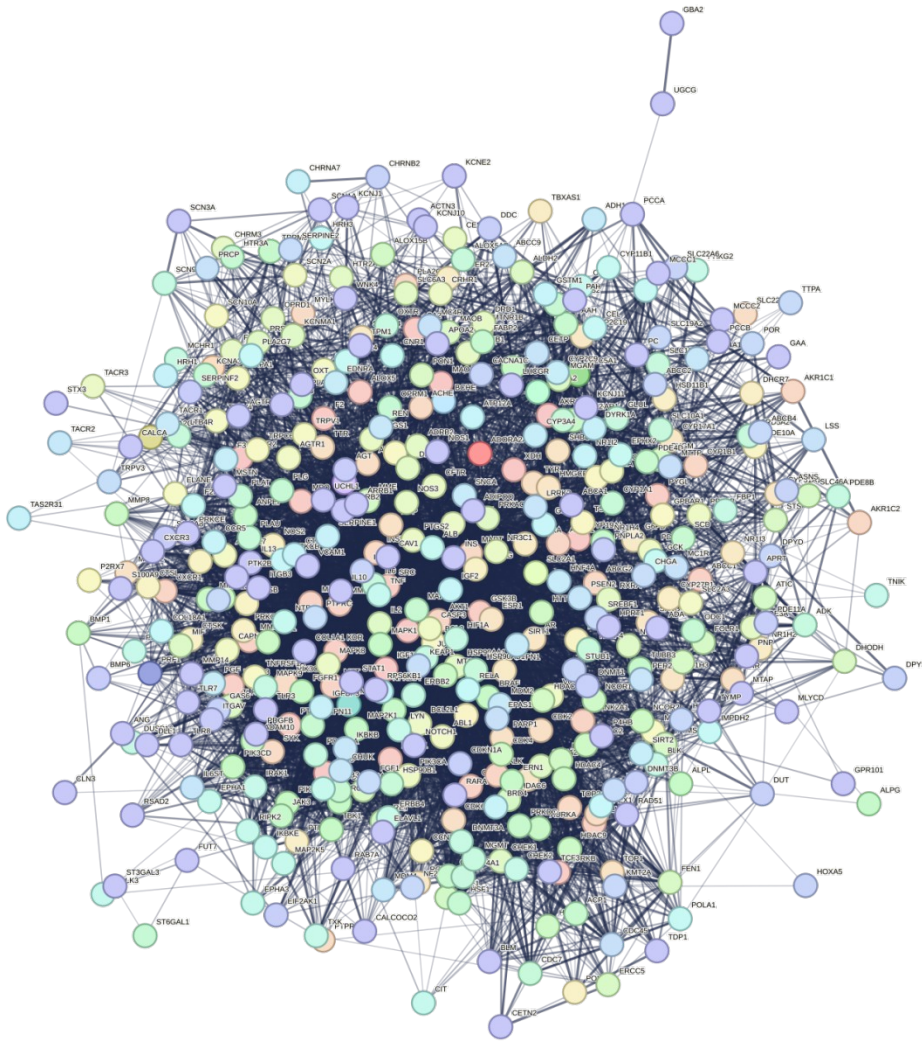


图 1 疮疡膏治疗糖尿病足溃疡初步 PPI 图

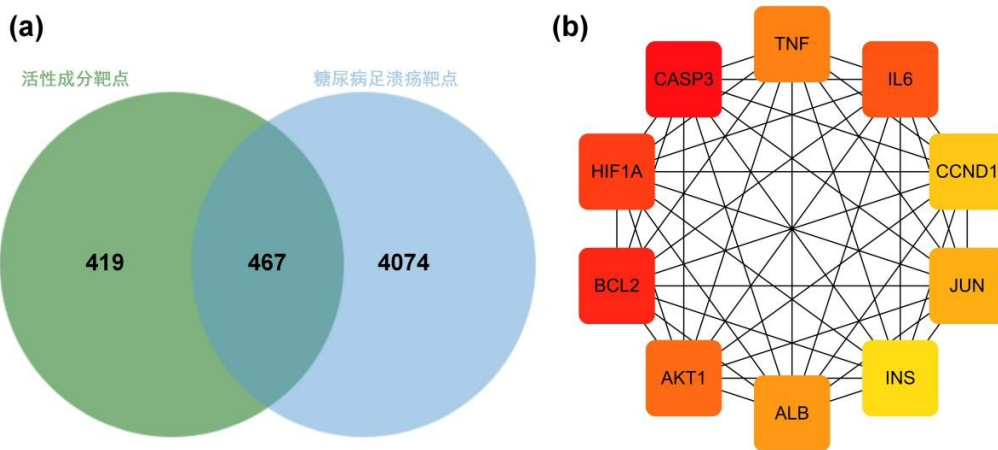


图 2 疮疡膏中药靶点与 DFU 靶点韦恩图（左）及核心靶点（右）

10.12201/bmr.202605.00063V1



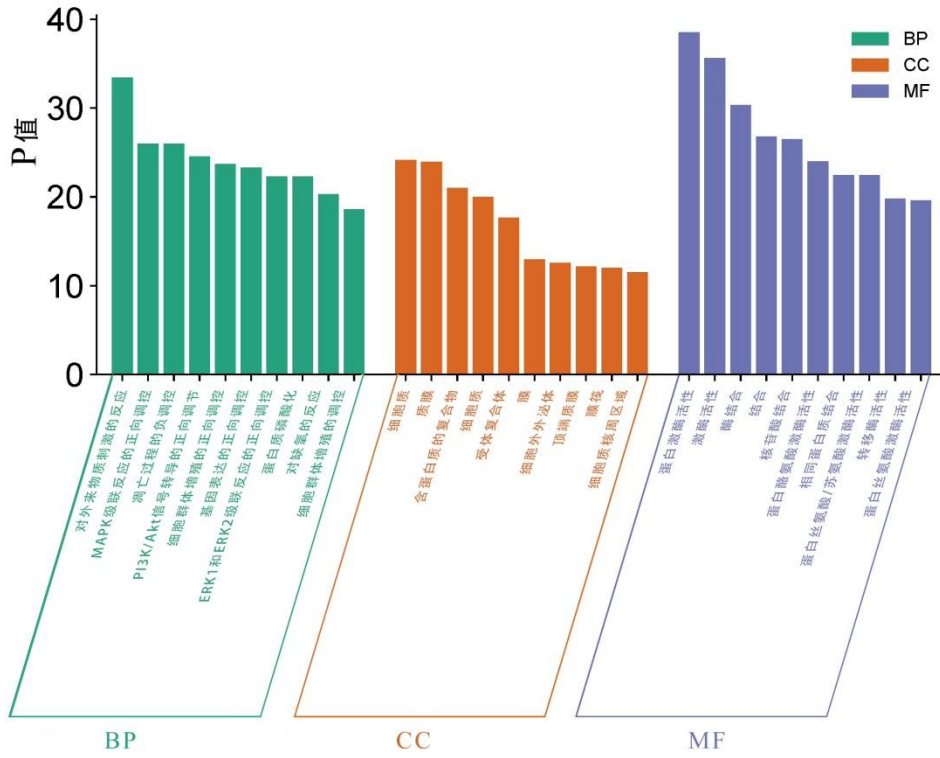


图4 GO功能富集分析条形图

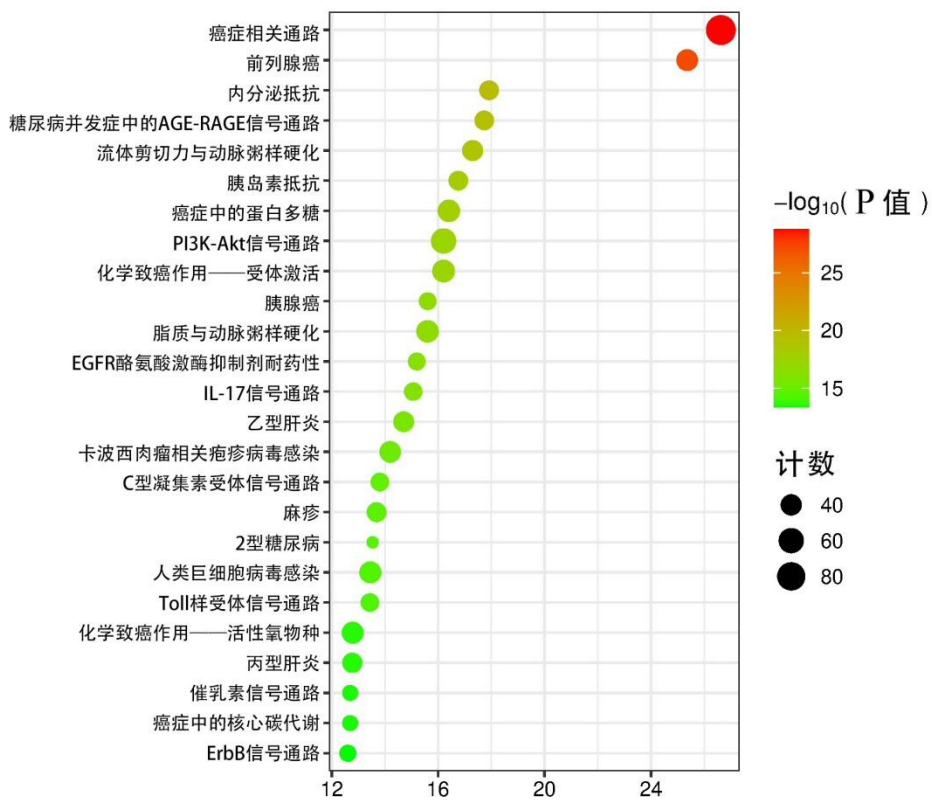


图5 KEGG通路富集分析气泡图

## 2.5 核心靶点及核心活性成分分子对接验证

根据 Degree 值筛选出的疮疡膏前 5 位活性成分与其核心靶点前 5 位进行分子对接，结果如表 2 所示。所有活性成分与对应靶点的最低结合能均小于 0，表明二者可自发结合。其中大部分活性成分与靶点之间的结合能均低于 -5.0 kJ/mol，进一步证实了配体与靶点之间具有良好的结合效果。选取结合能最低的前 6 组结果进行可视化分析，结果如图 5 所示。其中，牵牛花色素与 BCL2 的结合能最低，提示其可能是疮疡膏治疗 DFU 最有效的活性成分。

表 2 疮疡膏中核心化合物分子对接结果

化合物/靶点	kJ·mol <sup>-1</sup>				
	CASP3	BCL2	HIF1A	IL6	AKT1
苯乙烯	-4.8	-5.2	-4.0	-4.5	-4.4
牵牛花色素	-6.6	-7.1	-6.4	-6.8	-6.0
柚皮素	-7.0	-6.7	-6.4	-6.8	-6.3
华良姜素	-6.6	-6.7	-5.8	-6.3	-6.0
葡萄甙素	-6.8	-6.9	-6.5	-6.5	-6.4

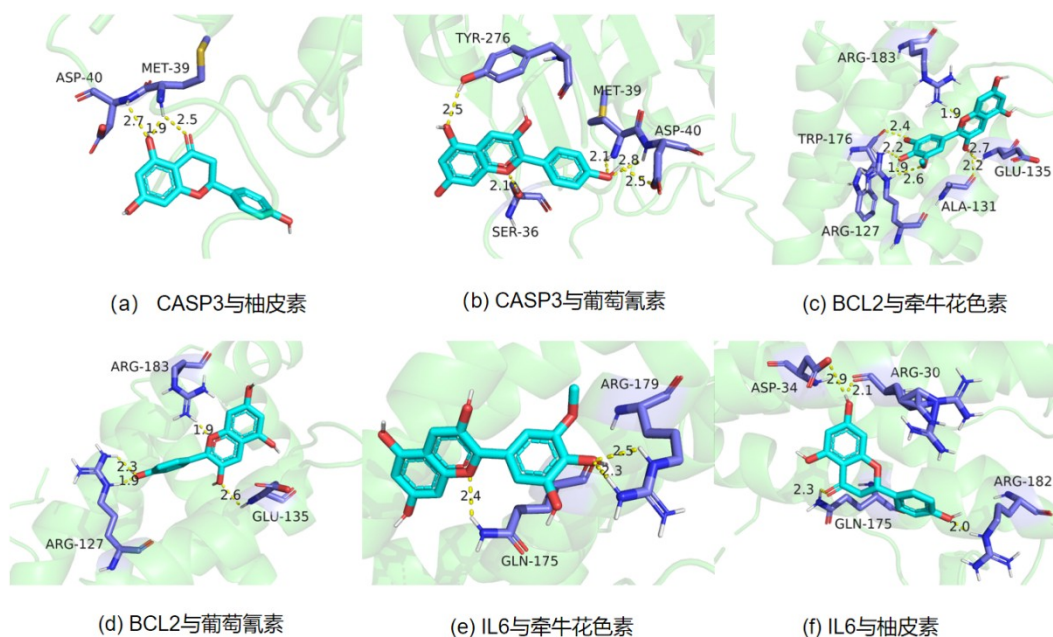


图 5 部分分子对接模型图

## 3 讨论

本研究基于网络药理学方法，发现疮疡膏治疗 DFU 的活性成分共有 88 个，涉及靶点蛋白 886 个；其主要活性成分包括苯乙烯、牵牛花色素、柚皮素、华良姜素、葡萄甙素等。由此表明疮疡膏可通过多成分、多靶点的协同作用发挥治疗功效。糖尿病足创面难以进入增殖期，主要因高糖环境下免疫细胞持续浸

润、内皮细胞与成纤维细胞功能受损，导致炎症期迁延不愈<sup>[12]</sup>。同时慢性炎症与长期高糖环境共同加剧氧化应激，进一步延缓伤口愈合，并引起皮肤细胞功能障碍与损伤<sup>[13]</sup>。牵牛花色素、葡萄氰素均属于花青素，凭借其卓越的抗氧化特性，展现出多方面的生理调节功能，包括抗肿瘤<sup>[14]</sup>、延缓衰老<sup>[15]</sup>、抑制细菌生长<sup>[16]</sup>、调控糖脂代谢以及维护肠道菌群平衡等<sup>[17]</sup>。而华良姜素和柚皮素均属于黄酮类化合物，具有抗炎<sup>[18]</sup>、抗氧化<sup>[19]</sup>、降血脂<sup>[20]</sup>以及抗肿瘤<sup>[21][22]</sup>等药理活性。上述结果表明，疮疡膏可能经由其活性成分，通过抗炎、减轻氧化应激及调控糖脂代谢等多重途径，发挥促进 DFU 愈合的作用。

PPI 网络分析结果表明，疮疡膏治疗 DFU 可能与 CASP3、BCL2、HIF1A、IL6、AKT1、TNF、ALB、JUN、CCND1、INS 等核心蛋白靶点密切相关。这些靶点广泛参与炎症反应、细胞凋亡、氧化应激、糖代谢调控及组织修复等生物学过程，提示疮疡膏可能通过多靶点、多通路的协同机制发挥治疗作用。其中，AKT1 和 IL6 是关键炎症调控因子。研究表明，AKT1 与 IL6 可能通过 IL-6/STAT3 和 PI3K/Akt 信号通路，参与炎症相关的生物化学过程，从而发挥抗炎作用<sup>[23]</sup>。PI3K/Akt 信号通路不仅调控细胞存活与增殖，还可影响炎症因子的表达与免疫细胞的活化，是连接炎症与组织修复的重要枢纽。而 ALB 是血浆中关键的运输蛋白，在小分子物质的转运、维持血液胶体渗透压方面起着决定性作用，同时也是机体内一种重要的内源性抗氧化剂<sup>[24]</sup>。TNF 的表达与 TNF- $\alpha$  有密切关系，广泛参与免疫、炎症、细胞凋亡、糖脂代谢及肿瘤发生等生物学过程<sup>[25][26][27]</sup>。INS 基因，也被称为胰岛素基因，是调节血糖的关键。DFU 患者常伴有血糖控制不佳及胰岛素抵抗，INS 相关通路的调控有助于改善局部代谢环境，为创面愈合提供有利条件。BCL2 是调控细胞凋亡的核心蛋白之一。它通过调节线粒体外膜的通透性，影响细胞色素 c 等凋亡因子的释放，从而精细调控细胞凋亡的发生。BCL2 的功能还受到凋亡刺激强度及其持续时间的调节，能够输出不同水平的凋亡信号，在维持创面细胞存活与清除衰老损伤细胞之间发挥平衡作用<sup>[28]</sup>。且 CASP3、JUN、CCND1、HIF1A 等基因均参与细胞凋亡、肿瘤发展等生理过程<sup>[29][30][31][32]</sup>。其中，CASP3 是凋亡执行阶段的关键蛋白酶；JUN 参与 AP-1 转录因子复合物，调控细胞增殖与分化；CCND1 调控细胞周期 G1/S 转换；HIF1A 则在低氧条件下介导血管生成相关基因的表达。值得关注的是，创面修复是一个高度协调的复杂过程，涉及角质形成细胞的增殖与迁移、成纤维细胞的收缩、血管新生以及细胞外基质的重塑。这些生物学过程与肿瘤发生发展所依赖的细胞机制高度相似。在肿瘤中，上述基因所调控的过度增殖、侵袭迁移、血管生成等病理过程，在创面修复中恰恰对应了角质形成细胞覆盖创面、成纤维细胞

介导组织收缩、以及新生血管形成等必需的生理过程。因此，通过类比推测，疮疡膏可能通过干预上述多个靶点，发挥抗炎、调控细胞凋亡、抗氧化应激等多重作用，从而协同促进 DFU 的愈合。

通过 GO 富集分析可知疮疡膏作用于糖尿病足溃疡的机制较为复杂，在生物过程、细胞成分和分子功能方面均对其产生了影响，具体可能更体现在影响其细胞增殖及凋亡、调节基因表达、蛋白磷酸化等方面，根据外来刺激作用于新生细胞。这些结果提示，疮疡膏对 DFU 的治疗作用并非单一通路或单一靶点所能解释，而是通过多层次的生物学调控网络协同实现。KEGG 富集分析进一步揭示了疮疡膏可能参与的信号通路。除癌症等疾病相关通路外，显著富集的通路主要包括糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、PI3K/AKT 信号通路以及胰岛素抵抗通路等。其中，AKT1、BCL2、IL6、CCND1 等蛋白均参与 AGE-RAGE 和 PI3K/AKT 等信号通路，这与 PPI 网络分析结果高度一致，从不同层面交叉验证了这些靶点与通路在疮疡膏治疗 DFU 中的重要性。其中 AGE-RAGE 信号通路的晚期糖基化终末产物（advanced glycation end products, AGEs）是体内高糖环境生成的有害代谢产物，同时晚期糖基化终产物受体（receptor for advanced glycation end products, RAGE）作为低亲和力模式识别受体的关键成员，在先天免疫与适应性免疫过程中扮演着重要角色。AGEs 的毒性可直接损伤肾脏细胞与组织，同时也能通过与 RAGE 结合形成 AGE-RAGE 信号通路，激活下游传导系统，共同介导氧化应激、炎症反应及足细胞凋亡等病理过程<sup>[33][34]</sup>。而疮疡膏可能通过抑制 AGEs 形成、抑制 RAGE 表达从而抑制 AGE-RAGE 通路的激活来改善 DFU。蛋白激酶 B（Protein Kinase B, PKB, 别名 AKT）在细胞存活和生长、调节糖脂代谢中发挥着重要作用，是磷脂酰肌醇-3 激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）下游信号通路的主要效应器之一；PI3K/AKT 信号通路在细胞功能调控中具有关键作用，主要参与调控细胞增殖、凋亡及周期进程<sup>[35]</sup>，同时也可以调节葡萄糖稳态、纠正脂质代谢异常、调控蛋白质合成等<sup>[36][37]</sup>。当 DFU 发生时，PI3K/AKT 通路的激活有助于促进角质形成细胞和成纤维细胞的增殖与迁移，加速血管新生，从而为创面修复提供有利条件<sup>[38]</sup>。推测疮疡膏可能通过上调 PI3K/AKT 信号通路的表达，增强细胞存活与修复能力，进而促进 DFU 的愈合。疮疡膏可能通过上调其表达从而促进 DFU 愈合。综上所述，上述研究表明，疮疡膏治疗糖尿病足溃疡具有多成分、多靶点、多通路的综合作用特点。GO 与 KEGG 富集分析从功能与通路层面系统揭示了其作用机制，AGE-RAGE 通路主要介导氧化应激与炎症调控，PI3K/AKT 通路则侧重于细胞存活与代谢调节，二者相互协同，共同构成了疮疡膏促进 DFU 愈合的分子网络基础。这些发现为阐释疮疡膏的药效机制提供了

科学依据，也为后续深入研究与临床应用提供了重要参考。

然而，网络药理学研究目前仍存在一定局限性。首先，相关数据库的筛选标准尚未完全统一，且数据更新周期较长，可能导致部分药物活性成分或潜在作用靶点的信息遗漏，从而在一定程度上影响预测结果的全面性与准确性。其次，该方法在分析中药复方时，通常将复方简化为单味药物的简单叠加，难以充分体现“君臣佐使”的配伍原则，也未能系统纳入剂量配比、提取工艺、药物浓度以及性味归经等因素对 DFU 创面修复过程的复杂影响。特别是疮疡膏中丁桂散与乳香、没药、黄芪、皂角刺之间的协同增效关系，以及“以活为补，补中有活”的整体辨治思路，尚难以通过网络药理学模型完全表征。因此，本研究所得的预测结果仍需通过后续动物实验、细胞实验或临床研究进一步验证，以更全面地阐明疮疡膏促进 DFU 愈合的药效机制。

## 参考文献

- [1]中国糖尿病防治指南（2024版）（节选一）[J].中国实用内科杂志,2025,45(10):864-874+892.
- [2]GENITSARIDI I, SALPEA P, SALIM A, et al. 11th edition of the IDF diabetes atlas: global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2026, 14(2): 149-156.
- [3]MCDERMOTT K, FANG M, BOULTON A J M, et al. Etiology, epidemiology, and disparities in the burden of diabetic foot ulcers[J]. Diabetes Care, 2023, 46(1): 209-221.
- [4]巩蜜蜜,朱培元.从虚实角度论治慢性难愈性创面[J].中医临床研究,2023,15(16):19-23.
- [5]程亚清,张东萍,牛少辉,等.中医化腐清创术在慢性难愈性创面治疗中的应用探究[J].北京中医药,2023,42(06):657-659.
- [6]俞菲菲,代金钟.从毒论治慢性难愈性创面[J].光明中医,2025,40(21):4852-4855.
- [7]王国蜜,丁晓锋,沈芳,等.阳和解凝膏治疗糖尿病足溃疡阴证的临床疗效及作用机制[J].上海医药,2026,47(01):30-34.
- [8]陈敏,向丽萍.温阳活血法治疗糖尿病足阴证溃疡探析[J].国医论坛,2025,40(01):19-21.
- [9]廖韵诺,赵凯丽,郭宏伟,等.中药网络药理学的应用与挑战[J].中草药, 2024, 55(12): 4204-4213.
- [10]蔡贝贝.基于数据挖掘和网络药理学探讨中医药治疗支气管哮喘的用药规律及潜在作用机制[D].广州:广州中医药大学,2025.
- [11]陈志琳,杜洪志,张艳,等.基于网络药理学和分子对接技术探讨丹参治疗痛经的机理研究[J].贵州医药,2026,50(05):753-760.
- [12]刘玮,张朝晖.高糖对糖尿病足溃疡免疫细胞及生长因子的影响[J].中国医药导刊,2025,27(05):470-475.
- [13]HUANG F, LU X, YANG Y, et al. Microenvironment-based diabetic foot ulcer nanomedicine[J]. Advanced Science (Weinheim), 2023, 10(2): e2203308.
- [14]罗涵.花青素通过调节代谢相关通路抑制肺癌的发生和发展[D].重庆:重庆医科大学,2024.

- [15]XU Q, FU Q, LI Z, et al. The flavonoid procyanidin C1 has senotherapeutic activity and increases lifespan in mice[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(12): 1706-1726.
- [16]梁丽珊.乌梅原花青素的提取工艺优化及其抗氧化、抑菌活性研究[D].长春:吉林大学,2024.
- [17]陈婉冰,顾玉梅,刘若男,等.花生红衣原花青素与肠道微生物的相互作用调节肥胖小鼠糖脂代谢[J].*食品科学*,2025,46(23):182-193.
- [18]冯逸佳,李庆芳,董壮壮,等.黄酮化合物对巨噬细胞中白细胞介素介导的TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号转导通路的调节作用[J].*医药导报*,2024,43(05):689-695.
- [19]罗依.黄酮类衍生物的制备与抗氧化、抗酪氨酸酶活性研究[D].恩施:湖北民族大学,2022.
- [20]姬梦婷,杨阳,李步高.柚皮素调控脂质代谢的信号通路及靶点[J].*山西农业科学*,2025,53(06):11-19.
- [21]高安然.NAA40 乙酰化 HSPH1 调控 BCAT1 介导肝癌进展及柚皮素抗肝癌的机制研究[D].广州:广州中医药大学,2025.
- [22]姚红,侯宇芯,任晋宏,等.基于 PI3K/Akt 信号通路探讨华良姜素抗肝癌细胞 HepG2 凋亡的作用机制[J].*中国实验方剂学杂志*,2022,28(09):80-87.
- [23]陈玉文,李诗琪,黄小鹏,等.基于 IL-6/STAT3、PI3K/Akt 通路探讨汉黄芩素对 LPS 诱导的 THP1 巨噬细胞炎症模型的影响[J].*中药材*,2022,45(07):1721-1725.
- [24]BELINSKAIA D A, VORONINA P A, SHMURAK V I, et al. Serum albumin in health and disease: esterase, antioxidant, transporting and signaling properties[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(19): 10318.
- [25]刘悦,曾珊,任洁.JAK 抑制剂与 TNF- $\alpha$  抑制剂治疗类风湿关节炎的疗效对比及免疫应答特征[J].*暨南大学学报(自然科学与医学版)*,2025,46(05):632-639.
- [26]李庆丽.维格列汀联合二甲双胍治疗老年 2 型糖尿病对糖脂代谢及血清 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 及 IL-8 的影响[J].*内蒙古医学杂志*,2022,54(11):1328-1330+1334.
- [27]徐历程,符湛培,吴冶琴,等.TNF- $\alpha$  和 TNFR 与多信号衔接蛋白协同调控在乳腺癌中发挥的多效性生物学作用[J].*感染、炎症、修复*,2025,26(02):127-133.
- [28]卢东方,穆彦敏,陈晓琳.血清焦亡调控因子 Caspase-3、Survivin、Bax、Bcl-2 表达参与宫颈癌浸润转移的研究[J].*医学研究与战创伤救治*,2025,38(10):1061-1066.
- [29]张博成,徐艳,龚韧,等.老年慢性心力衰竭患者血清 microRNA-208a、CASP3

- 与心室重构和预后的关系[J].中国现代医学杂志,2023,33(07):66-72.
- [30]范潇龙,侯秋霞,罗桃红,等.Jun 转录因子家族与肝细胞癌的研究进展[J].中国医药科学,2023,13(05):49-52.
- [31]常丽珍,赵芳芳,杨达.皮肤鳞状细胞癌和基底细胞癌中上皮性钙粘素、细胞周期蛋白 D1 表达及临床意义分析[J].川北医学院学报,2025,40(09):1134-1138.
- [32]NAM S, LEE Y. HIF1A protein expression is correlated with clinical features in gastric cancer: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Scientific Reports, 2024, 14(1): 13736.
- [33]蔡璐瑶,张露,付文金.AGEs 及其受体在糖尿病肾病中的研究进展[J].分子诊断与治疗杂志,2026,18(01):1-4.
- [34]姜婷,滕士超,安晓飞,等.中医药干预 AGEs-RAGE 信号通路改善糖尿病肾病的机制研究概述[J].环球中医药,2022,15(01):173-178.
- [35]王冉冉,朱怡霏,汤佳禾,等.基于 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路探讨参桂降糖方对 2 型糖尿病 db/db 小鼠糖脂代谢及其机制的影响[J].中国实验方剂学杂志,2026,32(09):42-51.
- [36]陈言,代婷,郭长胜,等.基于 PI3K/Akt 信号通路探讨中医药治疗肌肉减少症的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2026,32(06):316-326.
- [37]姜立娟,李玉国,崔巍,等.PI3K/Akt 信号通路参与中药防治 2 型糖尿病胰岛素抵抗的研究进展[J].中华中医药杂志,2021,36(09):5405-5408.
- [38]张伟,刘向哲,韩红艳,等.健脾补肾活血方含药血清调控 PI3K/Akt 信号通路影响大鼠内皮祖细胞功能的机制[J].世界科学技术-中医药现代化,2023,25(01):227-234.