

基于网络药理学探讨四妙勇安汤 治疗糖尿病足的作用机制*

程亚清¹, 牛少辉², 曹 乾², 常金霞², 方毅娜², 王 唱², 白怡敏², 曹建春^{2Δ}

1 清华大学玉泉医院, 北京 100040; 2 北京中医药大学东方医院, 北京 100078

[摘要] 目的: 基于网络药理学方法探讨四妙勇安汤治疗糖尿病足的作用机制。方法: 利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, TCSP)筛选金银花、玄参、当归、甘草的活性成分; 利用 PubChem、SwissTargetPrediction 数据库筛选药物活性成分的相关靶点; 通过人类基因数据库(the human gene database, GeneCards)和在线人类孟德尔遗传(online mendelian inheritance in man, OMIM)数据库获取疾病相关靶点, 将药物活性成分靶点与疾病靶点取交集后得到药物作用于疾病的潜在靶点, 导入 STRING 数据库构建蛋白-蛋白互作(protein-protein interactions, PPI)网络, 利用 R 4.1.0 软件提取网络核心基因, 并对潜在作用靶点进行基因本体(gene ontology, GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析; 利用 Cytoscape 3.7.2 软件构建 KEGG 关系网络图。结果: 筛选后共得到四妙勇安汤活性成分 126 个, 相关靶点 690 个, 药物作用于疾病的潜在靶点 175 个, 核心靶点有 ALB、Akt1、MAPK3、VEGFA、EGFR、TNF、CASP3 等; 核心靶点涉及负离子转运正调控、肽基丝氨酸修饰、肽基丝氨酸磷酸化等生物学过程, 作用的位点主要有膜筏、膜微域、囊泡、分泌颗粒、顶端细胞等; 分子功能有蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性等; 涉及的通路包括 MAPK、PI3K/Akt、AGE-RAGE、Ras、HIF-1 等信号通路。结论: 四妙勇安汤通过多成分、多靶点、多途径治疗糖尿病足, 为四妙勇安汤的研究提供了理论依据。

[关键词] 糖尿病足; 四妙勇安汤; 网络药理学; 作用机制; 信号通路

[中图分类号] R255.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)01-0073-07

Mechanism of Simiaoyong'an Decoction in the Treatment of Diabetic Foot Based on Network Pharmacology

CHENG Yaqing¹, NIU Shaohui², CAO Qian², CHANG Jinxia², FANG Yina², WANG Chang², BAI Yimin², CAO Jianchun^{2Δ}

1 Tsinghua University Yuquan Hospital, Beijing 100040, China;

2 Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Abstract Objective: To explore the mechanism of Simiaoyong'an decoction in the treatment of diabetic foot based on network pharmacology. Methods: TCSP was utilized to screen the active ingredients of Jinyinhua (*Lonicerae japonicae flos*), Xuanshen (*Scrophulariae radix*), Danggui (*Angelicae sinensis radix*) and Ganciao (*Glycyrrhizae radix et rhizoma*); PubChem and SwissTargetPrediction database were applied in the screen of active ingredients of the drugs; disease-related targets were obtained from GeneCards and OMIM, and by intersecting the drug targets with the disease targets, the potential targets for drugs action on the disease were identified, introduced into STRING database to construct protein-protein interactions (PPI) network, R4.1.0 software was used to extract the network core genes, and perform GO and KEGG pathway enrichment analysis of the potential targets; KEGG network diagram was built using Cytoscape 3.7.2 software. Results: The study has yielded 126 active ingredients from the decoction, 690 related targets and 175 potential targets for the drug acting on the disease, the core targets contain ALB, Akt1, MAPK3, VEGFA, EGFR, TNF and CASP3; the core targets are involved in positive regulation of negative ion transport, peptidylserine modification, peptidylserine phosphorylation and other biological processes, and the sites of action mainly cover membrane rafts, membrane microdomains, vesicles, secretory granules and apical cells, the molecular functions include protein serine/threonine kinase activity, protein tyrosine kinase activity, and the main pathways contain MAPK, PI3K/Akt, AGE-RAGE, Ras and HIF-1. Conclusion: The medicine could treat diabetic foot via multi-component, multi-target and multi-pathway, which could provide theoretical references for the study on the decoction.

Keywords diabetic foot; Simiaoyong'an decoction; network pharmacology; mechanism; signaling pathway

糖尿病足是糖尿病严重的慢性并发症之一,主要表现为足深部组织的病变,与神经病变和周围血管病变密切相关^[1]。糖尿病足溃疡每年影响全球约1860万人^[2],若不及时治疗,足部溃疡可进展为感染、坏疽,5年内病死率高达30%,而足截肢患者的病死率超过70%,是迄今亟待解决的重大公共卫生问题之一^[3]。除了足部溃疡治疗所需的直接成本外,患者劳动力丧失,个人和家庭生活成本的升高,生活质量下降等相关间接成本,使得糖尿病足的治疗花费巨大^[4]。虽然血管重建术、减压治疗、清创等方法的应用对于治疗糖尿病足有一定疗效,但仍有部分患者对治疗无反应,最终导致截肢。

中医药具有简、便、廉、效的特点,在糖尿病足的治疗上有很大优势。四妙勇安汤为治疗脱疽的经典方剂,由金银花、玄参、当归、甘草组成,具有清热解毒、活血止痛的功效,适用于热毒炽盛所致的糖尿病足。研究发现,四妙勇安汤对于改善糖尿病足患者的临床症状,增加踝肱指数、足背血流量及运动和感觉神经的传导速度具有重要作用^[5],但其具体作用的分子机制,目前尚未明确。网络药理学通过对“疾病-基因-靶点-药物”的网络分析,揭示了多分子药物协同作用于疾病的机制,与中医整体观念及中药多成分、多靶点、多途径协同作用的特点有异曲同工之处^[6],为中药复方作用机制的研究提供了分子层面的技术支持,有利于阐述中药复方的科学内涵。因此,本研究拟通过网络药理学方法,发掘四妙勇安汤的物质基础,探讨其治疗糖尿病足的分子机制,为今后的研究提供一定理论依据。

1 研究方法

1.1 药物活性成分及相关靶点筛选 通过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)分别获取金银花、玄参、当归、甘草的活性成分。检索条件设置为口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%,类药性(drug-likeness, DL)≥0.18。利用PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)下载中药活性成分的2D结构,并通过SwissTargetPrediction数据库(<http://swisstargetprediction.ch/>)筛选P值≥0.1的活性成分的相关靶点。

1.2 疾病相关靶点筛选 以“diabetic foot”为检索词,通过人类基因数据库(the human gene database, GeneCards)(<https://www.genecards.org/>)和在线人类孟德尔遗传(online mendelian

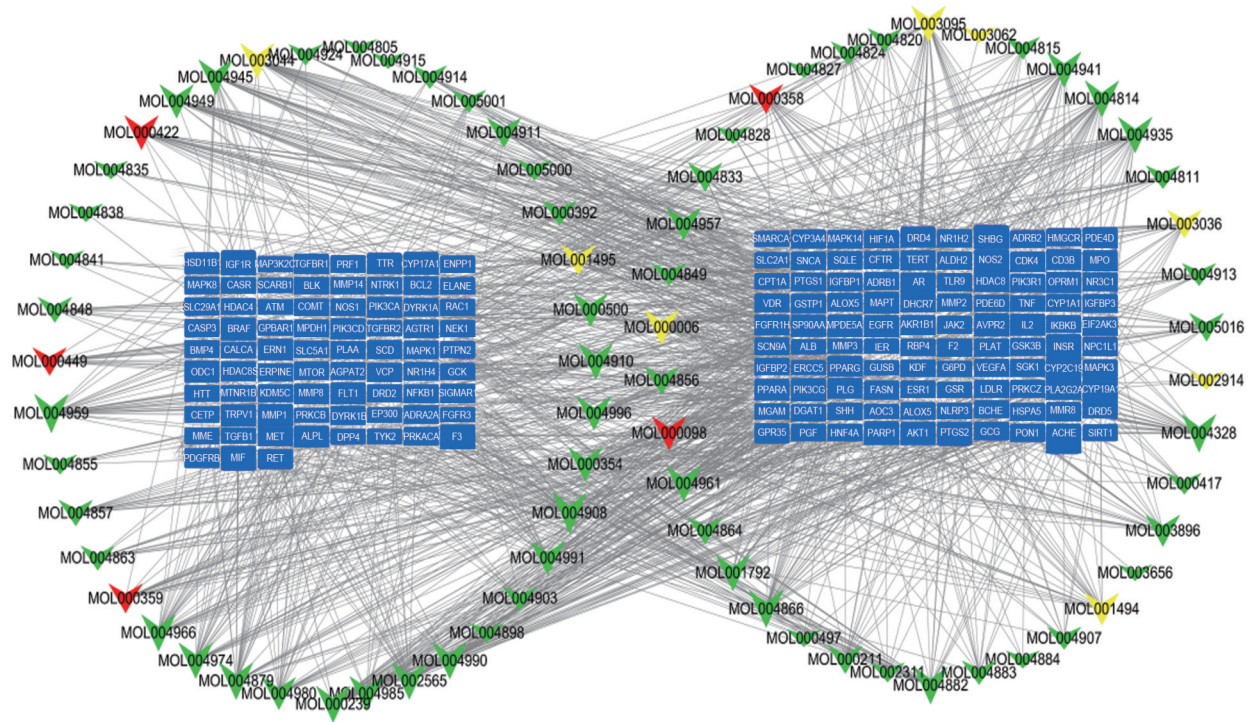
inheritance in man, OMIM)数据库(<https://www.omim.org/>)检索糖尿病足的靶点,合并去重后得到糖尿病足对应的靶点。

1.3 药物与疾病共同靶点筛选及蛋白-蛋白互作网络(protein-protein interactions, PPI)构建 通过R 4.1.0软件将药物与疾病靶点取交集并绘制韦恩图,得到药物与疾病的共同靶点,这些共同靶点即药物作用于疾病的潜在靶点。将潜在靶点导入STRING数据库(<https://string-db.org/>),构建PPI网络。然后通过网络拓扑分析提取核心基因,以连接度(Degree)二倍中位数、节点介度(Betweenness)及节点紧密度(Closeness)中位数为筛选依据,以上过程由R 4.1.0软件实现,获取前30个PPI网络的核心基因,并绘制柱状图。

1.4 基因本体(gene ontology, GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析 利用R 4.1.0软件的BiocManager安装包将潜在靶点的基因symbol转换成基因ID。然后在R软件中分别安装Colorspace、stringi、ggplot2、BiocManager、DOSE、clusterProfiler、enrichplot安装包进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析,绘制柱状图与气泡图。以上Colorspace、stringi、ggplot2安装包可直接在R软件中下载,其余安装包均在Bioconductor网站下载(<https://www.bioconductor.org/>)。最后通过Cytoscape 3.7.2软件构建KEGG通路富集分析关系网络图。

2 结果

2.1 药物活性成分及靶点 通过TCMSP数据库共获取四妙勇安汤的126种活性成分。其中金银花23种,包括槲皮素、豆甾醇葡萄糖甙、植物甾醇、金圣草(黄)素等;玄参9种,包括芍药苷、柳杉酚、 β -谷甾醇、玄参苷D等;当归2种,包括 β -谷甾醇、植物甾醇;甘草92种,包括光甘草定、白桦脂酸、黄羽扇豆魏特酮、毛蕊异黄酮、芦丁等。通过PubChem、SwissTargetPrediction数据库筛选P值≥0.1的活性成分的相关靶点,获得金银花成分作用靶点825个,玄参成分作用靶点88个,当归成分作用靶点85个,甘草成分作用靶点3932个,删除重复靶点后最终获得690个作用靶点。利用Cytoscape 3.7.2软件构建活性成分-靶点网络,共获得252个节点(175个靶点和77个活性成分)与1386条关系,结果见图1。通过Network Analysis工具分析网络拓扑学特征,计算Degree值等指标,用于研究药物活性成分与疾病靶点之间的作用关系。



注:蓝色长方形代表靶点,倒三角形代表活性成分,图形面积大小为 Degree 值大小,绿色代表甘草活性成分、黄色代表金银花活性成分、红色代表四种中药共有的活性成分

图1 活性成分-作用靶点网络图

2.2 疾病靶点 通过人类基因数据库(the human gene database, GeneCards)共获取糖尿病足靶点1235个,通过 OMIM 数据库共获取糖尿病足靶点261个,经合并去重后共获得1448个与糖尿病足相关性较高的靶点。

2.3 药物与疾病共同靶点及 PPI 网络 通过 R 4.1.0 软件的 VennDiagram 安装包将药物与疾病靶点取交集,得到药物与疾病的共同靶点,获取药物治疗糖尿病足的潜在作用靶点,并绘制韦恩图,见图2。

利用 R 4.1.0 软件获取前30个 PPI 网络的核心基因,并绘制柱状图,见图3。

通过 PPI 网络获得蛋白相互作用频次较高的有白蛋白(albumin, ALB)、蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3)、血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、胱天蛋白酶 3(caspase-3, CASP3)等。药物与疾病交集靶点共175个,将175个潜在作用靶点导入 STRING 数据库,构建 PPI 网络。见图4。

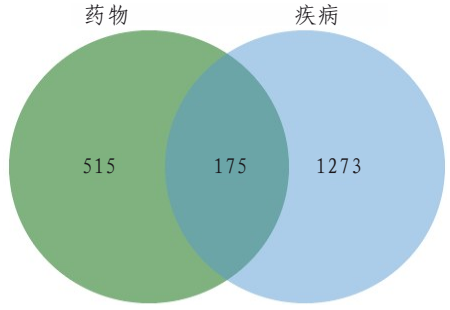


图2 药物靶点与疾病靶点韦恩图

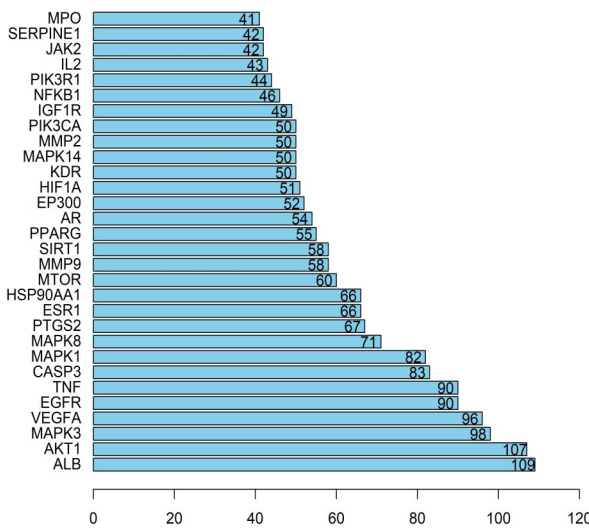


图3 PPI 网络核心基因柱状图(前30)

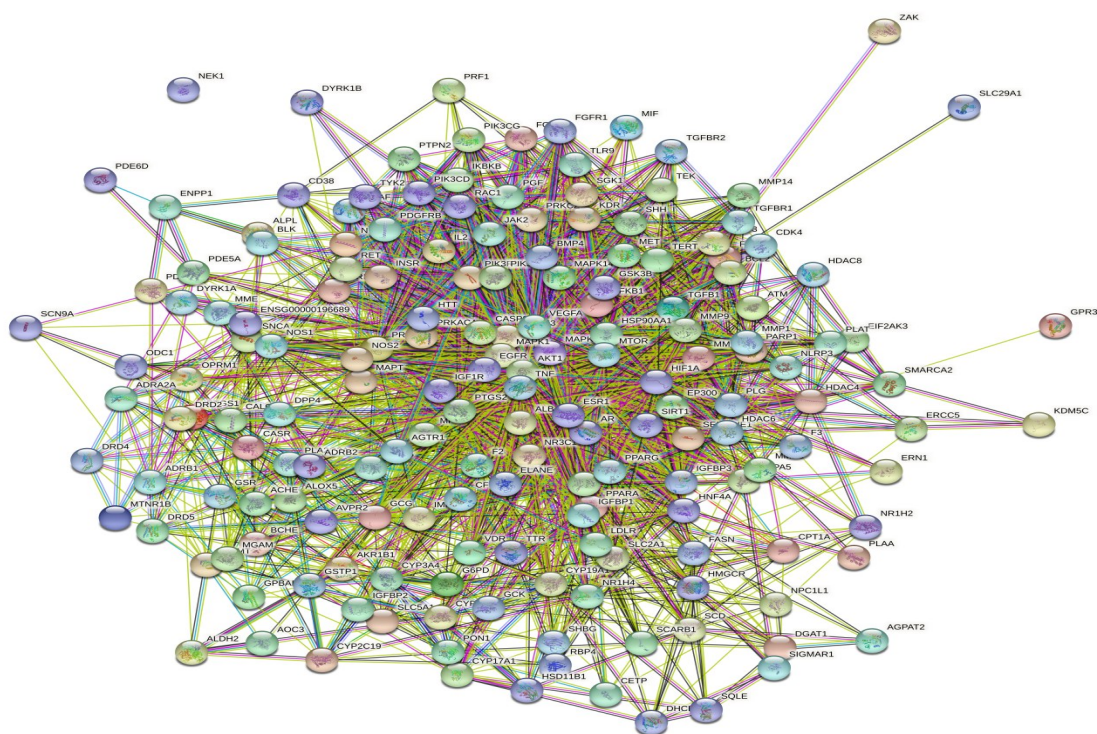


图4 潜在靶点PPI网络图

2.4 GO功能富集分析和KEGG通路富集分析 利用 R 4.1.0 软件分别从生物过程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)、分子功能(molecular function, MF)3个层面进行GO功能富集分析。涉及的BP主要有负离子转运正调控、肽基丝氨酸修饰、肽基丝氨酸磷酸化、细胞外刺激的反应、响应营养物质水平、活性氧代谢过程、细胞对化学应激的反应、调节小分子代谢、调节脂质代谢等,见图5。涉及的CC主要有膜筏、膜微域、囊泡、分泌颗粒、细胞质囊泡、顶端细胞、顶端质膜等,见图6。涉及的MF主要有蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性、结合

生长因子、DNA结合转录因子等,见图7。根据KEGG结果可知,涉及的信号通路有MAPK信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)、高级糖基化终末产物-受体(Advanced glycation end products-receptor, AGE-RAGE)、Ras、低氧诱导因子1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)、Relaxin、叉头转录因子0(forkhead box protein 0, Fox0)及Rap1信号通路,其中MAPK、AGE-RAGE信号通路为核心信号通路,见图8。KEGG关系网络图见图9。

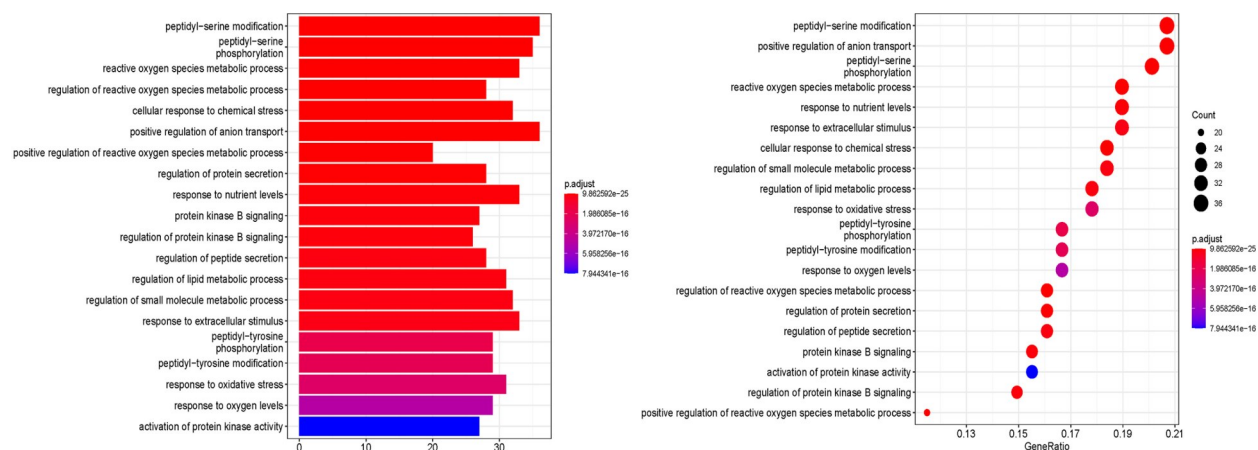


图5 GO功能富集分析的BP图

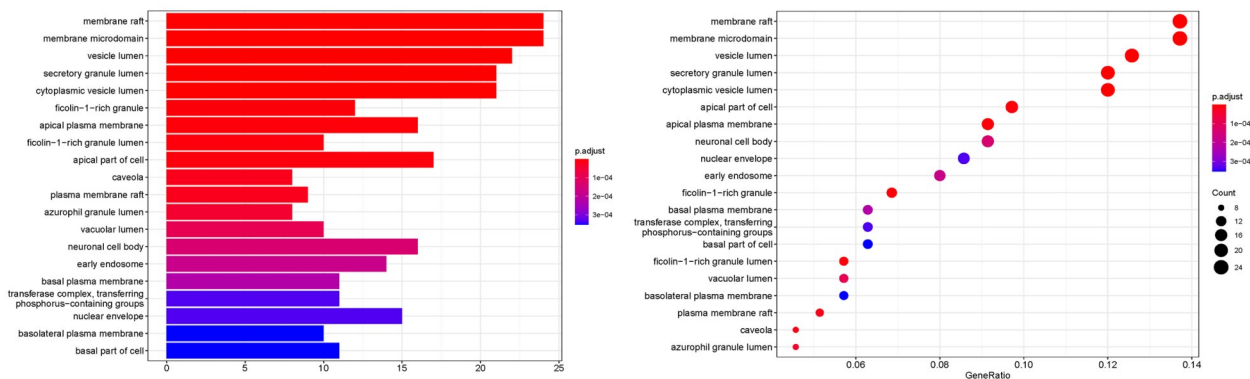


图6 GO功能富集分析的CC图

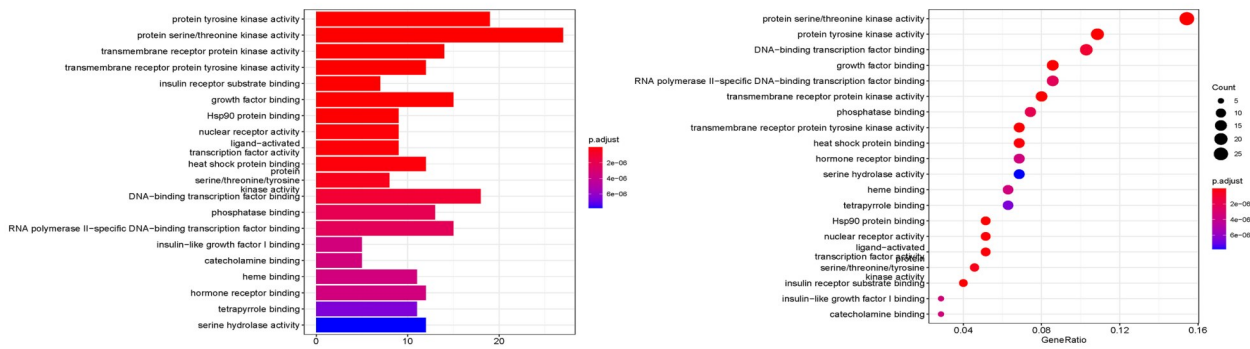


图7 GO功能富集分析的MF图

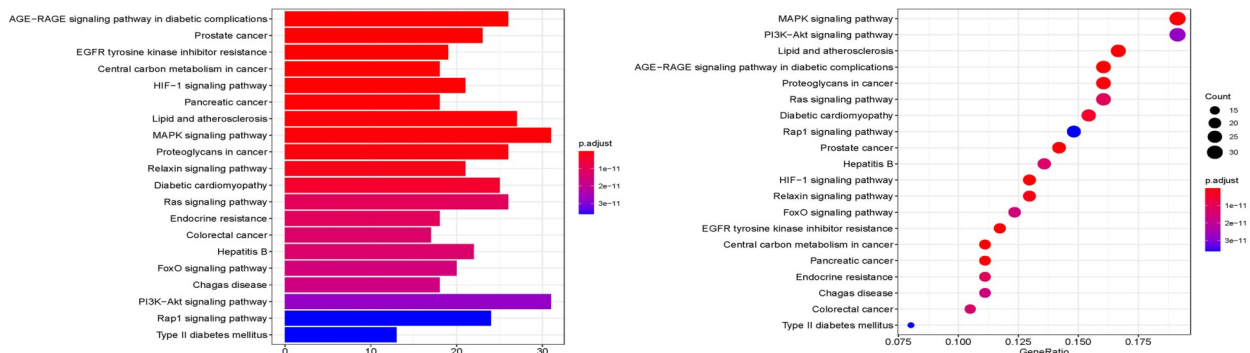
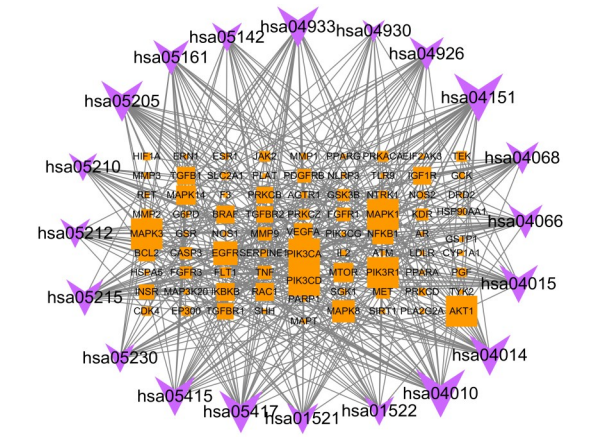


图8 KEGG通路富集分析



注：紫色代表基因编号，黄色代表基因，图形越大表示富集的靶点数目越多

图9 KEGG关系网络图

3 讨论

四妙勇安汤最早见于《华佗神医秘传》，清代医家鲍相璈将其收录于《验方新编》，是治疗脱疽的代表方剂，用于糖尿病足、血栓闭塞性脉管炎等周围血管疾病的治疗，主要表现为肢体局部红肿热痛、溃破腐臭流脓、疼痛难忍等热毒炽盛证的状况。清热类药物在疮疡类疾病的治疗中为主导药物，这与其热毒炽盛的病机相一致。尤其在疾病的早期，清热解毒药物的应用可以迅速截断病变进展的势头，为后续治疗争取更多时间。方中重用金银花为君，以清热解毒；玄参滋阴清热为臣，以纠热毒伤阴之弊；佐以当归活血化瘀合营；甘草调和诸药以为使。四药同用，共奏清热解毒、活血

止痛之效。四药协同作用于糖尿病足,而非既往药理研究的单药、单靶点的思维模式。人与社会、人与环境等是一个动态平衡的生物网络,网络平衡被打破从而导致疾病的发生,药物作用于疾病的本质也是调节网络的平衡,而网络药理学正是基于生物网络的平衡提出研究药物与疾病关系的新思路与方法^[7],这与中医整体观念理论不谋而合。

本研究共筛选出药物活性成分 126 种,其中金银花主要成分槲皮素,是一种天然黄酮类化合物,现代药理研究表明其具有很好的抗炎、抗菌、抗氧化等作用^[8]。糖尿病患者创面愈合中存在巨噬细胞吞噬能力下降及 M1 型向 M2 型极化受损^[9]。付桂等^[10]将槲皮素用于糖尿病难愈性创面,发现其可以促进巨噬细胞的表型由 M1 向 M2 极化。金银花、玄参、当归中均含有 β -谷甾醇,具有抗炎、抗氧化、抗菌、调节免疫力、抗动脉粥样硬化等作用^[11]。LIU 等^[12]研究表明, β -谷甾醇可以调节巨噬细胞功能,具有抑制 M1 极化,促进 M2 极化的作用。人脐静脉内皮细胞(Human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)属于干细胞的一种,其功能受损及炎症因子的刺激是糖尿病血管并发症的始动因素^[13]。而 β -谷甾醇可以保护 HUVEC 免受高糖刺激导致的血管损伤,有望成为糖尿病血管并发症的治疗药物^[14]。Degree 值最高的活性成分光甘草定是一种异黄酮,具有抗炎、抗氧化、抗菌、保护神经、调节代谢等作用^[15]。许谔等^[16]研究表明,光甘草定可以使 HUVEC 中细胞间黏附因子-1 表达水平下降,发挥抗炎的作用。

本研究结果显示,药物与疾病共同靶点 175 个,说明四妙勇安汤通过调控多靶点发挥治疗糖尿病足的作用。PPI 网络得到核心靶点包括 ALB、Akt1、MAPK3 等。ALB 水平是影响糖尿病足患者截肢的主要危险因素之一,ALB 降低会导致创面愈合延迟^[17];Akt 是血管生成的调节因子,有助于血管内皮细胞的生长^[18],在急性皮肤损伤修复时以创缘角质形成细胞 Akt1 磷酸化增加为特点,而 GOREN 等^[19]研究发现,在糖尿病 ob/ob 小鼠的慢性创面中,存在 Akt1 磷酸化缺失。研究表明,基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)的表达增加与糖尿病足溃疡创面愈合延迟相关,而高糖会激活 ERK1/2(也称 MAPK3/MAPK1),增加 MMP9 的表达,导致创面愈合困难^[20]。另外,炎症因子 TNF 及凋亡因子 CASP3 的增加以及生长因子 VEGFA、EGFR 的表达降低是糖尿病足创面难愈的重要因素^[21]。

GO 功能富集分析结果显示,四妙勇安汤涉及多个 BP、CC、MF。膜筏是细胞膜上特定的微区域,参与生物合成、胞吞作用、信号转导等多种生命活动^[22]。在新生血管形成过程中,顶端细胞定向迁移到无血管区,对于最终形成的血管形态起决定性作用^[23]。蛋白激酶主要包括丝氨酸/苏氨酸激酶及酪氨酸激酶两类,参与多种信号转导,可以调节离子通道、基因表达等多种生物学功能,而蛋白激酶磷酸化对于调控蛋白激酶的活性和功能方面具有重要作用^[24]。研究表明,丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 11 编码的 LKB1 蛋白通过激活 AMPK 等抑制炎症因子的表达,从而延缓和阻止糖尿病及糖尿病并发症的发生发展^[25]。

KEGG 通路富集分析结果显示,四妙勇安汤涉及多条通路,其核心通路为 MAPK、AGE-RAGE 信号通路。MAPK 在调控细胞对环境的反应、基因表达、细胞生长和凋亡方面有很大作用,并且和许多疾病相关^[26]。MAPK 家族是调控各种细胞内信号通路的重要组成部分,其中 JNK 是 MAPK 通路下的一个分支路线,JNK 信号通路在促进巨噬细胞极化方面起着关键作用^[27]。在糖尿病足的溃疡组织中,存在下调的 lncRNA-ENST00000411554 与上调的 MAPK1 之间的靶调关联,lncRNA-ENST00000411554/MAPK1 轴介导的 MAPK 信号通路的激活可能导致糖尿病足免疫调节失衡^[28]。研究表明,AGE 与 RAGE 结合导致活性氧的产生,进而激活血管壁细胞氧化还原酶的转录因子 NF- κ B,参与糖尿病血管并发症的发生发展,抑制 AGE 的形成,阻断 AGE-RAGE 的相互作用,抑制 RAGE 的表达或其下游通路可以作为干预糖尿病血管并发症的靶点^[29]。AGEs-RAGE 轴参与了糖尿病大血管病变的发生发展,AGEs 可以减少纤维细胞增殖和降低纤维细胞生长因子活性,另外还可以诱导自噬刺激巨噬细胞 M1 极化,导致糖尿病足患者创面愈合延迟^[30]。

综上所述,本研究通过网络药理学的方法筛选出四妙勇安汤药物的活性成分及作用靶点,预测其作用于糖尿病足的关键靶点及靶点的作用位点、生物学过程及分子功能等,并进一步挖掘出其作用的信号通路。结果表明四妙勇安汤是通过多成分、多靶点、多通路发挥协同治疗糖尿病足的作用,为今后四妙勇安汤的实验及临床研究提供一定理论依据。

参考文献

- [1] BROCCO E, NINKOVIC S, MARIN M, et al. Diabetic foot management: multidisciplinary approach for advanced lesion rescue [J]. J Cardiovasc Surg, 2018, 59 (5): 670-684.

- [2] ZHANG Y Q, LAZZARINI P A, MCPHAIL S M, et al. Global disability burdens of diabetes-related Lower-extremity complications in 1990 and 2016[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(5):964-974.
- [3] ARMSTRONG D G, SWERDLOW M A, ARMSTRONG A A, et al. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer[J]. *J Foot Ankle Res*, 2020, 13(1):16.
- [4] RAMIREZ-ACUÑA J M, CARDENAS-CADENA S A, MARQUEZ-SALAS P A, et al. Diabetic foot ulcers: current advances in antimicrobial therapies and emerging treatments[J]. *Antibiotics*, 2019, 8(4):193.
- [5] 杜玉青, 李友山, 陈润铭, 等. 四妙勇安汤治疗热毒炽盛证糖尿病足的系统评价和meta分析[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(2):118-123.
- [6] 陈海彬, 周红光, 李文婷, 等. 网络药理学: 中药复方作用机制研究新视角[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(7):2873-2876.
- [7] 周文霞, 程肖蕊, 张永祥. 网络药理学: 认识药物及发现药物的新理念[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2012, 26(1):4-9.
- [8] 杨颖, 王芸芸, 蒋琦辰. 槲皮素药理作用的研究进展[J]. *特种经济动植物*, 2020, 23(5):24-28.
- [9] BARMAN P K, KOH T J. Macrophage dysregulation and impaired skin wound healing in diabetes[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:528.
- [10] 付佳, 黄潇红, 黄静娟, 等. 槲皮素对糖尿病伤口的促愈合作用及相关机制研究[J]. *广东药科大学学报*, 2019, 35(3):395-401.
- [11] 陈元堃, 曾奥, 罗振辉, 等. β -谷甾醇药理作用研究进展[J]. *广东药科大学学报*, 2021, 37(1):148-153.
- [12] LIU R, HAO D, XU W, et al. β -Sitosterol modulates macrophage polarization and attenuates rheumatoid inflammation in mice[J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1):161-168.
- [13] 乐岭, 董靖, 向光大, 等. 利拉鲁肽对高糖作用下人脐静脉内皮细胞eNOS及IRS-1表达的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(4):327-329.
- [14] 柳月霞, 魏菊红, 刘小丽. β -谷甾醇对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞损伤的抑制作用[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2020, 29(6):509-513.
- [15] 赵焱, 张利鹏. 光甘草定生物学活性研究进展[J]. *国际中医中药杂志*, 2015, 37(9):860-864.
- [16] 许谔, 章荣华, 徐彩菊. 光甘草定对HUVEC细胞粘附分子ICAM-1表达影响及作用机理研究[J]. *现代实用医学*, 2008, 20(9):672-675.
- [17] MOON K C, KIM K B, HAN S K, et al. Risk factors for major amputation on diabetic foot ulcers in hospitalized diabetic patients[J]. *Adv Wound Care(New Rochelle)*, 2019, 8(5):177-185.
- [18] YUAN X, HAN L, FU P, et al. Cinnamaldehyde accelerates wound healing by promoting angiogenesis via up-regulation of PI3K and MAPK signaling pathways[J]. *Lab Invest*, 2018, 98(6):783-798.
- [19] GOREN I, MÜLLER E, SCHIEFELBEIN D, et al. Akt1 controls insulin-driven VEGF biosynthesis from keratinocytes: implications for normal and diabetes-impaired skin repair in mice[J]. *J Invest Dermatol*, 2009, 129(3):752-764.
- [20] LANG J, YANG C, LIU L, et al. High glucose activates ERK1/2 to stabilize AP1 and increase MMP9 expression in diabetic foot ulcers[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 403(1):112550.
- [21] QI M, ZHOU Q, ZENG W, et al. Growth factors in the pathogenesis of diabetic foot ulcers[J]. *Front Biosci*, 2018, 23(2):310-317.
- [22] 杨淑凤, 张卓然. 细胞膜筏的结构及其在病毒复制和信号转导路径中的作用[J]. *国外医学(微生物学分册)*, 2004, 27(5):5-7.
- [23] GUO Y R, MEI F, HUANG Y, et al. Matrix stiffness modulates tip cell formation through the p-PXN-Rac1-YAP signaling axis[J]. *Bioact Mater*, 2022, 7(1):364-376.
- [24] 臧梦维. 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶[J]. *基础医学与临床*, 1996, 16(2):6-15.
- [25] 陆迪菲, 白歌, 马晓伟, 等. 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶11研究进展与糖尿病的关系[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(1):80-83.
- [26] JOHNSON G L, LAPADAT R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases[J]. *Science*, 2002, 298(5600):1911-1912.
- [27] HAN M S, JUNG D Y, MOREL C, et al. JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation[J]. *Science*, 2013, 339(6116):218-222.
- [28] XU S, WENG X, WANG Y, et al. Screening and preliminary validation of T lymphocyte immunoregulation-associated long non-coding RNAs in diabetic foot ulcers[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(3):2368-2376.
- [29] YAMAGISHI S, NAKAMURA K, MATSUI T, et al. Agents that block advanced glycation end product(AGE)-RAGE (receptor for AGEs)-oxidative stress system: a novel therapeutic strategy for diabetic vascular complications[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008, 17(7):983-996.
- [30] LONG M, ROJO DE LA VEGA M, WEN Q, et al. An essential role of NRF2 in diabetic wound healing[J]. *Diabetes*, 2016, 65(3):780-793.

收稿日期:2024-03-19

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81874473)。

作者简介:程亚清(1993—),女,博士学位,医师。研究方向:周围血管病变的中西医结合防治。

△通讯作者:曹建春(1972—),男,博士学位,主任医师。研究方向:周围血管病变的中西医结合防治。Email:caojianchun01@163.com。