

· 论 著 ·

本文亮点:

- (1) 证实黄芪皂苷 I 对糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面具有促愈合作用。
- (2) 整合网络药理学分析、分子对接模拟与分子动力学模拟,揭示黄芪皂苷 I 可能通过调控叉头框蛋白 O 信号通路及表皮生长因子受体、细胞周期蛋白依赖性激酶 2、磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基 α 蛋白等关键节点,发挥对大鼠创面的多靶点修复效应。

Highlights:

- (1) It was confirmed that astragaloside I could promote the healing of full-thickness skin wounds in diabetic rats.
- (2) Integrated network pharmacology analysis, molecular docking simulation, and molecular dynamics simulation revealed that astragaloside I exerted multi-target reparative effects on wounds in rats by modulating the forkhead box O signaling pathway and key targets, including epidermal growth factor receptor, cyclin-dependent kinase 2, and phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit alpha.



黄芪皂苷 I 对糖尿病大鼠全层皮肤缺损的影响及其机制

李怡 郑瑶懿 王亚红 张紫洋 刘金鹏 骆中华

沈阳医学院树人国际学院(创新创业学院), 沈阳 110034

通信作者: 骆中华, Email: zhonghua_2398@163.com

【摘要】 目的 探讨黄芪皂苷 I (AS-I) 对糖尿病大鼠全层皮肤缺损的影响及其机制。 **方法** 该研究为成组设计、重复测量设计的实验研究。将 24 只 6~8 周龄雄性 SD 大鼠按照随机数字表法(分组方法下同)分为对照组(6 只)和造模组(18 只),后者在构建糖尿病大鼠模型成功后进一步分为模型组、低剂量 AS-I 组和高剂量 AS-I 组,每组 6 只。在所有大鼠背部均制备 1 个直径 10 mm 的全层皮肤缺损创面,对照组和模型组大鼠创面给予生理盐水处理,低剂量 AS-I 组和高剂量 AS-I 组大鼠创面分别给予 1.15 mmol/L 的 AS-I 及 11.50 mmol/L 的 AS-I 处理,连续给药 3 d。计算大鼠伤后 3、5、7、9、13、15 d 的创面愈合率。伤后 15 d,采用 Masson 染色检测创面组织中的胶原沉积情况,采用免疫组织化学染色检测创面组织中 Ki-67 的阳性表达情况并计算其表达量。采用网络药理学分析筛选 AS-I 干预糖尿病创面的潜在关键靶点,利用分子对接模拟验证 AS-I 与靶蛋白的结合能力,运用分子动力学模拟验证 AS-I 与叉头框蛋白 O1(FOXO1)蛋白相互作用的稳定性。采用蛋白质印迹法检测 4 组大鼠伤后 15 d 创面组织中表皮生长因子受体(EGFR)、细胞周期蛋白依赖性激酶 2(CDK2)、生长因子受体结合蛋白 2(GRB2)、磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基 α (PIK3CA)、信号转导和转录激活因子 3(STAT3)、FOXO1 蛋白的表达情况。 **结果** 与对照组相比,模型组大鼠伤后 3、15 d 的创面愈合率均显著降低($P<0.05$),低剂量 AS-I 组大鼠伤后 7、13 d 与高剂量 AS-I 组大鼠伤后 5、7、9、13、15 d 的创面愈合率均显著升高($P<0.05$);与模型组相比,低剂量 AS-I 组、高剂量 AS-I 组大鼠伤后 3、9、13、

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20260116-00026

收稿日期 2026-01-16

引用本文: 李怡, 郑瑶懿, 王亚红, 等. 黄芪皂苷 I 对糖尿病大鼠全层皮肤缺损的影响及其机制[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2026, 42(8): 1-10. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20260116-00026.

Li Yi, Zheng Yaoyi, Wang Yahong, et al. Effects of astragaloside I on full-thickness skin defects in diabetic rats and its underlying mechanism[J]. Chin J Burns Wounds, 2026, 42(8): 1-10. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20260116-00026.



15 d 的创面愈合率均显著升高($P<0.05$)。伤后 15 d, 对照组大鼠创面中胶原纤维排列规整致密; 模型组大鼠创面中胶原纤维稀疏杂乱; 低剂量 AS- I 组大鼠创面中胶原沉积情况较模型组改善; 高剂量 AS- I 组大鼠创面中胶原纤维排列致密有序, 成熟度高。伤后 15 d, 模型组大鼠创面组织中 Ki-67 表达量显著低于对照组($P<0.05$); 低剂量 AS- I 组大鼠创面组织中 Ki-67 表达量显著高于模型组($P<0.05$); 高剂量 AS- I 组大鼠创面组织中 Ki-67 表达量显著高于对照组、模型组和低剂量 AS- I 组(P 值均 <0.05)。网络药理学分析结果显示 AS- I 与糖尿病创面交集靶点 63 个, 涉及 FOXO 信号通路及靶蛋白 EGFR、CDK2、GRB2、PIK3CA、STAT3 等核心靶点。分子对接模拟结果显示, AS- I 与前述靶蛋白及 FOXO1 蛋白可稳定结合。分子动力学模拟结果显示, AS- I 与 FOXO1 蛋白具有较强结合力。伤后 15 d, 与对照组比较, 模型组大鼠创面组织中 STAT3、GRB2、FOXO1 蛋白表达明显上调(P 值均 <0.05), 而 PIK3CA、EGFR、CDK2 蛋白表达明显下调(P 值均 <0.05); 与模型组比较, 低剂量 AS- I 组、高剂量 AS- I 组大鼠创面组织中 STAT3、GRB2、FOXO1 蛋白表达明显下调(P 值均 <0.05), 而 PIK3CA、EGFR、CDK2 蛋白表达明显上调(P 值均 <0.05); 与低剂量 AS- I 组比较, 高剂量 AS- I 组大鼠创面组织中 STAT3、GRB2、FOXO1 蛋白表达明显下调(P 值均 <0.05), 而 PIK3CA、EGFR、CDK2 蛋白表达明显上调(P 值均 <0.05)。 **结论** AS- I 可能通过调控 FOXO 信号通路, 下调 STAT3、GRB2、FOXO1 蛋白表达, 上调 PIK3CA、EGFR、CDK2 蛋白表达, 从而促进糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面愈合, 改善胶原纤维排列。

【关键词】 糖尿病; 黄芪皂苷; 分子对接模拟; 分子动力学模拟; 创面愈合; 叉头框蛋白 O1

基金项目: 辽宁省科技计划联合项目(2024011888-JH3/4700)

Effects of astragaloside I on full-thickness skin defects in diabetic rats and its underlying mechanism

Li Yi, Zheng Yaoyi, Wang Yahong, Zhang Ziyang, Liu Jinpeng, Luo Zhonghua

School of Shuren International (School of Innovation and Entrepreneurship), Shenyang Medical College, Shenyang 110034, China

Corresponding author: Luo Zhonghua, Email: zhonghua_2398@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of astragaloside I (AS- I) on full-thickness skin defects in diabetic rats and its underlying mechanism. **Methods** This study was an experimental study with grouped design and repeated measures design. Twenty-four male Sprague-Dawley rats aged 6–8 weeks were divided into control group ($n=6$) and modeling group ($n=18$) using a random number table method (the same grouping method was used throughout). After successful induction of diabetes mellitus, the modeling group was further divided into model group, low-dose AS- I group, and high-dose AS- I group, with 6 rats in each group. A full-thickness skin defect wound with a diameter of 10 mm was created on the back of each rat. Wounds in control group group and model group were treated with normal saline, while those in low-dose AS- I group and high-dose AS- I group were treated with 1.15 and 11.50 mmol/L AS-I, respectively, for 3 consecutive days. Wound healing rates of rats were calculated at post-injury days (PIDs) 3, 5, 7, 9, 13, and 15. At PIDs 15, Masson's trichrome staining was used to assess collagen deposition; immunohistochemical staining was performed to detect Ki-67 positive expression in wound tissues, and the expression level was quantified. Network pharmacology analysis was applied to screen for potential key targets of AS- I intervention in diabetic wound healing. Molecular docking simulation was utilized to validate the binding of AS- I to the target proteins, and molecular dynamics simulation was performed to verify the stability of the interaction between AS- I and forkhead box protein O1 (FOXO1). At PIDs 15, Western blotting was used to determine the protein expression levels of epidermal growth factor receptor (EGFR), cyclin-dependent kinase 2 (CDK2), growth factor receptor-bound protein 2 (GRB2), phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), and FOXO1 in wound tissues of rats among four groups. **Results** Compared with those in control group, the wound healing rates of rats in model group at PIDs 3 and 15 were significantly decreased ($P<0.05$); whereas the healing rates of rats in low-dose AS- I group at PIDs 7 and 13, and in high-dose AS- I group at PIDs 5, 7, 9, 13, and 15 were significantly increased ($P<0.05$). Compared with those in model group, wound healing rates of rats in both low-dose AS- I group and high-dose AS-I group at PIDs 3, 9, 13, and 15 were significantly increased ($P<0.05$). At PIDs 15, In control group, collagen fibers in the wounds of

rats were regularly and densely arranged; in model group, they were sparse and disorganized; improved collagen deposition in the wounds of rats was observed in low-dose AS- I group compared with the model group; collagen fibers in the wounds of rats in high-dose AS- I group exhibited densely and orderly arranged with higher maturity. At PID 15, Compared with that in control group, the Ki-67 expression level in wound tissues of rats in model group was significantly lower ($P<0.05$); compared with that in model group, the Ki-67 expression level in wound tissues of rats in low-dose AS- I group was significantly higher ($P<0.05$); compared with those in control group, model group, and low-dose AS- I group, the Ki-67 expression level in wound tissues of rats in high-dose AS- I group was significantly higher (with P values all <0.05). The results of network pharmacology analysis identified 63 overlapping targets between AS- I -associated targets and diabetic-wound-related targets, involving the FOXO signaling pathway and protein targets including EGFR, CDK2, GRB2, PIK3CA, and STAT3. The results of molecular docking simulation indicated stable binding of AS- I to these targets and to FOXO1 protein, while the results of molecular dynamics simulation demonstrated strong binding affinity between AS- I and FOXO1 protein. Compared with those in control group, the protein expression levels of STAT3, GRB2, and FOXO1 in wound tissue of rats in model group were significantly upregulated (with P values all <0.05), while the protein expression levels of PIK3CA, EGFR, and CDK2 were significantly downregulated (with P values all <0.05). Compared with those in model group, the protein expression levels of STAT3, GRB2, and FOXO1 in wound tissue of rats in low-dose group and high-dose AS- I group were significantly downregulated (with P values all <0.05), while the protein expression levels of PIK3CA, EGFR, and CDK2 were significantly upregulated (with P values all <0.05). Compared with those in low-dose AS- I group, the protein expression levels of STAT3, GRB2, and FOXO1 in wound tissue of rats in high-dose AS- I group were significantly downregulated (with P values all <0.05), while the protein expression levels of PIK3CA, EGFR, and CDK2 were significantly upregulated (with P values all <0.05). **Conclusions** AS- I may promote wound healing in full-thickness skin defects of diabetic rats and improve collagen fiber arrangement by regulating the FOXO signaling pathway, which downregulates STAT3, GRB2, and FOXO1 protein expression and upregulates PIK3CA, EGFR, and CDK2 protein expression.

【 Key words 】 Diabetes mellitus; Astragaloside; Molecular docking simulation; Molecular dynamics simulation; Wound healing; Forkhead box O1

Fund program: Joint Project of the Liaoning Provincial Science and Technology Program (2024011888-JH3/4700)

糖尿病是全球常见的慢性疾病之一,预计到2030年全球患病人数将增至6.43亿^[1-3]。糖尿病创面(diabetic wound, DW)作为糖尿病的主要并发症之一,以组织缺氧、胶原蛋白合成减少及炎症调控失衡为特征,导致创面愈合周期延长,严重降低患者生活质量^[4-5]。

DW愈合困难受多种因素影响,慢性高血糖可导致新生血管形成减少,进一步加剧愈合障碍^[6-7]。目前,临床对DW的治疗多集中于血糖控制、局部清创与抗感染等方面,但疗效不理想^[8-9]。在此背景下,中医治疗展现出整体调节、多靶点干预的独特潜力。研究表明,传统中药在促血管生成与组织修复方面具有显著优势^[10]。黄芪作为传统中药材,临床上广泛用于治疗糖尿病及其并发症^[11],经典古方《金匱要略》所载黄芪桂枝五物汤即为代表^[12]。现代药理学证实黄芪具有抗炎、降血糖及免疫调节作用^[13],皂苷类化合物为其主要活性成分之一^[14]。黄芪皂苷 I (Astragaloside I, AS- I)是从黄芪中提取

的皂苷类活性成分,被认为是其发挥药理作用的重要物质基础^[15]。已有研究表明AS- I在改善糖尿病并发症方面显示出潜力,并具有降血糖作用^[16]。然而,AS- I是否对DW具有治疗作用及其具体机制尚不清楚。

本研究旨在探讨AS- I对DW愈合的干预效应,并阐明其潜在分子机制,为将AS- I开发为DW治疗的新型候选药物提供实验依据与理论基础。

1 材料与方法

该研究为成组设计、重复测量设计的实验研究,动物实验符合国家和沈阳医学院实验动物中心(批号:SNLL25092501)关于动物使用的相关规定。

1.1 动物及主要试剂与仪器来源

24只健康无特殊病原体级、6~8周龄、体重180~250 g雄性SD大鼠购自北京华阜康生物科技股份有限公司,该公司生产许可证号:SCXK(京)2024-0003,沈阳医学院的实验动物使用许可证号:

SYXK(辽)2024-0008。大鼠饲养在 12 h 光照/12 h 黑暗、室温 20~26 °C、湿度 40%~70% 的环境下,并给予充足的饲料和干净的水源。

AS- I (纯度≥98%)、链脲佐菌素购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司。兔抗鼠 EGF 受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抗体、兔抗鼠细胞周期蛋白依赖性激酶 2(cyclin-dependent kinase 2, CDK2)抗体、兔抗鼠生长因子受体结合蛋白 2(growth factor receptor-bound protein 2, GRB2)抗体、兔抗鼠磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基 α (phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit α , PIK3CA)抗体、兔抗鼠叉头框蛋白 O1(forkhead box O1, FOXO1)抗体、兔抗鼠 Ki-67(增殖标志物)抗体、兔抗鼠 GAPDH 抗体购自美国 Abcam 公司,兔抗鼠信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)抗体、辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 多克隆抗体购自美国 Cell signaling 公司。HE 和 Masson 染色试剂购自上海科汇生物技术有限公司。HS50 型光学显微镜购自德国徕卡公司。

1.2 糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面模型的构建与分组

取 24 只 SD 大鼠,适应性饲养 1 周后,按随机数字表法(后续分组方法相同)分为对照组(6 只)和造模组(18 只)。对照组大鼠予以正常饮食,造模组大鼠予以高糖高脂饲喂 2 周后,按 30 mg/kg 剂量连续 3 d 腹腔注射链脲佐菌素。检测餐后随机血糖,以血糖水平>16.7 mmol/L 判定为糖尿病造模成功。使用异氟烷麻醉全部大鼠(后续麻醉方法相同),背部脱毛备皮,制备直径 10 mm 的全层皮肤缺损创面。将造模成功的 18 只大鼠分为模型组、低剂量 AS- I 组和高剂量 AS- I 组,每组 6 只。创面制作完成后即开始给药,低剂量 AS- I 组、高剂量 AS- I 组大鼠创面分别涂抹 50 μ L 终浓度为 1.15、11.50 mmol/L 的 AS- I 溶液,对照组、模型组大鼠创面均涂抹等体积生理盐水,连续给药 3 d。

1.3 创面愈合情况观察

伤后 0、3、5、7、9、11、13、15 d 对各组大鼠创面进行拍照并观察愈合情况。使用 ImageJ 软件(美国国立卫生研究院)测量创面面积,并计算伤后 3、5、7、9、11、13、15 d 的创面愈合率。本实验样本数为 6。

1.4 创面标本采集

伤后 15 d,于创面观察结束后,麻醉所有大鼠,取创面组织。将部分创面组织置于-80 °C 冰箱保存备用;部分创面组织置于 40 g/L 甲醛溶液中浸泡,然后行常规脱水、石蜡包埋处理,最后制作厚度为 3 μ m 的切片。

1.5 创面组织学变化及胶原沉积情况与增殖情况

取 1.4 中制备的石蜡切片,常规脱蜡、水化后行 HE 染色,封片后于光学显微镜 40 倍放大倍数下观察创面的炎症、血管生成及再上皮化情况。另取石蜡切片,经脱蜡、水化后行 Masson 染色,于光学显微镜 80 倍放大倍数下观察创面组织中的胶原沉积情况。另取石蜡切片,脱蜡复水后进行抗原修复,常规封闭非特异性结合位点后行免疫组织化学染色。一抗为兔抗鼠 Ki-67 抗体(稀释比为 1:200),二抗为辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 多克隆抗体(稀释比为 1:200),封片后于光学显微镜 400 倍放大倍数下观察 Ki-67 的阳性表达(棕色)情况并使用 ImageJ 软件计算其表达量,反映创面组织的增殖情况。本实验样本数为 6。

1.6 网络药理学分析

使用 SwissTargetPrediction 在线预测平台(瑞士生物信息学研究所)预测 AS- I 的潜在作用靶点。以“Diabetic wound”为关键词,通过 GeneCards 数据库进行靶点检索。利用 Venny 2.1.0 在线工具绘制维恩图,筛选 AS- I 与 DW 的交集靶点。将交集靶点导入 STRING 数据库,构建并分析 AS- I 与交集靶点的蛋白相互作用网络;随后使用 Cytoscape 3.9.1 软件构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络,并建立药物-靶点-通路图。利用 Metascape 平台对交集靶点进行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。选取前 20 个 KEGG 通路,根据 PPI 网络中节点度值排序并结合核心通路信息,筛选关键靶点,即靶蛋白进行后续验证。

1.7 分子对接模拟

从 TCSP 数据库获取 AS- I 的 MOL2 格式文件,从 PDB 数据库下载靶蛋白的三维结构。使用 AutoDockTools-1.5.6 软件对 AS- I 及靶蛋白进行预处理,包括去水、加氢等操作,然后进行分子对接并计算结合能。小分子化合物与蛋白结合能 $\leq$ -20.92 kJ/mol 时,认为配体与受体具有较好的结合能力。

1.8 分子动力学模拟

使用 GROMACS 软件对核心复合物(AS- I 与 FOXO1 蛋白的结合体)的复合体进行分子动力学模拟,以观察蛋白-配体复合物的动态行为。在鸿之微云平台上选择 GAFF2 力场,对配体进行加氢处理并生成其拓扑结构;选择 AMBER99SB-ILDN 力场和 TIP3P 水模型,对蛋白进行处理,生成 gro 及拓扑文件。随后合并配体与蛋白的 gro 与 top 文件,继续在 GROMACS 软件中进行体系构建与平衡模拟,包括调整盒子大小、填充水分子、添加离子、能量最小化、温度平衡、压力平衡及分子动力学模拟。模拟完成后,计算蛋白与配体之间的均方根偏差(root mean square deviation, RMSD)、均方根波动(root mean square fluctuation, RMSF)、回旋半径及氢键等参数,以评估蛋白-配体相互作用的稳定性。RMSD 是衡量蛋白质-配体复合物在模拟过程中结构变化的重要指标;RMSF 用于表征蛋白质各个氨基酸残基的运动幅度与柔性水平,反映不同位点残基构象波动强弱;回旋半径是衡量蛋白质结构紧密程度的指标,回旋半径逐渐减小并趋于稳定,表明该复合物结构保持稳定且紧密;氢键是配体-蛋白相互作用的关键作用力。

1.9 创面组织中相关蛋白的表达

取 1.4 中的冰冻组织,采用蛋白质印迹法检测创面组织中 EGFR、CDK2、GRB2、PIK3CA、STAT3、FOXO1 蛋白的表达情况。一抗为兔抗大鼠 EGFR、CDK2、GRB2、PIK3CA、STAT3、FOXO1 及 GAPDH 抗体(稀释比均为 1:1 000),二抗为辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 多克隆抗体(稀释比为 1:10 000)。采用化学发光成像系统获取图像,使用 ImageJ 软件分析条带灰度值。以 GAPDH 为内参照,计算各目的蛋白的相对表达量。本实验样本

数为 6。

1.10 统计学分析

采用 GraphPad Prism 8.0 统计软件进行数据分析。计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间总体比较采用重复测量方差分析,单因素组间总体比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 Tukey-HSD 检验。所有假设检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病大鼠创面愈合情况

伤后 3 d,模型组大鼠创面愈合率显著低于对照组($P=0.023$);低剂量 AS- I 组、高剂量 AS- I 组大鼠创面愈合率均显著高于模型组(P 值分别为 0.029、0.006)。伤后 5 d,仅高剂量 AS- I 组大鼠创面愈合率显著高于对照组($P=0.015$)。伤后 7 d,低剂量 AS- I 组、高剂量 AS- I 组大鼠创面愈合率均显著高于对照组(P 值分别为 0.030、0.012)。伤后 9 d,高剂量 AS- I 组大鼠创面愈合率显著高于对照组($P=0.003$);低剂量 AS- I 组、高剂量 AS- I 组大鼠创面愈合率均显著高于模型组(P 值分别为 0.005、 <0.001)。伤后 13 d,低剂量 AS- I 组大鼠创面愈合率均显著高于对照组及模型组(P 值分别为 0.003、 <0.001);高剂量 AS- I 组大鼠创面愈合率显著高于对照组及模型组(P 值均 <0.001)。伤后 15 d,模型组、高剂量 AS- I 组大鼠创面愈合率均显著低于对照组(P 值分别为 0.024、 <0.001);低剂量 AS- I 组、高剂量 AS- I 组大鼠创面愈合率显著高于模型组(P 值均 <0.001)。见图 1、表 1。

2.2 创面组织学变化及胶原沉积情况

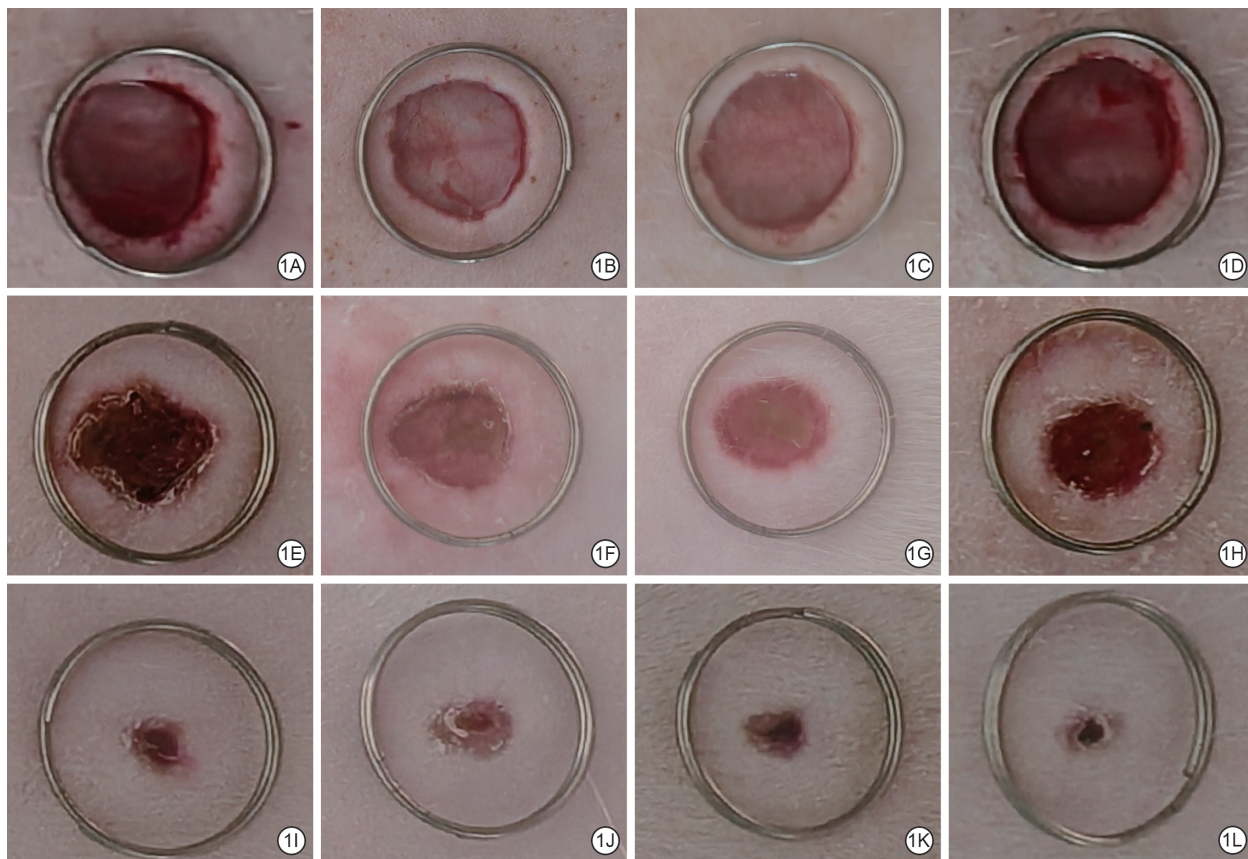
伤后 15 d,HE 染色显示,对照组大鼠创面炎症

表 1 4 组糖尿病大鼠伤后各时间点全层皮肤缺损创面愈合率比较($\%, \bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of wound healing rates among four groups of diabetic rats at various time points post-injury in full-thickness skin defects

组别	样本数	3 d	5 d	7 d	9 d	11 d	13 d	15 d
对照组	6	19.7±3.0	17.4±6.4	19.7±2.1	34.3±2.0	50.0±3.0	70.0±7.1	83.6±3.9
模型组	6	15.7±2.1 ^a	22.1±2.6	23.7±5.1	31.7±2.5	52.2±3.8	64.8±3.5	76.4±2.5 ^a
低剂量 AS- I 组	6	19.6±1.9 ^b	22.6±3.4	25.5±3.2 ^a	39.4±5.7 ^b	55.5±6.3	84.7±5.8 ^{ab}	88.1±6.1 ^b
高剂量 AS- I 组	6	20.6±2.6 ^b	25.3±2.6 ^a	26.3±1.9 ^a	42.4±1.9 ^{ab}	59.6±9.5	88.9±6.1 ^{ab}	94.2±1.9 ^{ab}
F 值		5.83	3.92	4.76	12.00	2.67	23.10	21.71
P 值		0.005	0.024	0.012	<0.001	0.074	<0.001	<0.001

注:对照组大鼠正常饮食,其创面给予生理盐水处理;模型组、低剂量黄芪皂苷 I (AS- I)组及高剂量 AS- I 组大鼠在糖尿病模型构建成功后,其创面分别给予生理盐水、1.15 mmol/L 的 AS- I 及 11.50 mmol/L 的 AS- I 处理;处理因素主效应, $F=215.60, P < 0.001$;时间因素主效应, $F=398.00, P < 0.001$;两者交互作用, $F=24.38, P < 0.001$;与对照组相比, ^a $P < 0.05$;与模型组相比, ^b $P < 0.05$



注:对照组大鼠正常饮食,其创面给予生理盐水处理;模型组、低剂量黄芪皂苷 I (AS- I) 组及高剂量 AS- I 组大鼠在糖尿病模型构建成功后,其创面分别给予生理盐水、1.15 mmol/L 的 AS- I 及 11.50 mmol/L 的 AS- I 处理;全层缺损创面直径为 10 mm

图 1 4 组大鼠伤后各时间点全层皮肤损伤创面愈合情况。1A、1B、1C、1D. 分别为对照组、模型组、低剂量 AS- I 组、高剂量 AS- I 组大鼠伤后即刻创面情况;1E、1F、1G、1H. 分别为对照组、模型组、低剂量 AS- I 组、高剂量 AS- I 组大鼠伤后 7 d 创面情况,图 1G、1H 创面面积均明显小于图 1E;1I、1J、1K、1L. 分别为对照组、模型组、低剂量 AS- I 组、高剂量 AS- I 组大鼠伤后 15 d 创面情况,图 1I、1K、1L 创面面积均明显小于图 1J;图 1L 创面面积明显小于图 1I

Figure 1 Healing of full-thickness skin defect wounds in four groups of rats at various time points post-injury

浸润轻微;模型组大鼠创面可见大量炎性细胞浸润,新生血管稀少;低剂量 AS- I 组大鼠创面炎症浸润较模型组减轻,可见少量新生血管;高剂量 AS- I 组创面炎症浸润较少,新生血管丰富,肉芽组织生长及再上皮化明显。Masson 染色显示,对照组大鼠创面中胶原纤维排列规整致密;模型组大鼠创面中胶原纤维稀疏杂乱;低剂量 AS- I 组大鼠创面中胶原沉积较模型组改善;高剂量 AS- I 组大鼠创面中胶原纤维排列致密有序,成熟度高。见图 2。

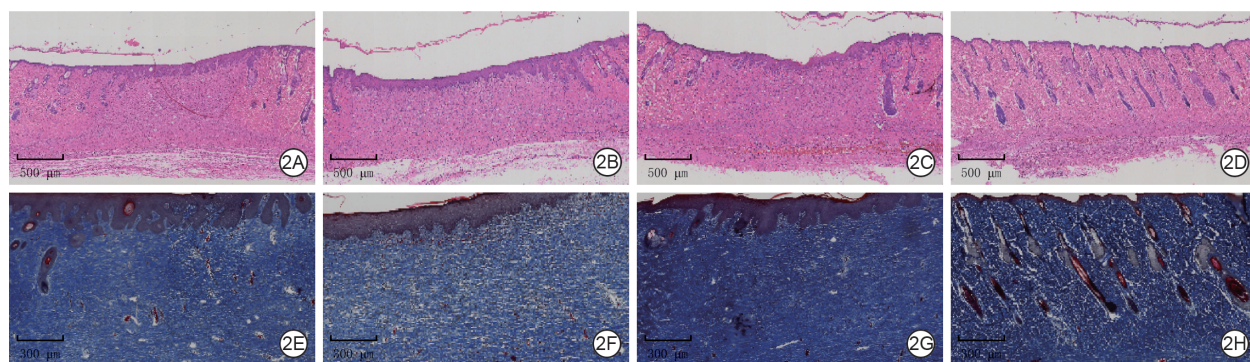
2.3 创面组织的增殖情况

伤后 15 d,对照组、模型组、低剂量 AS- I 组、高剂量 AS- I 组大鼠创面组织中 Ki-67 表达量分别为 14 ± 6 、 7 ± 4 、 20 ± 4 、 32 ± 7 ,组间总体比较,差异有统计学意义($F=64.72$, $P<0.001$)。模型组大鼠创面组织中 Ki-67 表达量显著低于对照组($P=0.005$);低剂量 AS- I 组大鼠创面组织中 Ki-67 表达量显著高于模

型组($P<0.001$);高剂量 AS- I 组大鼠创面组织中 Ki-67 表达量显著高于对照组、模型组和高剂量 AS- I 组(P 值分别为 0.003、 <0.001 、0.009)。见图 3。

2.4 网络药理学分析

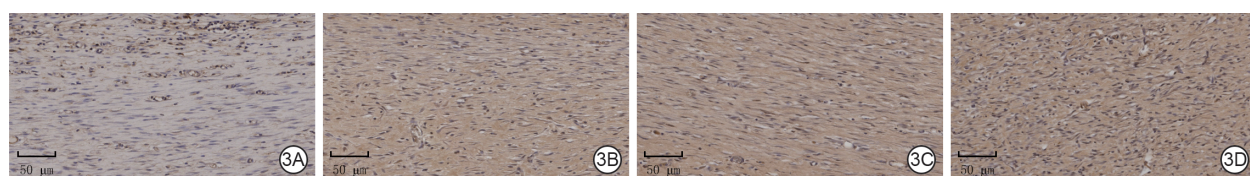
AS- I 的潜在作用靶点有 106 个,DW 相关靶点共 2 977 个,两者交集靶点 63 个。PPI 网络分析显示,AS- I 通过 EGFR、CDK2、GRB2、PIK3CA、STAT 蛋白靶点参与 DW 的调控,且这些蛋白靶点处于网络中心位置,节点度值高。药物-靶点-通路分析显示,AS- I 可作用于多个靶点并调控多条通路。KEGG 通路富集分析显示,显著富集通路包括癌症信号通路、钙信号通路、神经活性配体-受体相互作用通路及 FOXO 信号通路等。其中,FOXO 信号通路(hsa04068)为 DW 修复相关的关键富集通路,核心靶点 FOXO1 蛋白直接参与细胞增殖、氧化应激等



注:对照组大鼠正常饮食,创面给予生理盐水处理;模型组、低剂量黄芪皂苷 I (AS- I) 组及高剂量 AS- I 组大鼠在糖尿病模型构建成功后,其创面分别给予生理盐水、1.15 mmol/L 的 AS- I 及 11.50 mmol/L 的 AS- I 处理

图 2 4 组糖尿病大鼠伤后 15 d 全层皮肤缺损创面组织学变化和胶原沉积情况。2A、2B、2C、2D. 分别为对照组、模型组、低剂量 AS- I 组、高剂量 AS- I 组创面组织学变化,图 2D 中新生肉芽组织与上皮化程度明显优于图 2B 苏木精-伊红 $\times 40$; 2E、2F、2G、2H. 分别为对照组、模型组、低剂量 AS- I 组、高剂量 AS- I 组大鼠创面中胶原沉积情况,图 2H 较图 2F、2G 中胶原纤维排列更加有序致密 Masson $\times 80$

Figure 2 Histopathological changes and collagen deposition in full-thickness skin defects among four groups of diabetic rats



注:对照组大鼠正常饮食,其创面给予生理盐水处理;模型组、低剂量黄芪皂苷 I (AS- I) 组及高剂量 AS- I 组大鼠在糖尿病模型构建成功后,其创面分别给予生理盐水、1.15 mmol/L 的 AS- I 及 11.50 mmol/L 的 AS- I 处理

图 3 4 组糖尿病大鼠伤后 15 d 全层皮肤缺损创面组织的增殖情况 辣根过氧化物酶 $\times 400$ 。3A、3B、3C、3D. 分别为对照组、模型组、AS- I 低剂量、高剂量 AS- I 组的大鼠创面组织中 Ki-67 阳性表达(反映增殖)情况,图 3D 中 Ki-67 表达量明显高于图 3A、3B、3C

Figure 3 Proliferation status in full-thickness skin defects among four groups of diabetic rats at post-injury days 15

创面愈合的核心生物学过程。

2.5 分子对接模拟

AS- I 与靶蛋白 EGFR、CDK2、GRB2、PIK3CA、STAT3、FOXO1 等核心靶点结合能分别为-33.05、-33.05、-27.20、-36.40、-33.47、-28.45 kJ/mol,即 AS- I 与以上蛋白可稳定结合。

2.6 分子动力学模拟

配体 AS- I 的 RMSD 全程维持在极低水平,波动幅度小于 0.1 nm,FOXO1 蛋白的 RMSD 在前 20 ns 快速上升,然后进入平台期,稳定在 3.8~4.1 nm。结合口袋中 FOXO1 蛋白大多数氨基酸残基的 RMSF 值均在 1.0 nm 以内。FOXO1 蛋白回旋半径在前 20 ns 从约 5.2 nm 处快速下降,然后缓慢降低并最终稳定在 3.0~3.2 nm。AS- I 与 FOXO1 蛋白之间氢键数量主要维持在 1~3 个,部分时刻可达 4~6 个,即两者具有较强结合力。

2.7 创面组织中相关蛋白的表达

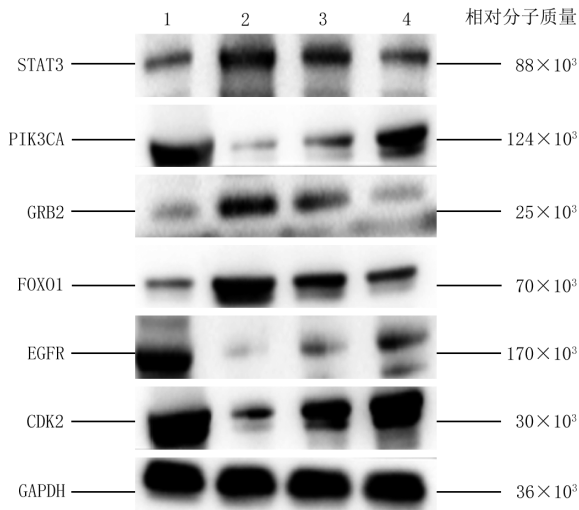
伤后 15 d,与对照组比较,模型组大鼠创面组织中 STAT3、GRB2、FOXO1 蛋白表达明显上调(P 值均 <0.001),PIK3CA、EGFR、CDK2 蛋白表达明显下

调(P 值均 <0.001);与模型组比较,低剂量 AS- I 组、高剂量 AS- I 组大鼠创面组织中 STAT3、GRB2、FOXO1 蛋白表达明显下调(P 值均 <0.001),PIK3CA、EGFR、CDK2 蛋白表达明显上调(P 值均 <0.001);与低剂量 AS- I 组比较,高剂量 AS- I 组大鼠创面组织中 STAT3、GRB2、FOXO1 蛋白表达明显下调(P 值均 <0.001),PIK3CA、EGFR、CDK2 蛋白表达明显上调(P 值均 <0.001)。见图 4 与表 2。

3 讨论

DW 愈合障碍是炎症失调、细胞增殖受阻及信号通路紊乱交织作用的复杂病理过程^[17-18]。长期高血糖可导致慢性炎症反应失调,促炎因子持续高表达,使创面停滞于炎症期,无法顺利过渡至增殖期^[20];同时,高血糖还可抑制 Fb 和 KC 功能,导致创面再上皮化延迟^[21]。因此,理想的干预策略需具备多靶点、多环节的协同调控能力。

本研究综合运用网络药理学分析、分子对接模拟、分子动力学模拟及大鼠在体实验,从多维度验证 AS- I 对 DW 的修复作用及其分子机制。病理组



注:STAT3 为信号转导和转录激活因子 3,PIK3CA 为磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基 α ,GRB2 为生长因子受体结合蛋白 2,FOXO1 为叉头框蛋白 O1,EGFR 为表皮生长因子受体,CDK2 为细胞周期蛋白依赖性激酶 2;条带上方 1、2、3、4 分别代表对照组、模型组、低剂量黄芪皂苷 I (AS- I) 组、高剂量 AS- I 组;对照组大鼠正常饮食,其创面给予生理盐水处理;模型组、低剂量 AS- I 组及高剂量 AS- I 组大鼠在糖尿病模型构建成功后,其创面分别给予生理盐水、1.15 mmol/L 的 AS- I 及 11.50 mmol/L 的 AS- I 处理

图 4 蛋白质印迹法检测的 4 组大鼠创面组织伤后 15 d 全层皮肤缺损创面组织中相关蛋白表达

Figure 4 Expression of related proteins in wound tissues of four groups of rats detected by Western blotting at post-injury days 15

织染色结果显示,AS- I 可加速糖尿病大鼠创面愈合,促进创面再上皮化与胶原沉积,并上调细胞增殖标志物 Ki-67 蛋白的表达。网络药理学分析结果及 KEGG 通路富集分析提示,FOXO 信号通路是 AS- I 干预 DW 的关键通路,FOXO1 为核心靶点。PPI 网络分析显示,EGFR、PIK3CA、STAT3、GRB2 及

CDK2 等靶点具有较高节点度值,而这些靶点主要涉及细胞周期调控、细胞增殖与迁移、细胞凋亡及炎症反应等生物学过程。分子对接模拟结果证实,AS- I 可与上述靶点稳定结合。分子动力学模拟结果显示,AS- I 与 FOXO1 之间存在显著相互作用,可诱导蛋白整体构象调整并形成稳定氢键,为后续研究提供了结构基础。

FOXO 蛋白属于叉头框转录因子家族,参与多种生理过程及糖尿病等病理状态的调控^[22]。FOXO1 蛋白在创面愈合中发挥重要作用,参与细胞周期、凋亡及糖代谢的调控^[23]。在正常创面愈合中,FOXO1 蛋白可通过调节 KC 迁移、抗氧化应激等机制加速创面修复^[24];但在糖尿病创面中,FOXO1 蛋白异常高表达,其与高血糖的协同作用抑制 KC 迁移与再上皮化,进而延缓创面愈合进程^[25]。已有研究表明,在糖尿病小鼠中条件性敲除 FOXO1 基因可促进全层皮肤缺损创面愈合^[26]。本研究中蛋白质印迹法检测结果显示,AS- I 干预糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面后 FOXO1 蛋白表达明显下调($P<0.05$),提示 AS- I 可能通过抑制高糖诱导的 FOXO1 蛋白过度激活,恢复其生理性调节功能,进而促进创面修复。

STAT3 蛋白广泛参与细胞周期和凋亡的调控,并影响内皮细胞活化和血管炎症^[27-28]。STAT3 蛋白在 DW 中常呈异常激活状态^[29]。GRB2 已被证实参与胰岛素抵抗及炎症反应的调节,其过表达可能与糖尿病胰岛素抵抗及炎症状态相关^[17]。本研究还观察到 AS- I 对 STAT3、GRB2 蛋白表达的抑制作用,证实 AS- I 可能通过减轻创面局部炎症反应、改善胰岛素信号敏感性,从而为创面修复创造更有利

表 2 4 组大鼠创面组织伤后 15 d 全层皮肤缺损创面组织中相关蛋白表达量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of related protein expression levels in wound tissues of four groups of rats in full-thickness skin defects at post-injury days 15

组别	STAT3	PIK3CA	GRB2	FOXO1	EGFR	CDK2
对照组	0.365±0.017	1.404±0.029	0.276±0.018	0.470±0.012	1.209±0.008	1.415±0.016
模型组	1.305±0.036 ^a	0.201±0.011 ^a	1.364±0.027 ^a	1.587±0.027 ^a	0.101±0.009 ^a	0.236±0.016 ^a
低剂量 AS- I 组	0.995±0.022 ^{bc}	0.702±0.007 ^{bc}	0.576±0.020 ^{bc}	1.056±0.027 ^{bc}	0.388±0.010 ^{bc}	0.905±0.004 ^{bc}
高剂量 AS- I 组	0.590±0.029 ^{bc}	1.163±0.044 ^{bc}	0.207±0.014 ^{bc}	0.656±0.020 ^{bc}	0.784±0.022 ^{bc}	1.317±0.017 ^{bc}
F 值	713.80	1161.00	2061.00	1460.00	3942.00	4126.00
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:对照组大鼠正常饮食,其创面给予生理盐水处理;模型组、低剂量黄芪皂苷 I (AS- I) 组及高剂量 AS- I 组大鼠在糖尿病模型构建成功后,其创面分别给予生理盐水、1.15 mmol/L 的 AS- I 及 11.50 mmol/L 的 AS- I 处理;STAT3 为信号转导和转录激活因子 3,PIK3CA 为磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基 α ,GRB2 为生长因子受体结合蛋白 2,FOXO1 为叉头框蛋白 O1,EGFR 为表皮生长因子受体,CDK2 为细胞周期蛋白依赖性激酶 2;与对照组相比,^a $P<0.05$;与模型组相比,^b $P<0.05$;与低剂量 AS- I 组相比,^c $P<0.05$

的微环境。

此外,本研究显示 AS- I 能明显上调创面组织中 EGFR、PIK3CA、CDK2 蛋白的表达。EGFR 蛋白参与 DW 形成和发展中的自分泌或旁分泌调节^[30]。EGFR 信号激活可促进 KC 增殖、迁移与再上皮化^[31]。在糖尿病状态下,高糖微环境常导致 EGFR 表达下调及信号传导受损^[32]。本研究中 AS- I 对 EGFR 蛋白表达的上调作用,可能通过恢复 EGFR 介导的细胞增殖与迁移功能,促进创面愈合。PI3K/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 通路在创面重建过程中的组织再生、重塑和再上皮化中发挥重要作用,而 PI3K/AKT 信号失调会对创面修复产生负面影响^[33]。AS- I 对 PIK3CA 的上调提示其可能通过激活 PI3K/AKT 通路,进一步协同促进创面修复过程。CDK2 蛋白作为细胞周期蛋白依赖性激酶,是细胞增殖的关键调控因子^[34]。DW 组织中细胞增殖能力下降与 CDK2 蛋白表达不足相关^[35],而 AS- I 通过上调 CDK2 蛋白可直接增强修复相关细胞的增殖活性,加速创面组织再生。

本研究结果可见,AS- I 并非孤立调节单一靶点,而是通过构建“炎症抑制轴”与“增殖激活轴”的双向调控网络,实现创面微环境重塑。在炎症调控方面,FOXO1 蛋白与 STAT3 蛋白是糖尿病慢性创面中持续炎症反应的重要调节因子^[36-37]。既往研究表明,FOXO1 蛋白过度激活可增强炎症因子表达并延缓上皮修复,而 STAT3 异常激活则可维持炎症级联反应^[38]。本研究中 AS- I 干预后,FOXO1 蛋白及 STAT3 蛋白表达均明显下调,提示 AS- I 可能通过抑制 FOXO1/STAT3 炎症信号轴,减轻局部慢性炎症状态,从而为创面后续增殖阶段创造有利条件。

EGFR 及其下游 PI3K/AKT 通路是调控细胞周期进程与 Fb 增殖的重要信号模块^[37]。EGFR 激活可促进 CDK2 表达,推动 G1/S 期转化,加速细胞增殖与胶原合成^[39]。本研究中 AS- I 上调 EGFR 表达并促进 Ki-67 阳性细胞表达量升高,且 Masson 染色显示胶原纤维排列更为致密有序,提示 AS- I 可能通过激活 EGFR/PI3K/CDK2 增殖轴,促进细胞周期进程与基质重建。值得注意的是,FOXO1 蛋白与 PI3K/AKT 通路之间存在经典的负向调控关系,磷酸化 AKT 可抑制 FOXO1 蛋白活性,从而促进细胞存活与增殖^[40]。据此,本团队推测 AS- I 可能通过增强 EGFR-PI3K/AKT 信号活性间接抑制 FOXO1 过度激活,实现双轴动态平衡,为理解 AS- I 多靶点调控模

式提供理论框架。本研究仍存在一定局限性:尚未验证 AS- I 与靶蛋白的直接相互作用,未通过基因干预明确核心靶点的因果作用,也未检测通路关键蛋白的磷酸化水平;目前仅在组织层面验证蛋白表达,后续可结合基因干预与通路检测,在细胞层面进一步明确“靶点—通路—功能”的完整调控链条。

综上,AS- I 可通过调控 FOXO1、EGFR、CDK2、PIK3CA、GRB2 及 STAT3 等关键蛋白的表达,改善糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面微环境炎症状态与细胞修复能力,促进创面再上皮化与胶原沉积,为 AS- I 治疗糖尿病创面提供了实验依据与机制认识。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李怡:实验操作、论文撰写及修改;郑瑶懿、王亚红、张紫洋、刘金鹏:数据整理、统计学分析;骆中华:研究指导、论文修改、经费支持

参考文献

- [1] Dai Y, Zhang Q, Gu R, et al. Metal ion formulations for diabetic wound healing: Mechanisms and therapeutic potential[J]. *Int J Pharm*, 2024, 667(Pt A): 124889. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2024.124889.
- [2] 马皓, 闵沛如, 章一新, 等. 辣椒素对糖尿病小鼠全层皮肤缺损的影响及其机制[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2025, 41(7): 645-654. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20250210-00055.
- [3] 施彦, 易亮, 张伟强, 等. 黄芩素对糖尿病小鼠全层皮肤缺损创面愈合的影响及其机制[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2024, 40(11): 1085-1094. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20231104-00179.
- [4] Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, et al. Wound healing: a cellular perspective[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1): 665-706. DOI: 10.1152/physrev.00067.2017.
- [5] 刘培, 王超, 魏绮键, 等. 过表达生长停滞特异性蛋白 6 的骨髓间充质干细胞对糖尿病小鼠全层皮肤缺损创面的影响及其机制[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2025, 41(2): 145-154. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20241024-00409.
- [6] Xue W, Cai L, Tan Y, et al. Cardiac-specific overexpression of HIF-1 α prevents deterioration of glycolytic pathway and cardiac remodeling in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(1): 97-105. DOI: 10.2353/ajpath.2010.091091.
- [7] Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis[J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 298-307. DOI: 10.1038/nature10144.
- [8] Chauhan S, Gulia M, Singh RP, et al. Diabetic wound: pathophysiology, complications and treatment strategies[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2024, 25(3): 200-205. DOI: 10.2174/0113892037276171231016103320.
- [9] He R, Li Q, Shen W, et al. The efficacy and safety of cold atmospheric plasma as a novel therapy for diabetic wound in vitro and in vivo[J]. *Int Wound J*, 2020, 17(3): 851-863. DOI: 10.1111/iwj.13341.
- [10] Yang H, Lv D, Qu S, et al. A ROS-responsive lipid nanoparticles release multifunctional hydrogel based on microenvironment regulation promotes infected diabetic

- wound healing[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024,11(43):e2403219. DOI: 10.1002/adv.202403219.
- [11] 高琼. 黄芪甲苷调控 TGF- β 1/Smad2/3 通路改善高糖损伤的皮肤修复细胞的功能[D]. 兰州:兰州大学, 2023.
 - [12] 费驰媛, 谢豪杰, 邢志杰, 等. 黄芪桂枝五物汤联合负压封闭引流治疗糖尿病足的疗效观察[J]. *中国医疗美容*, 2024, 14(11): 69-72. DOI: 10.19593/j. issn. 2095-0721.2024. 11.020.
 - [13] Tian Y, Ni Y, Zhang T, et al. Potential mechanisms of Astragalus polysaccharide in diabetic wound healing: From biological functions to therapeutic applications[J]. *Int J Biol Macromol*, 2026, 338(Pt 2): 149823. DOI: 10.1016/j. ijbiomac.2025.149823.
 - [14] Liu YX, Song XM, Dan LW, et al. Astragali Radix: comprehensive review of its botany, phytochemistry, pharmacology and clinical application[J]. *Arch Pharm Res*, 2024,47(3):165-218. DOI: 10.1007/s12272-024-01489-y.
 - [15] 黄鹏程. 黄芪皂苷类成分提取纯化工艺及黄芪-红花各成分在微透析探针中的回收率考察[D]. 杭州:浙江中医药大学, 2020.
 - [16] Zhang X, Wang J, Xiang S, et al. Astragaloside I from astragalus attenuates diabetic kidney disease by regulating HDAC3/Klotho/TGF- β 1 loop[J]. *Am J Chin Med*, 2024,52(6): 1795-1817. DOI: 10.1142/S0192415X24500708.
 - [17] Ma J, Dong Y, Liu J, et al. The role of GRB2 in diabetes, diabetes complications and related disorders[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2025,27(1):23-34. DOI: 10.1111/dom.16015.
 - [18] Louiselle AE, Niemiec SM, Zgheib C, et al. Macrophage polarization and diabetic wound healing[J]. *Transl Res*, 2021,236:109-116. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.05.006.
 - [19] 周子悦, 徐广超, 王达利. 细胞外囊泡调节免疫微环境促进糖尿病创面愈合的研究进展[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2024,40(12):1193-1198. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20231215-00243.
 - [20] Chappidi S, Buddolla V, Ankireddy SR, et al. Recent trends in diabetic wound healing with nanofibrous scaffolds[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023,945:175617. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023. 175617.
 - [21] Sharifiaghdam M, Shaabani E, Faridi-Majidi R, et al. Macrophages as a therapeutic target to promote diabetic wound healing[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(9): 2891-2908. DOI: 10.1016/j.jymthe.2022.07.016.
 - [22] Calissi G, Lam EW, Link W. Therapeutic strategies targeting FOXO transcription factors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(1):21-38. DOI: 10.1038/s41573-020-0088-2.
 - [23] Miao C, Li Y, Zhang X. The functions of FoxO transcription factors in epithelial wound healing[J]. *Australas J Dermatol*, 2019,60(2):105-109. DOI: 10.1111/ajd.12952.
 - [24] Yadav JP, Singh AK, Grishina M, et al. Insights into the mechanisms of diabetic wounds: pathophysiology, molecular targets, and treatment strategies through conventional and alternative therapies[J]. *Inflammopharmacology*, 2024, 32(1): 149-228. DOI: 10.1007/s10787-023-01407-6.
 - [25] Xu F, Othman B, Lim J, et al. Foxo1 inhibits diabetic mucosal wound healing but enhances healing of normoglycemic wounds[J]. *Diabetes*, 2015, 64(1): 243-256. DOI: 10.2337/db14-0589.
 - [26] Zhang C, Ponugoti B, Tian C, et al. FOXO1 differentially regulates both normal and diabetic wound healing[J]. *J Cell Biol*, 2015,209(2):289-303. DOI: 10.1083/jcb.201409032.
 - [27] Cheranov SY, Karpurapu M, Wang D, et al. An essential role for SRC-activated STAT-3 in 14, 15-EET-induced VEGF expression and angiogenesis[J]. *Blood*, 2008, 111(12): 5581-5591. DOI: 10.1182/blood-2007-11-126680.
 - [28] Mu X, Chen J, Zhu H, et al. Asiaticoside-nitric oxide synergistically accelerate diabetic wound healing by regulating key metabolites and SRC/STAT3 signaling[J/OL]. *Burns Trauma*, 2025, 13: tkaf009[2026-01-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40066291/>. DOI: 10.1093/burnst/tkaf009.
 - [29] 胡可嫣. miRNA-221-3p 靶向 DYRK1A/STAT3 调节糖尿病皮肤创面愈合的机制研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2023.
 - [30] Shanmugapriya K, Kim H, Kang HW. EGFR-conjugated hydrogel accelerates wound healing on ulcer-induced burn wounds by targeting collagen and inflammatory cells using photoimmunomodulatory inhibition[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021,118: 111541. DOI: 10.1016/j.msec. 2020.111541.
 - [31] Uchiyama A, Nayak S, Graf R, et al. SOX2 epidermal overexpression promotes cutaneous wound healing via activation of EGFR/MEK/ERK signaling mediated by EGFR ligands[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(8): 1809-1820. e8. DOI: 10.1016/j.jid.2019.02.004.
 - [32] 洪旺兵. 长链非编码 RNA XIST 通过竞争性结合 miR-126-3p 调控 EGFR 促进糖尿病溃疡创面 HaCat 细胞增殖和迁移的机制研究[D]. 南昌:南昌大学, 2024.
 - [33] 王一. 硒代蛋氨酸通过 PI3K/AKT 通路调控炎症激活在慢性糖尿病创面治疗中的研究[D]. 济南:山东大学, 2024.
 - [34] Matthews HK, Bertoli C, de Bruin R. Cell cycle control in cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(1): 74-88. DOI: 10.1038/s41580-021-00404-3.
 - [35] Altavilla D, Squadrito F, Polito F, et al. Activation of adenosine A2A receptors restores the altered cell-cycle machinery during impaired wound healing in genetically diabetic mice[J]. *Surgery*, 2011, 149(2): 253-261. DOI: 10.1016/j.surg.2010.04.024.
 - [36] Xiao E, Graves DT. Impact of diabetes on the protective role of FOXO1 in wound healing[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(8): 1025-1026. DOI: 10.1177/0022034515586353.
 - [37] Ahmad P, Wang Y, Zhang Y, et al. Understanding exosomes in diabetic wound healing[J/OL]. *Periodontol* 2000, 2026(2026-05-24)[2026-01-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42178716/>. DOI: 10.1111/prd.70055. [published online ahead of print].
 - [38] Zhou L, Su W, Wang Y, et al. FOXO1 reduces STAT3 activation and causes impaired mitochondrial quality control in diabetic cardiomyopathy[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(2):732-744. DOI: 10.1111/dom.15369.
 - [39] Mohiuddin M, Kasahara K. Paclitaxel impedes EGFR-mutated PC9 cell growth via reactive oxygen species-mediated DNA damage and EGFR/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway suppression[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2021, 18(5): 645-659. DOI: 10.21873/cgp.20287.
 - [40] Goldbraikh D, Neufeld D, Eid-Mutlak Y, et al. USP1 deubiquitinates Akt to inhibit PI3K-Akt-FoxO signaling in muscle during prolonged starvation[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(4):e48791. DOI: 10.15252/embr.201948791.