

- Phytomedicine*, 2024, 136: 156277.
- [62] Li X B, Bai Z N, Li Z S, *et al.* Toosendanin restrains idiopathic pulmonary fibrosis by inhibiting ZEB1/CTBP1 interaction[J]. *Curr Mol Med*, 2024, 24(1): 123-133.
- [63] Shi K, Xiao Y X, Qu M J, *et al.* Atractyloidin modulates ASAH3L to improve galactose metabolism and inflammation to alleviate acute lung injury[J]. *iScience*, 2024, 27(10): 110751.
- [64] Chang K W, Zhang X, Lin S C, *et al.* Atractyloidin suppresses TGF- β -mediated epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells and attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 11152.
- [65] Mai J Y, He Q Q, Liu Y T, *et al.* Hyperoside attenuates sepsis-induced acute lung injury (ALI) through autophagy regulation and inflammation suppression[J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 1257615.
- [66] 申玲君, 张海瑞, 邵伟, 等. 金丝桃苷下调微小RNA-199a对脂多糖诱导的人肺泡上皮细胞的影响[J]. *安徽医药*, 2022, 26(2): 217-221.
- [67] Gao Z Y, Xu M Z, Liu C G, *et al.* Structural modification and optimisation of hyperoside oriented to inhibit TGF- β -induced EMT activity in alveolar epithelial cells[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(5): 584.

中药黄酮类成分干预糖尿病溃疡作用机制研究进展

葛俊梅^{1,2,3}, 茆福民^{1,2,3}, 郭荣娟^{1,2,3}, 刘超^{2,3}, 李逗逗^{2,3*}, 刘聪燕^{2,3*}

(1. 南京中医药大学护理学院, 江苏 南京 210023; 2. 南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏 南京 210028; 3. 江苏省中医药研究院, 江苏 南京 210028)

摘要: 糖尿病溃疡是糖尿病患者常见且难以治愈的并发症之一, 具有进展缓慢、病程迁延、愈后困难等特点, 严重影响患者生活质量, 甚至可能导致截肢或死亡。其发病机制及病理生理过程较为复杂, 且易反复发作, 溃疡创面治疗与护理是目前糖尿病并发症研究的重点和难点。研究表明, 由高血糖诱导的氧化应激、慢性炎症反应、细菌感染、血管生成受损与糖尿病溃疡的发生发展密切相关。中药黄酮类成分具有抗氧化、抗炎、抗菌、促进血管新生等多重药理活性, 在防治糖尿病溃疡方面具有较大潜力。因此, 本文基于糖尿病溃疡的发病机制, 系统总结归纳了中药黄酮类成分对糖尿病溃疡的调控作用机制, 以期为从天然药物中探寻和开发新型糖尿病溃疡治疗药物提供参考。

关键词: 中药; 黄酮类成分; 糖尿病溃疡; 氧化应激; 慢性炎症; 血管新生; 细菌感染

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)02-0513-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.02.023

糖尿病溃疡是糖尿病患者因神经、血管、生物力学等因素导致皮肤、组织的破损和溃疡, 以足部最为常见, 严重者可导致感染、坏死、截肢, 甚至死亡^[1]。据报道, 糖尿病患者发生糖尿病溃疡的风险为19%~34%, 1年和5年内复发率分别高达40%和65%^[2]。目前, 糖尿病溃疡的常规治疗策略包括手术清创、减压、抗生素治疗、伤口敷料等^[3]。然而, 反复清创增加患者痛苦及经济负担, 且耐药菌的出现会降低抗生素疗效。伤口敷料虽已广泛应用, 但功能有限, 频繁更换易造成二次损伤^[4]。血小板制剂、生物工程组织、干细胞等新

兴疗法因技术复杂、安全性低、成本高、效果稳定性差等问题, 尚难以广泛推广^[5]。因此, 深入剖析糖尿病溃疡的病理机制, 探索更加安全、高效、经济的治疗策略成为当前亟待解决的重要问题。

《疡科纲要》记载:“疮疡为病, 发见于外, 外治药尤为为重要”, 表明外用药在溃疡治疗中占据着重要地位^[6]。近年来, 中药黄酮类成分被证实具有抗氧化、抗炎、抗菌、促进血管新生等作用, 是极具开发潜力的糖尿病溃疡治疗候选药物。本文在深入阐明糖尿病溃疡发病机制的基础上, 系统总结归纳了中药黄酮类成分对糖尿病溃疡的调控作用

收稿日期: 2025-05-09

基金项目: 江苏省自然科学基金面上项目 (BK20241999); 江苏省卫健委面上项目 (M2021010); 2024年江苏省医院协会医院管理创新研究课题 (JSYGY-3-2024-581); 2024年江苏省研究生实践创新计划项目 (SJCX24_0855)

作者简介: 葛俊梅 (2003—), 女, 硕士在读, 从事糖尿病临床研究。E-mail: g2389265552@163.com

* **通信作者:** 李逗逗 (1983—), 女, 硕士, 主任护师, 硕士生导师, 从事糖尿病临床研究。E-mail: douli1983@163.com

刘聪燕 (1987—), 女, 博士, 副研究员, 从事中药制剂新技术和新方法研究。E-mail: liucongyan2007@126.com

机制, 以期为临床防治提供新的研究思路 and 方向。

1 糖尿病溃疡概述

1.1 病理特点 糖尿病溃疡属于慢性难愈性创面, 好发于足部, 常表现为皮肤或黏膜表面组织的局限性缺损、溃烂, 表面常有脓液、坏死组织或痂皮覆盖, 可并发功能障碍、蜂窝织炎、脓肿、骨髓炎、坏疽、败血症等^[7]。糖尿病溃疡的愈合包括止血、炎症、增殖、重塑共4个阶段, 各阶段均依赖于细胞、信号分子及细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的协同作用^[8]。其中, 止血期血管内皮细胞和血小板迅速启动凝血反应, 形成血凝块以阻止出血, 通常持续数小时; 炎症期细胞止血后, 免疫细胞被招募至伤口, 清除病原并释放生长因子, 伴随红肿和疼痛, 持续1周; 增殖期成纤维细胞和角质形成细胞增殖迁移, 合成胶原蛋白及ECM, 填充伤口并促进血管新生, 持续数周至数月; 重塑期胶原代谢趋于平衡, ECM重塑, 可能形成疤痕, 持续数月至数年^[9]。糖尿病溃疡的发生发展多伴随着高风险的病理状态, 进而导致创面修复阶段的延迟或停滞。因此, 深入探索糖尿病溃疡的发病机制并寻找安全有效的干预措施对降低其并发症风险、促进创面愈合和改善预后至关重要。

1.2 发病机制 糖尿病溃疡的发生是多种因素共同作用的结果, 其中主要因素包括高血糖状态、周围神经病变、外周血管病变、免疫功能紊乱等, 此外, 一些生物力学、社会心理等因素也是导致糖尿病溃疡伤口难以愈合的重要原因^[10]。糖尿病溃疡的发病机制见图1, 由高血糖等因素诱导的“氧化应激-慢性炎症-细菌感染-血管生成障碍”效应共同促进了糖尿病溃疡的发生发展。首先, 高血糖环境下的氧化-抗氧化系统失衡, 不仅会触发炎症反应, 抑制成纤维细胞功能, 还可导致血管和神经病变^[11]。过度的氧化应激会激活晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 堆积及其受体等下游信号通路, 并通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX) 等进一步加剧活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生、损害血管生成并引发表观遗传改变^[12-13]。其次, 由高血糖、缺血、缺氧共同导致的慢性炎症会延迟创面的修复, 其中巨噬细胞 M1/M2 极化失衡是炎症持续的关键因素^[14]; 同时, 高糖诱导的 ROS 和 AGEs 堆积进一步激活了核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /信号

转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 等信号通路, 加剧促炎因子的释放, 共同介导炎症反应长期持续, 干扰创面修复进程^[15-16]。此外, 耐药菌感染, 尤其是金黄色葡萄球菌感染和生物膜形成也是导致糖尿病溃疡创面愈合延迟的重要因素^[17-18]。糖尿病溃疡中的中性粒细胞功能受损, 表现为趋化性和吞噬作用降低以及高血糖环境下的感染响应延迟^[19], 高糖环境还诱导中性粒细胞细胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs) 的过量产生, 共同加剧感染风险并延长炎症期^[20]。最后, 高血糖还可通过诱导 ROS 过量产生和抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等促血管生成因子及其相关信号通路的活性, 破坏 ECM 结构, 抑制血管内皮细胞增殖迁移, 并升高基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 水平, 从而加速 ECM 降解, 阻碍糖尿病溃疡的血管新生^[21-22]。

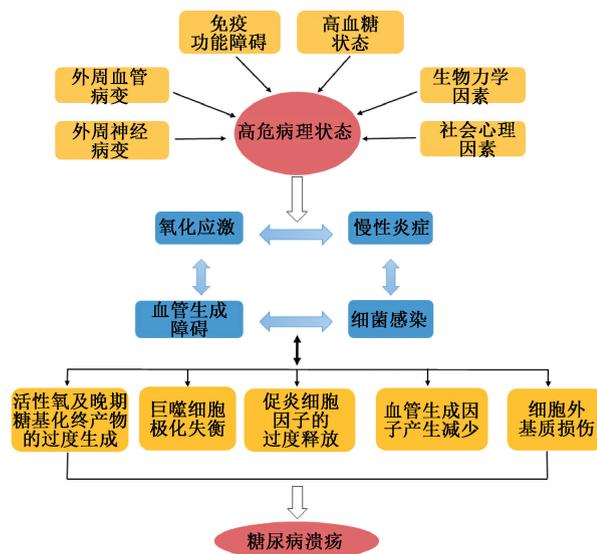


图1 糖尿病溃疡的发病机制

2 中药黄酮类成分干预糖尿病溃疡作用机制

中药黄酮类成分是一类以 2-苯基色原酮为基本母核、具有 C6-C3-C6 特征性碳骨架结构的天然化合物, 广泛存在于芸香科 (如陈皮)、唇形科 (如黄芩)、豆科 (如葛根、槐花)、伞形科 (如当归)、银杏科 (如银杏叶)、菊科 (如蒲公英) 等代表性药用植物中。黄酮类成分独特的化学结构不仅赋予其显著的生物活性, 还使其成为中药材质量评价的重要指标物质^[23]。根据结构中 C 环的不同, 黄酮类成分又可分为黄酮、黄酮醇、黄烷酮、异黄

酮、黄烷醇等亚类。基于构效关系研究揭示,黄酮类化合物在5、7、3'、4'位点的特征性羟基取代模式,与其抗菌活性、自由基清除能力、炎症调控作用呈显著正相关^[24]。

2.1 黄酮 黄酮作为中药黄酮类成分的关键亚类,其分子架构起源于黄烷酮在黄酮合酶催化下经C2-C3位脱氢环化形成的特征性2-苯基色原酮骨架——2-芳基苯并吡喃酮。该类成分在植物界呈现器官特异性分布规律,主要富集于根、茎、叶等营养器官,其结构多样性源于羟基、甲氧基取代,糖苷化修饰等生物转化过程。其苯环特定位置的羟基取代模式(如5,7-二羟基构型)不仅与自由基清除能力直接相关,还可通过NF- κ B等信号通路发挥抗炎、促创面修复等活性^[25]。

木犀草素是存在于金银花、紫苏等中药中的黄色针状结晶样黄酮类化合物^[26-27],不仅可通过抑制NF- κ B活化,降低MMP-9、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1 β 等炎症因子水平,还可通过升高核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)介导的抗氧化酶超氧化物歧化酶1、谷胱甘肽过氧化物酶活性,改善糖尿病大鼠伤口炎症和氧化应激。黄芩素及其苷类衍生物黄芩苷主要存在于黄芩中,研究显示,黄芩素不仅可通过促进巨噬细胞极化、抑制NF- κ B信号通路来减少炎症反应,同时激活Nrf2信号通路改善氧化应激,还可通过减少ROS蓄积、促进血管内皮标志物CD31表达来抑制炎症浸润,加速糖尿病小鼠皮肤创面再上皮化^[28]。黄芩苷通过提升磷酸化细胞外信号调节激酶(phosphorylated extracellular regulated protein kinases, p-ERK)/磷酸化热休克蛋白27(phosphorylated heat shock protein 27, p-HSP27)的磷酸化水平,升高血管生成素-1(angiotensin-1, Ang-1)、VEGF-C、TGF- β 、酪氨酸激酶受体2(tyrosine kinase receptor 2, Tie-2)、Smad 2/3 mRNA表达,促进血管生成和上皮再生,改善炎症细胞浸润,降低血糖水平,从而加速糖尿病伤口愈合^[29]。此外,芹菜素能够通过升高miR-21表达,抑制Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/髓样分化因子88(myeloid differentiation primary response 88, MyD88)/NF- κ B信号通路,促进巨噬细胞M2极化,增强人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)功能,加速糖尿病小鼠伤口愈合^[30]。淫

羊藿苷可通过抑制NF- κ B/TNF- α 信号通路,升高IL-10水平,降低MMP-2、MMP-9活性,促进胶原有序沉积,增强CD31介导的血管生成,从而加速糖尿病大鼠伤口闭合,展现出较好的防治潜力^[31]。

2.2 黄酮醇 黄酮醇是黄酮类化合物的特征性羟基化衍生物,其分子特征为黄酮母核C-3位特异性羟基取代,该结构修饰过程由黄酮醇合酶催化完成,代表性化合物包括槲皮素、芦丁、山柰酚等,在药用植物中呈现跨物种广谱分布特征。研究表明,黄酮醇类具有抗氧化、抗炎、抗菌活性,能调节免疫因子水平,缓解氧化应激,干扰微生物感染,在糖尿病溃疡防治中显示出广泛的应用潜力^[25]。

槲皮素是最常见的黄酮醇类成分之一,主要存在于槐花、银杏叶等中药中^[32]。研究显示,槲皮素不但可通过调控磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)信号通路抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor pyrin domain-containing 3, NLRP3)活性,改善高糖诱导的HUVEC损伤,还能够促进巨噬细胞M2型极化,减轻炎症反应,进而促进糖尿病溃疡修复^[33-34]。Kant等^[35]发现,槲皮素可以改善糖尿病大鼠伤口的抗氧化状态,刺激增殖期细胞活动,从而加速愈合过程。槲皮素还可通过抑制TNF- α /IL-1 β 炎症轴,降低MMP-9活性,升高IL-10、VEGF、TGF- β 1表达,促进胶原有序沉积及成纤维细胞增殖,改善糖尿病大鼠伤口组织修复^[36]。金丝桃苷常见于连翘、菟丝子等中药中,可通过激活腺苷酸激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)/沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)信号通路,降低TNF- α 、IL-6水平,促进糖尿病大鼠创面溃疡愈合^[37]。山柰酚可通过抑制MMP-9表达并促进巨噬细胞向M2型极化,加速糖尿病大鼠溃疡愈合^[38]。此外,二氢杨梅素通过抑制NLRP3炎症小体活化及促炎因子分泌,增强角质形成细胞活力与迁移能力,并通过升高CD31、I型胶原 α 1链(collagen type I alpha 1 chain, COL1A1)、 α -平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)表达,抑制MMP-9/环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)信号通路,协同促进糖尿病小鼠伤口愈合^[39]。

2.3 黄烷酮 黄烷酮又称二氢黄酮,广泛存在于芸香科植物和柑橘类果实中,其核心结构特征为具

有饱和的 C 环 (C2-C3 位为单键) 且通常 A 环 C5、C7 位含羟基、B 环 C3'、C4' 位具羟基或甲氧基取代^[40]。作为天然产物中结构相对稳定且生物活性显著的黄酮类亚型, 黄烷酮因其良好的抗炎、抗氧化、抗菌等生物活性, 在糖尿病创面修复中展现出药理潜力, 代表性成分有柚皮素、柚皮苷、橙皮素等。柚皮苷广泛存在于骨碎补、枳实、枳壳、化橘红等多种草药中^[41]。Yang 等^[42]制备含柚皮苷的复合人工支架, 发现其能够改善糖尿病大鼠创面的 ROS 微环境, 促进血管内皮细胞和巨噬细胞功能。橙皮素常见于陈皮、青皮等药材, 研究发现橙皮素可通过激活 SIRT3 信号通路抑制 HUVEC 铁死亡, 改善线粒体功能, 保护内皮细胞活性, 促进糖尿病大鼠伤口血管形成与愈合^[43]。

2.4 黄烷醇 黄烷醇是黄酮类化合物的一个重要亚类, 其核心结构为 C2-C3 单键饱和环及 C3 位羟基取代, 作为关键活性成分广泛存在于多种药用植物中^[44]。典型代表如儿茶素类化合物, 凭借其抗氧化、抗炎、抗糖尿病等活性而受到广泛关注。这类天然产物主要通过清除自由基、抑制炎症信号通路、调节血糖代谢等机制发挥药理作用^[45]。研究表明, 表没食子儿茶素-3-没食子酸酯可通过抑制 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 介导的 Nrf2 降解, 促进 Nrf2 核转位并升高角蛋白 16 (keratin 16, K16) 表达, 激活角质形成细胞, 从而促进糖尿病小鼠创面再上皮化与修复^[46]。

2.5 异黄酮 异黄酮是以 B 环连接 C3 位为标志的黄酮类成分亚类, 主要存在于豆科植物中, 代表性成分有葛根素、染料木素等, 可通过特定羟基取代模式发挥抗氧化作用, 并经多机制介导抗炎活性^[47]。基于上述结构基础和药理特性, 异黄酮在调节代谢紊乱方面表现出良好潜力, 可通过抑制炎症介质、清除自由基、阻断胆碱酯酶活性及调控雌激素受体, 发挥抗氧化、抗炎等作用, 在糖尿病及其相关代谢异常疾病中展现出显著疗效^[48]。其中, 葛根素作为葛根提取物中的主要异黄酮类化合物, 具有抗氧化、抗炎等活性^[49]。研究发现, 葛根素通过抑制 NF- κ B/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路, 减少 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子分泌, 促进巨噬细胞 M2 极化, 升高 IL-10 水平和精氨酸酶 1 活性, 从而加速糖尿病小鼠溃疡恢复^[50]。

2.6 查尔酮 查尔酮是由 2 个芳香环通过 1 个三

碳不饱和羰基结构连接而成的核心骨架, 且易发生闭环反应, 是多数黄酮类化合物的生物合成前体。它广泛存在于甘草、姜科植物、苹果、柑橘等中药及食药植物中, 代表性成分包括异甘草素、甘草查尔酮 A 等, 具有抗氧化、抗炎、抗糖尿病等活性^[51]。异甘草素为羟基查尔酮类化合物, 主要来源于甘草, 能够调控溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 介导的糖酵解, 增强树突状细胞的凋亡细胞清除作用, 进而改善内皮细胞功能, 促进血管生成, 加速糖尿病小鼠伤口愈合^[52]。

3 结语和展望

糖尿病溃疡是一种涉及血管病变、神经损伤、细菌感染等多种病理过程的复杂并发症, 明确其发病机制对提高治疗效果至关重要。近年来, 高血糖诱导的氧化应激、慢性炎症、细菌感染和血管生成障碍被认为是导致创面迁延不愈的关键因素。目前临床手段多以缓解症状为主, 不能从根源上阻断上述致病因素的影响, 导致创面愈合不佳。因此, 科研人员应从发病机制入手, 深入探究溃疡愈合过程, 积极探索更加安全、高效、经济的治疗手段。

凭借多途径、多靶点、多通路的特点, 中药黄酮类成分在糖尿病溃疡防治中的优势日渐凸显。本文对其防治糖尿病溃疡的作用机制进行了归纳, 发现其主要通过 4 种途径发挥作用。第一, 抗氧化应激, 中药黄酮类成分可通过激活 Nrf2 等信号通路, 清除过量 ROS, 增强谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶等抗氧化酶的表达, 抑制脂质过氧化, 从而促进创面修复。第二, 抑制慢性炎症反应, 中药黄酮类成分可通过调控 NF- κ B、MAPK、PI3K/Akt 等信号通路, 抑制促炎因子如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达, 同时通过促进巨噬细胞 M2 型极化, 升高 IL-10 等抗炎因子水平, 缓解组织炎症状态。第三, 抑制细菌感染, 部分黄酮类成分本身具有抗菌活性, 能够增强内皮屏障功能、改善 ROS 水平或抑制炎症渗出, 从而抑制创面细菌感染, 降低感染风险, 为创面愈合提供清洁稳定的生理基础。第四, 促进血管新生, 通过激活 VEGF、TGF- β 、ERK 等血管生成相关信号通路, 增强内皮细胞迁移、增殖、管腔形成能力, 同时促进胶原沉积和上皮再生, 改善创面血管生成障碍。

然而, 将中药黄酮类成分推广至临床仍面临诸多挑战。首先, 目前相关研究多停留在基础阶段, 缺乏关键的临床疗效数据, 且几乎未涉及急性毒

性、长期毒性、药动学等性质的评估,需进一步完善临床前及临床试验验证。其次,糖尿病溃疡的发展与全身代谢紊乱密切相关,而现有研究多侧重于外用疗效,缺乏其在血糖、脂代谢等方面的系统研究,难以全面评估其治疗潜力。且中药黄酮类成分的作用靶点和途径相当复杂,需要对各通路的联合调控作用进行系统研究,以充分揭示各通路之间的协同作用机制。此外,多数黄酮类成分因水溶性或渗透性差、生物利用度低而限制其疗效。亟需借助现代药剂学手段改善其生物药剂学缺陷,通过促进其在病灶部位的持续、可控释放,大幅提高抗糖尿病溃疡疗效。目前,已有研究通过研制负载中药成分的水凝胶、微针或纳米纤维膜等新型敷料,有望为中药在糖尿病溃疡治疗中的临床应用开辟新途径。

参考文献:

[1] Mariadoss A V A, Sivakumar A S, Lee C H, et al. Diabetes mellitus and diabetic foot ulcer: Etiology, biochemical and molecular based treatment strategies via gene and nanotherapy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113134.

[2] Armstrong D G, Tan T W, Boulton A J M, et al. Diabetic foot ulcers: A review[J]. *J Am Med Assoc*, 2023, 330(1): 62-75.

[3] 郭夏晴,杜娟娟,叶世青,等. 中医药对糖尿病足溃疡相关细胞因子调控作用的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(3): 263-272.

[4] Huang F, Lu X Y, Yang Y, et al. Microenvironment-based diabetic foot ulcer nanomedicine[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(2): e2203308.

[5] Wang F, Zhang X L, Zhang J, et al. Recent advances in the adjunctive management of diabetic foot ulcer: Focus on noninvasive technologies[J]. *Med Res Rev*, 2024, 44(4): 1501-1544.

[6] 李鑫蕊,张新军,孙新茹,等. 中药外用制剂治疗糖尿病足研究进展[J]. *中成药*, 2024, 46(7): 2292-2296.

[7] 李月炜,党 赢,刘 钰,等. 从“五辨”思维角度辨识糖尿病溃疡[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(1): 321-324.

[8] Ran J H, Xie Z P, Yan L W, et al. Oxygen-propelled dual-modular microneedles with dopamine-enhanced RNA delivery for regulating each stage of diabetic wounds[J]. *Small*, 2024, 20(46): e2404538.

[9] Singer A J. Healing mechanisms in cutaneous wounds: Tipping the balance[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2022, 28(5): 1151-1167.

[10] Aldana P C, Cartron A M, Khachemoune A. Reappraising diabetic foot ulcers: A focus on mechanisms of ulceration and clinical evaluation[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2022, 21(3): 294-302.

[11] Feng J W, Wang J L, Wang Y Q, et al. Oxidative stress and lipid peroxidation: Prospective associations between ferroptosis

and delayed wound healing in diabetic ulcers[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 898657.

[12] Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications[J]. *Circ Res*, 2010, 107(9): 1058-1070.

[13] Moldogazieva N T, Mokhosoev I M, Mel'nikova T I, et al. Oxidative stress and advanced lipoxidation and glycation end products (ALEs and AGEs) in aging and age-related diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 3085756.

[14] Huang Y Y, Lin C W, Cheng N C, et al. Effect of a novel macrophage-regulating drug on wound healing in patients with diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(9): e2122607.

[15] Deng H B, Li B H, Shen Q, et al. Mechanisms of diabetic foot ulceration: A review[J]. *J Diabetes*, 2023, 15(4): 299-312.

[16] Wang M T, Cao X L, Shang Y X, et al. Correlational analysis of PLIN1 with inflammation in diabetic foot ulcer wounds[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2024, 209: 111605.

[17] Macdonald K E, Boeckh S, Stacey H J, et al. The microbiology of diabetic foot infections: A meta-analysis [J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 770.

[18] Pastar I, Sawaya A P, Marjanovic J, et al. Intracellular *Staphylococcus aureus* triggers pyroptosis and contributes to inhibition of healing due to perforin-2 suppression[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(24): e133727.

[19] He S, Wen H D, Yao N N, et al. A sustained-release nanosystem with MRSA biofilm-dispersing and -eradicating abilities accelerates diabetic ulcer healing[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 3951-3972.

[20] Yang S, Feng Y, Chen L, et al. Disulfiram accelerates diabetic foot ulcer healing by blocking NET formation via suppressing the NLRP3/Caspase-1/GSDMD pathway[J]. *Transl Res*, 2023, 254: 115-127.

[21] Liu Z C, Hu L, Zhang T, et al. PKC β increases ROS levels leading to vascular endothelial injury in diabetic foot ulcers[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(10): 6409-6421.

[22] Panda D, Nayak S. Stem cell-based tissue engineering approaches for diabetic foot ulcer: A review from mechanism to clinical trial[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2024, 20(1): 88-123.

[23] 刘晓丽,马怡涵,杨 影,等. 中药黄酮类化合物抗肝炎药理作用研究进展[J]. *山东中医药大学学报*, 2024, 48(6): 761-768.

[24] Zulkefli N, Che Zahari C N M, Sayuti N H, et al. Flavonoids as potential wound-healing molecules: Emphasis on pathways perspective[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4607.

[25] Liga S, Paul C, Péter F. Flavonoids: Overview of biosynthesis, biological activity, and current extraction techniques[J]. *Plants (Basel)*, 2023, 12(14): 2732.

[26] 王晶晶,倪 睿,李紫薇,等. 负载木犀草素纳米粒的壳聚糖/海藻酸钠水凝胶伤口敷料研究[J]. *中国药学杂志*, 2025, 60(8): 856-865.

[27] Chen L Y, Cheng H L, Kuan Y H, et al. Therapeutic potential of luteolin on impaired wound healing in streptozotocin-induced

- rats[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7): 761.
- [28] 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.
- [29] Mao X F, Li Z, Li B G, et al. Baicalin regulates mRNA expression of VEGF-c, Ang-1/Tie2, TGF- β and Smad2/3 to inhibit wound healing in streptozotocin-induced diabetic foot ulcer rats[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(11): e22893.
- [30] Li K, Wu L J, Jiang J T. Apigenin accelerates wound healing in diabetic mice by promoting macrophage M2-type polarization via increasing miR-21 expression[J]. *Mol Cell Biochem*, 2024, 479(11): 3119-3127.
- [31] Singh W R, Sharma A, Devi H S, et al. Icarin improves cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *J Tissue Viability*, 2022, 31(1): 197-206.
- [32] Mirza M A, Mahmood S, Hilles A R, et al. Quercetin as a therapeutic product: Evaluation of its pharmacological action and clinical applications-A review[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(11): 1631.
- [33] 朱丁, 林伟婧, 李欣颖, 等. 槲皮素在糖尿病创面修复中的作用及机制[J]. *免疫学杂志*, 2024, 40(10): 752-760.
- [34] Fu J, Huang J J, Lin M, et al. Quercetin promotes diabetic wound healing via switching macrophages from M1 to M2 polarization[J]. *J Surg Res*, 2020, 246: 213-223.
- [35] Kant V, Sharma M, Jangir B L, et al. Acceleration of wound healing by quercetin in diabetic rats requires mitigation of oxidative stress and stimulation of the proliferative phase[J]. *Biotech Histochem*, 2022, 97(6): 461-472.
- [36] Kant V, Jangir B L, Sharma M, et al. Topical application of quercetin improves wound repair and regeneration in diabetic rats[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, 43(5): 536-553.
- [37] 雷慧, 鲍亚玲, 鲍喜静, 等. 金丝桃苷对糖尿病足溃疡大鼠炎症反应、创面愈合及 AMPK/SIRT1 信号通路的影响[J]. *天津医药*, 2023, 51(11): 1205-1210.
- [38] Li J W, Meng H Q, Guo W L, et al. In-situ electrospinning dressings loaded with kaempferol for reducing MMP9 to promote diabetic ulcer healing[J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20: 1101-1117.
- [39] Zhou Q, Cheng G. Ampelopsin facilitates diabetic wound healing and keratinocyte cell progression by inhibiting the NLRP3 inflammasome pathway in macrophages[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2024, 43(3): 185-196.
- [40] Cichon N, Szelenberger R, Stela M, et al. Flavanones as modulators of gut microbiota and cognitive function[J]. *Molecules*, 2025, 30(10): 2203.
- [41] 付荣, 李敏, 王松, 等. 柚皮苷在牙周炎中的作用及调控机制研究进展[J]. *临床口腔医学杂志*, 2025, 41(3): 173-177.
- [42] Yang H, Xu H L, Lv D M, et al. The naringin/carboxymethyl chitosan/sodium hyaluronate/silk fibroin scaffold facilitates the healing of diabetic wounds by restoring the ROS-related dysfunction of vascularization and macrophage polarization[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 260(Pt 1): 129348.
- [43] Yu X B, Liu Z X, Yu Y T, et al. Hesperetin promotes diabetic wound healing by inhibiting ferroptosis through the activation of SIRT3[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(3): 1478-1493.
- [44] Liu M Y, Liu C L, Zhaxi P B, et al. Research progress on hypoglycemic effects and molecular mechanisms of flavonoids: A review[J]. *Antioxidants*, 2025, 14(4): 378.
- [45] Nath R, Manna S, Panda S, et al. Flavonoid based development of synthetic drugs: chemistry and biological activities[J]. *Chem Biodivers*, 2025, 22(3): e202401899.
- [46] Ning Y L, Yuan Z Y, Wang Q, et al. Epigallocatechin-3-gallate promotes wound healing response in diabetic mice by activating keratinocytes and promoting re-epithelialization[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(2): 1013-1027.
- [47] An J X, Zhang Z P, Jin A W, et al. Organic functional groups and their substitution sites in natural flavonoids: A review on their contributions to antioxidant, anti-inflammatory, and analgesic capabilities[J]. *Food Sci Nutr*, 2025, 13(5): e70191.
- [48] Desta K T, Abd El-Aty A M. *Millettia* isoflavonoids: a comprehensive review of structural diversity, extraction, isolation, and pharmacological properties[J]. *Phytochem Rev*, 2023, 22(1): 275-308.
- [49] 陈焱, 封俨宸, 廖紫云, 等. 葛根素调节肥胖机制的研究进展[J]. *中草药*, 2025, 56(11): 4103-4114.
- [50] Li S Y, Yang P, Ding X F, et al. Puerarin improves diabetic wound healing via regulation of macrophage M2 polarization phenotype[J]. *Burns Trauma*, 2022, 10: tkac046.
- [51] Villa S M, Heckman J, Bandyopadhyay D, et al. Medicinally privileged natural chalcones: abundance, mechanisms of action, and clinical trials[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17): 9623.
- [52] Gong X K, Cai J H, Zheng W B, et al. Isoliquiritigenin alleviates SLC7A11-mediated efferocytosis inhibition to promote wounds healing in diabetes[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 180: 117578.