

· 方药研究 ·

基于网络药理学与分子对接技术探讨三七治疗糖尿病足的作用机制[※]

利德尔^{1,2} 孙官文^{2▲} 包呼和^{1,2} 郭家幸^{1,2} 倪熙宇^{1,2}

摘要 目的:探索三七治疗糖尿病足的作用机制,为后续实验研究及临床应用提供可靠的理论基础。**方法:**采用TCMSP、TCMID中药系统药理学平台筛选出三七的有效成分及靶点;在DisGeNET、OMIM数据库筛选出疾病靶点;运用Cytoscape 3.8.0绘制三七-活性成分-靶点网络图;通过STRING数据库绘制蛋白互作网络图;并运用DAVID平台进行GO功能富集分析以及KEGG信号通路分析;运用Auto Dock vina 4.2进行分子对接实验。**结果:**获得三七的7个最主要的活性成分以及174个相关靶点;获得疾病靶点789个,共同靶点20个。GO分析获得189个条目,KEGG通路分析获得170个信号通路。**结论:**三七可能通过参与细胞增殖调控、炎症反应、氧化应激反应等生物学过程治疗糖尿病足;通过PI3K-AKT信号通路、MAPK信号通路、IL-17信号通路产生生物学作用;并确定了AKT1、CHUK、MYC等治疗靶点,为今后进一步研究和临床运用提供了一定的科学依据。

关键词 三七;糖尿病足;网络药理学;分子对接;作用机制;靶点

糖尿病足(Diabetic Foot, DF)是糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)患者最常见的下肢微血管并发症^[1]。DF的形成主要归因于DM相关的慢性炎症、周围神经病变、远端动脉血管内皮细胞的损伤等多种原因^[2]。当前DF的治疗方案众多,其中Ilizarov技术^[3-4]、持续封闭式负压引流技术^[5]治疗,能改善踝肱指数,加速创面愈合。但是运用Ilizarov技术时患者需要忍受长期佩戴外固定架引起的慢性疼痛;而负压引流技术面对慢性感染性创面时存在需要多次更换的弊端。因此,临床迫切需要探索出新的药物以辅助Ilizarov技术或持续封闭式负压引流技术加速创面愈合,而选择中医药治疗DF在我国具有明显的优势。

中药三七具有止血散瘀、消肿定痛的功效,现代药理研究发现三七在抗肿瘤^[6]、抗炎^[7]、免疫调节^[8]、神经保护^[9]、降糖^[10]等方面具有广泛作用,同时具有治疗DF的作用。三七皂苷类被认为是三七的主要活性成分之一,但由于三七的活性成分复杂,通过传统试验

方法阐明其治疗疾病的作用存在困难且费用巨大,因此有必要使用新的方法解释三七的主要活性成分与分子作用机制之间的联系。基于此,笔者采用网络药理学与分子对接技术探讨三七治疗DF的作用机制,并探究其治疗DF的活性物质、靶点的应用价值。

1 材料与方法

1.1 三七化学成分收集与靶点筛选 利用TCMSP (<https://tcmsp-e.com/>)、TCMID (<https://ngdc.cncb.ac.cn/>)中药系统药理学平台检索“三七”,并根据ADME [即药物代谢动力学,指机体对外源化学物的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)及排泄(excretion)过程]参数设口服利用度(Oral Bioavailability, OB)预测值>30%、类药性预测值(Drug-Likeness, DL)>0.18,之后运用UniProt 蛋白数据库(<https://www.uniprot.org/>)标化三七所有有效成分相对应的靶点,去重并删除无效靶点后获得药物作用靶点,之后在Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)数据库中检索活性成分分子式,并运用Cytoscape 3.8.0 (<http://www.cytoscape.org/>)软件将药物-活性成分-靶点相关数据优化生成可视化的关系网络图。

1.2 DF靶点筛选 在DisGeNET数据库(<https://www.disgenet.org/home/>)及OMIM (<https://omim.org/>)中

※ 基金项目 内蒙古自治区人民医院博士科研启动基金(No.2020BS01)

▲ 通信作者 孙官文,男,医学博士,主任医师。主要从事糖尿病足防治研究。E-mail:ldr3012@163.com

• 作者单位 1.内蒙古医科大学研究生院(内蒙古呼和浩特010010); 2.内蒙古自治区人民医院(内蒙古呼和浩特010017)

检索“diabetic foot”并对搜集到的靶点进行整合去重,获得DF疾病相关治疗靶点,之后利用Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)交集三七靶点与DF靶点获得共同靶点。

1.3 蛋白互作网络构建 将共同靶点导入STRING数据库(<https://string-db.org/>)并限定种属为人种,置信度为0.4,其他设置为默认,并转化靶点为蛋白质,获得共同靶点蛋白质互作网络关系图(Protein-Protein Interaction Networks, PPI),后下载tsv格式的上述网络数据导入Cytoscape计算Degree值来筛选排序核心基因并优化PPI网络。

1.4 GO功能富集分析与KEGG信号通路分析 将共同靶点导入DAVID平台(<https://david.ncicrf.gov/tools.jsp>),设置P-value<0.05,并限定种属为Human,进行GO功能富集分析及京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)信号通路分析,并评估分析结果。之后,利用R语言4.1.2 (<https://www.r-project.org/>)分类归纳生物过程(Biological Process, BP)、细胞组分(Cellular Component, CC)、分子功能(Molecular Function, MF)的GO功能分析柱状图,并重点分析BP;运用KEGG平台(<https://www.kegg.jp/>)进行信号通路分析,并进行归类后将数据导入Cytoscape进行分析,生成靶点-信号通路网络图。后将共同靶点参与的主要信号通路进行评估并加以注释,生成三七治疗DF的主要信号通路图。

1.5 分子对接实验 从Pubchem数据库下载筛选获得的三七活性成分mol 2格式的3D分子结构,运用PyMOL软件去除活性成分的水和残基,并设置为最低结合能的空间结构。在UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)中获取共同靶点基因对应的人体蛋白UniProt ID,并使用UniProt ID从PDB蛋白数据库(<https://www.rcsb.org/>)中下载共同靶点3D结构,运用AutoDock 1.5.6去除蛋白水和残基以及无效金属离子并加氢,后根据配体活性口袋设置Grid Box,运用vina 4.2对接三七活性成分与共同靶点靶蛋白,并计算出最低结合能及结合方式后评估对接结果。将获得的核心化合物导入PyMOL及Discovery Studio 2019软件进行可视化并形成2D及3D对接图。

2 结果

2.1 三七药物活性成分筛选结果 利用TCMSP中

药系统药理学平台、TCMID平台检索“三七”,提重及删除无效靶点后获得119种活性成分。根据OB及DL预测值筛选获得7个最主要的三七主要活性成分及相对应的174个靶点。其中OB为生物口服利用度,表示经过首关效应后评价药物吸收利用度的指标;DL为类药性,表示其分子结构与现存药物的类似性。在运用UniProt蛋白数据库标化并注释上述所有靶点的UniProt ID后,在Pubchem数据库获得mol 2格式的上述7个活性成分的3D结构及分子式并注释。结果显示槲皮素(Quercetin)、豆甾醇(Stigmasterol)、邻苯二甲酸二异辛酯(Diop)、甘露醇(Mandenol)具有较高的口服利用度,而豆甾醇(Stigmasterol)、谷甾醇(Beta-sitosterol)、人参皂苷rh2(Ginsenoside rh2)具有较高的类药性。见表1。

表1 三七主要活性成分基本信息

分子编码	活性成分名称	OB(%)	DL	分子式
MOL000098	Quercetin(槲皮素)	46.43	0.27	C ₁₅ H ₁₀ O ₇
MOL000449	Stigmasterol(豆甾醇)	43.82	0.75	C ₂₉ H ₄₈ O
MOL002879	Diop(邻苯二甲酸二异辛酯)	43.59	0.39	C ₃₁ H ₃₂ O ₂ P ₂
MOL001494	Mandenol(甘露醇)	41.99	0.19	C ₂₀ H ₃₆ O ₂
MOL000358	Beta-sitosterol(谷甾醇)	36.91	0.75	C ₂₉ H ₅₀ O
MOL005344	Ginsenoside rh2(人参皂苷rh2)	36.31	0.55	C ₃₆ H ₆₂ O ₈
MOL001792	DFV(食脂素)	32.76	0.18	C ₁₅ H ₁₂ O ₄

2.2 DF靶点获取及药物-疾病靶点交集 在DisGeNET数据库及OMIM数据库中检索“diabetic foot”,并对搜集到的靶点进行整合剔重,获得DF疾病治疗靶点789个。之后利用Venny 2.1交集174个三七活性成分靶点与789个DF靶点,共获得20个共同靶点。见图1。

2.3 药物-活性成分-靶点拓扑网络 将三七-活性成分-靶点相关数据输入Cytoscape进行可视化处理

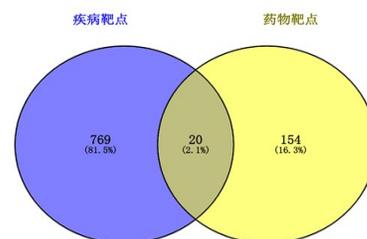


图1 三七与糖尿病足的药物-疾病靶点Venny交集图

后获得药物-活性成分-靶点拓扑网络图。三七的7个主要活性物质对应相关174个靶点,体现了中药成分对应多靶点的特点。三角形代表三七,菱形代表三七的活性成分,圆形代表活性成分相关靶点。可见Quercetin节点数最多,其次是Beta-sitosterol、Stigmasterol、Ginsenoside Rh2,由此可见其在三七中可能充当着较为重要的药理学角色。见图2。

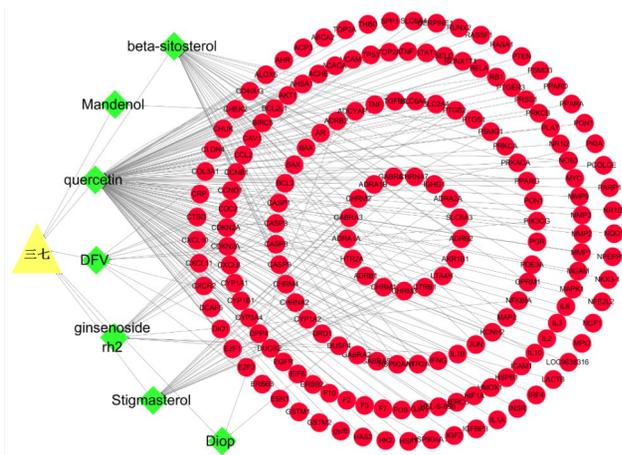


图2 三七-活性成分-靶点拓扑网络图

2.4 蛋白互作网络(PPI)构建 运用STRING数据库对交集获得的20个共同靶点进行PPI分析,可见不同基因之间的相互作用。基因之间功能关联表达分别用浅蓝色、绿色、红色、紫色、黑色、灰色实线标识为辅助数据库证据、基因相近、基因融合、实验证明、基因共表达、蛋白质同源等关系。另外两个节点之间线条越密集,表示基因之间关联性越强,在网络中起到的作用越高。把PPI数据以tsv格式下载后导入Cytoscape,运用Network analyzer插件计算Degree值,发现PPARG、TP53、AKT1的值最高,其次是MYC、ESR1、PTEN、IGF2、MMP1,后经重新可视化处理,节点大小及颜色的深浅根据Degree值大小进行排序,可见上述基因之间相互作用密切相关。见图3。

2.5 GO功能富集分析 利用DAVID平台进行GO功能富集分析发现,P-value<0.05的条目共有189个,归类分析上述条目发现分子功能(MF)主要有蛋白结合、酶结合、转录因子活性,特异性序列DNA结合、RNA聚合酶II核心启动子近端区序列特异性DNA结合,细胞组分(CC)主要位于核质、胞浆、细胞质等。对主要参与的生物过程(BP)进行重新归纳整理,发现主要集中于细胞增殖调控、炎症反应、氧化应激反应三类。其中BP归类于细胞增殖调控的有细胞增殖的正

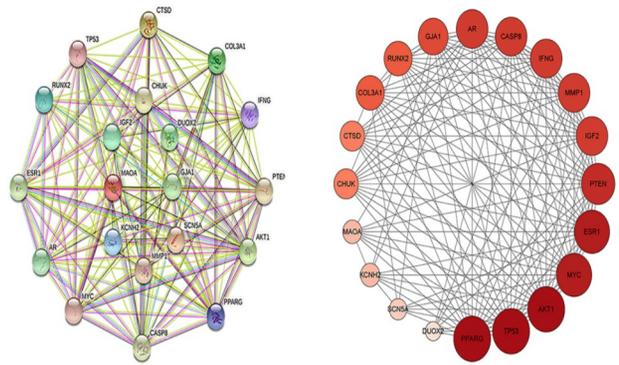


图3 三七治疗糖尿病足的蛋白互作网络PPI图

调控、细胞周期阻滞、对生长因子的反应、干细胞分化、细胞对神经生长因子刺激的反应、神经元死亡的正调控、表皮生长因子刺激的细胞反应、成纤维细胞增殖的正调控、脂肪细胞分化的正调控。BP归类于炎症反应过程的有细胞因子介导的信号通路、对脂多糖的反应、I-κB激酶/NF-κB信号的正调控、巨噬细胞分化、肿瘤坏死因子介导的信号通路调控。BP归类于氧化应激反应过程的有细胞对缺氧的反应、一氧化氮生物合成过程的正调控、细胞对外源刺激的反应、缺血反应、对氧化应激的反应、一氧化氮合酶活性的正调控、细胞对活性氧的反应等。运用R语言绘制GO柱状图,可见三七治疗DF主要可能是通过参与细胞增殖调控、炎症反应、氧化应激反应等生物过程而起到治疗作用。见图4。

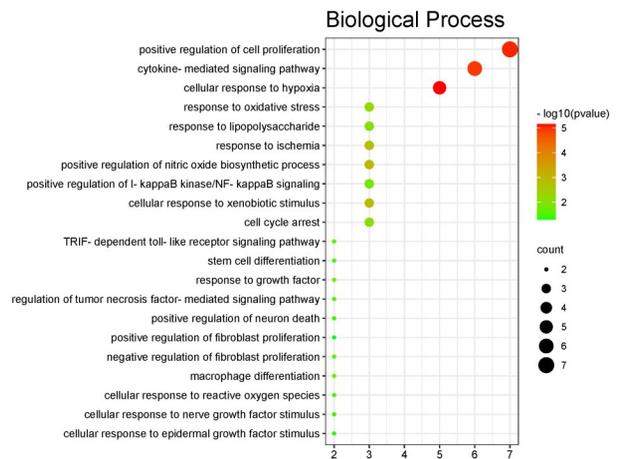


图4 三七治疗糖尿病足靶基因集的GO_BP分析图

2.6 KEGG信号通路富集分析 运用KEGG平台进一步对共同靶点进行通路富集分析,共发现170个相

关通路。结果显示三七治疗DF的作用机制可能与多种信号通路相关,如癌症相关通路、PI3K-AKT信号通路、MAPK信号通路、甲状腺激素信号通路、IL-17信号通路、鞘脂类信号通路、松弛素信号通路、P53信号通路、C型凝集素受体信号通路、T细胞受体信号通路、Ras信号通路、JAK-STAT信号通路、FoxO信号通路、TNF信号通路、Toll样受体信号通路、mTOR信号通路等。对KEGG结果进一步筛选DF相关信号通路,最终保留了37个通路及对应的13个共同靶点。随后基于Cytoscape建立共同靶点-信号通路网络,发现共同靶点主要集中参与的通路为PI3K-AKT信号通路,其次是MAPK信号通路、IL-17信号通路,而三七治疗DF起主要作用的共同靶点是AKT1、CHUK、MYC。最后修饰上述信号通路数据获得最终的信号通路作用图,可见这些通路之间存在着复杂的相互作用关系,也间接验证了三七治疗DF是通过多种有效成分-多靶点-多通路模式产生的生物学作用。见图5、图6。

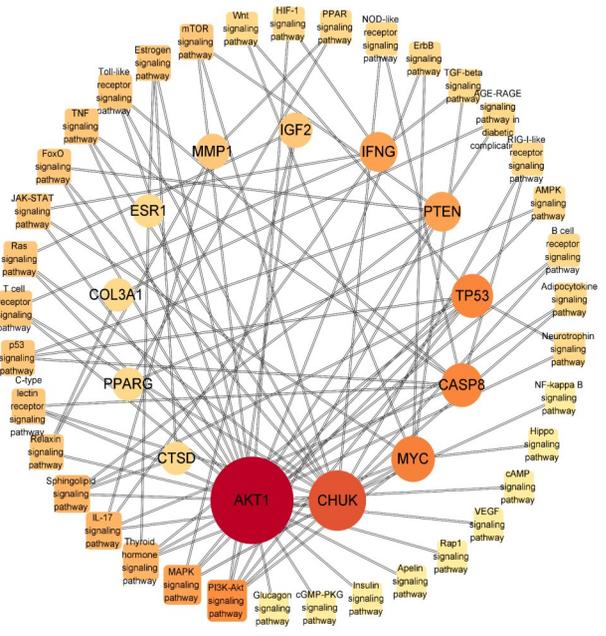


图5 三七治疗糖尿病足的靶点-信号通路网络图

2.7 分子对接结果 首先把三七活性成分视为配体,把共同靶点编码的蛋白视为受体,后从药物-活性成分-靶点拓扑网络中选出共同靶点相对应的配体进行AutoDock Vina对接,并计算每个复合体的结合能及结合方式,并取最低结合能进行分析。通常,结合能<-8 kcal/mol表示受体与配体自由结合能力强;结

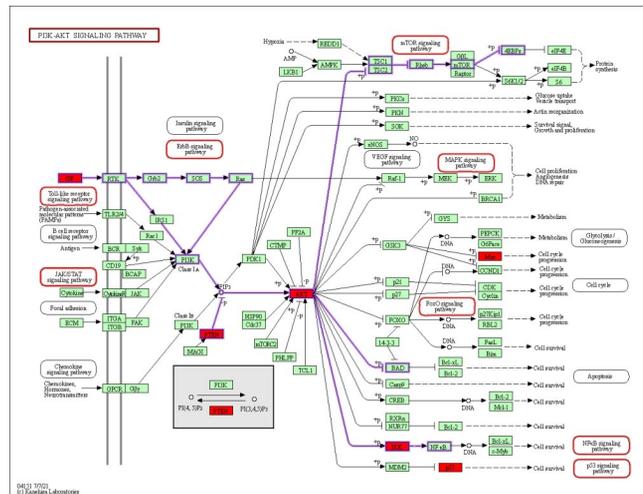


图6 三七治疗糖尿病足的主要信号通路图

合能<-5.5 kcal/mol表示自由结合能力较强;结合能<4.25 kcal/mol表示结合能力一般。结果显示,MMP1与Quercetin,AR与DFV,PPARG与Quercetin,CASP8与Beta-sitosterol,ESR1与Quercetin的结合能力强,其余对接的结合能力均显示较强。其中Quercetin与MMP1蛋白A链第180、181、182号位点的ASN、LEU、ALA以及第219号位点GLU以氢键对接,还与PPARG蛋白D链第259、271、285、342号位点的GLU、GLN、CYS、SER以氢键对接,此外还与ESR1蛋白A链第353、387、394、521号位点的GLU、LEU、ARG、GLY以氢键对接。DFV与AR蛋白A链第701、705、711、752号位点的LEU、ASN、GLN、ARG以氢键对接。研究表明三七活性成分与靶点可能通过上述结合模式进行结合,从而起到治疗DF的作用。见表2、图7。

3 讨论

本研究应用网络药理学方法与分子对接技术,预测了三七治疗DF的可能分子机制。富集分析结果提示三七的潜在作用机制可能涉及细胞增殖调控、炎症反应、氧化应激反应等多种密切相关的生物学过程。研究显示,AKT1、CHUK、MYC可能是参与三七治疗DF的主要靶点,并通过PI3K-AKT信号通路、MAPK信号通路、IL-17信号通路进行参与。另外分子对接结果显示配体与受体结合稳定,并提示槲皮素有可能是三七治疗DF的主要活性成分。

3.1 三七药理学分析 本研究筛选获得7个主要的三七活性成分,后绘制三七-活性成分-靶点拓扑网络发现槲皮素、谷甾醇、豆甾醇、人参皂苷rh2的节点数最多,故可认为其为三七治疗DF的主要活性成分。

表2 三七主要活性成分与靶点蛋白分子对接结果

受体 & 配体	种属	Pdb 数据库 蛋白编码	结合能 (Kcal/mol)
MMP1 & Quercetin	Hsp	966c	-10.0
AR & DFV	Hsp	1e3g	-9.4
PPARG & Quercetin	Hsp	1fm6	-8.5
CASP8 & Beta_sitosterol	Hsp	1f9e	-8.4
ESR1 & Quercetin	Hsp	1a52	-8.3
AR & Beta_sitosterol	Hsp	1e3g	-7.9
RUNX2 & Quercetin	Hsp	6vg8	-7.8
AR & Ginsenoside-Rh2	Hsp	1e3g	-7.6
COL3A1 & Quercetin	Hsp	2v53	-7.5
PTEN & Quercetin	Hsp	7juk	-7.3
SCN5A & Quercetin	Hsp	4djc	-7.1
SCN5A & Beta_sitosterol	Hsp	4djc	-7.1
MAOA & Stigmasterol	Hsp	2z5y	-6.9
IFNG & Quercetin	Hsp	1eku	-6.9
IFNG & Ginsenoside-Rh	Hsp	1eku	-6.9
SCN5A & Stigmasterol	Hsp	4djc	-6.8
AKT1 & Quercetin	Hsp	2uzr	-6.6
CHUK & Quercetin	Hsp	3brt	-6.4
GJA1 & Quercetin	Hsp	2ll2	-6.2
SCN5A & Diop	Hsp	4djc	-6.0
MYC & Quercetin	Hsp	1a93	-5.5
ESR1 & Quercetin	Hsp	1a52	-8.3

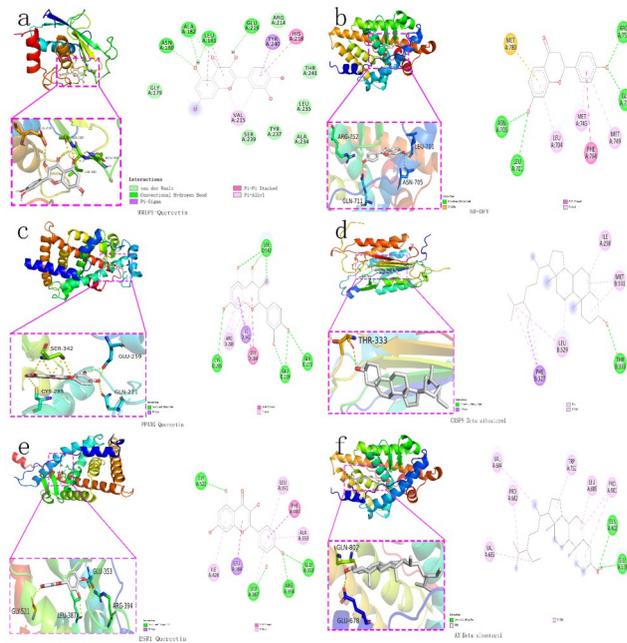
据研究发现,上述化合物具有广泛的药理学作用,如 Jayachandran M 等^[11-12]发现糖尿病大鼠脂质过氧化物水平升高,而在异槲皮素处理后,脂质过氧化物水平显著降低。此外,槲皮素还可以通过调节巨噬细胞从 M1 表型向 M2 表型的极化转换,从而抑制炎症反应^[13]。研究显示,谷甾醇与豆甾醇同样具有抗炎作用^[14];人参皂苷 rh2 则可通过 STAT3-miRNA 214 产生抗炎及免疫调节作用^[15]。这可能为三七治疗 DF 慢性炎症提供有利的依据。此外,相关研究发现槲皮素还可通过促进自噬以减轻高糖诱导的人脐静脉内皮细胞损伤,且可减轻氧化应激反应^[16-17],这为其治疗 DF 创面愈合提供了可靠依据。

在筛选出的三七主要活性成分中,槲皮素节点数目显著多于其他活性成分,可能与槲皮素类现象有关。究其原因,首先考虑到本研究以单味药物为研究对象,其次相关研究表明槲皮素的确在治疗 DF 时存在药理学活性,且槲皮素广泛存在于各种植物。

3.2 关键靶点及通路作用 通过交集三七活性成分靶点与 DF 疾病治疗靶点获得 20 个共同靶点,在此基础上通过筛选 DF 相关 KEGG 信号通路,最终获得 37 个通路和 13 个靶点,最后选取靶点-信号通路网络节点数排前三位的 AKT1、CHUK、MYC。

AKT 已被证明是参与调控细胞增殖、细胞凋亡、细胞迁移及葡萄糖代谢的 ACG 家族的丝氨酸/苏氨酸激酶。现认为 AKT1 是较为成熟的治疗 DF 的重要靶点,相关研究发现,AKT1 可通过下游的 mTOR/eNOS 调节血管内皮细胞增殖^[18-19]、成纤维细胞增殖^[20]、餐后血糖水平^[21],同时可以通过其下游的 IKK/NF- κ B 通路减少炎症因子的释放^[22]。此外还可以通过 PI3K/AKT 减轻胰岛 β 细胞的凋亡^[23],经 AKT/GSK3 β 可以促进胰岛 β 细胞的再生^[24],GSK3 进一步通过下游的 MYC 调节细胞增殖、迁移进而收敛创面^[25]。AKT/MAPK 同样在细胞增殖、炎症方面发挥着重要作用^[26]。此外,在 KEGG 信号通路分析中发现 JAK-STAT 信号通路、Toll 样受体信号通路主要集中于 PI3K-AKT 的上游,可能是三七治疗 DF 的生物学关键的起始部分。

CHUK 是一种保守的螺旋-环-螺旋激酶 (Conserved helix-loop-helix ubiquitous kinase),也称激酶 α 亚单位抑制剂 (IKK α /IKKA) 或 IKK1,是一种在 NF- κ B 通路起到重要作用的丝氨酸/苏氨酸激酶^[27]。在经典 NF κ B 通路中,正常条件下 NF κ B 与 I κ B 结合并失活,当受到外部刺激后,I κ B 磷酸化并解离 NF κ B 被激



a. MMP1 与 Quercetin 对接图; b. AR 与 DFV 对接图; c. PPARG 与 Quercetin 对接图; d. CASP8 与 Beta-sitosterol 对接图; e. ESR1 与 Quercetin 对接图; f. AR 与 Beta-sitosterol 对接图

图7 三七主要活性成分与靶点蛋白分子对接模式图

活;在非经典通路中,在外部刺激下磷酸化的IKK α 与NIK(NF- κ B诱导激酶)结合,进而激活NF- κ B通路^[28-29]。研究发现,NF- κ B通路主要在细胞炎症、生长凋亡等生物学过程中起到重要作用,这与本研究结果相一致,侧面印证了三七治疗DF的有效性。

最后,MYC是最早发现于癌症的基因,包括C-myc、N-myc、L-myc、R-myc,具有促进细胞增殖、分化、转化的多种生物学作用^[30]。例如,Zhang J发现DF中C-myc通过Wnt/ β -catenin途径提高表达量,进而促进人类永生细胞(Human Keratinocytes Cell, Ha-CaT)增殖并抑制其迁移和分化,而敲除C-myc则可以促进分化进而促进糖尿病足创面的愈合^[31-32]。因此AKT1、CHUK、MYC可能是三七治疗DF的潜在靶点。

4 结语

本研究采用网络药理学方法,探讨三七的有效成分及其治疗DF的潜在机制。三七治疗DF的作用机制可能与细胞增殖调控、炎症反应、氧化应激反应三个主要的生物学过程密切相关。笔者就参与这些生物过程的PI3K-AKT信号通路、MAPK信号通路、IL-17信号通路中确定了AKT1、CHUK、MYC三个重要的治疗靶点。此外进行分子对接结合能表示三七活性成分与靶点的结合稳定,为三七治疗DF的治疗靶点研究提供了新的线索。

参考文献

[1] ARMSTRONG D G, BOULTON A J, BUS S A. Diabetic foot ulcers and their recurrence[J]. *New Engl J Med*, 2017, 376(24): 2367-2375.
 [2] PITOCOCO D, SPANU T, DI LEO M, et al. Diabetic foot infections: a comprehensive overview[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(2): 26-37.
 [3] 马利军,孙官文. Ilizarov外固定架在骨科中的应用进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(2): 311-315.
 [4] 郭家幸,孙官文,包呼和,等. 胫骨横骨搬运治疗慢性下肢缺血性疾病的Meta分析[J]. *重庆医学*, 2022, 51(3): 485-490.
 [5] 白彬,孙官文. 负压封闭引流的临床应用进展[J]. *亚洲临床医学杂志*, 2020, 3(7): 44-48.
 [6] LIU YH, QIN H Y, ZHONG Y Y, et al. Neutral polysaccharide from panax notoginseng enhanced cyclophosphamide antitumor efficacy in hepatoma H22-bearing mice[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 37.
 [7] ZHANG C, ZHANG S, WANG L, et al. The RIG-I signal pathway mediated panax notoginseng saponin anti-inflammatory effect in ischemia stroke[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8878428.
 [8] LIU S, YANG Y, QU Y, et al. Structural characterization of a novel polysaccharide from panax notoginseng residue and its immunomodulatory

activity on bone marrow dendritic cells[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 161: 797-809.
 [9] ZHONG H, YU H, CHEN B, et al. Protective effect of total panax notoginseng Saponins on retinal ganglion cells of an optic nerve crush injury rat model[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 4356949.
 [10] GUO X, SUN W, LUO G, et al. Panax notoginseng saponins alleviate skeletal muscle insulin resistance by regulating the IRS1-PI3K-AKT signaling pathway and GLUT4 expression[J]. *FEBS Open Bio*, 2019, 9(5): 1008-1019.
 [11] JAYACHANDRAN M, WU Z, GANESAN K, et al. Isoquercetin up-regulates antioxidant genes, suppresses inflammatory cytokines and regulates AMPK pathway in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 303: 62-69.
 [12] JAYACHANDRAN M, ZHANG T, WU Z, et al. Isoquercetin regulates SREBP-1C via AMPK pathway in skeletal muscle to exert antihyperlipidemic and anti-inflammatory effects in STZ induced diabetic rats[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(1): 593-602.
 [13] FU J, HUANG 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.
 [14] YONGABI K A, NOVAKOVIE M, BUKVICKI D, et al. Management of diabetic bacterial foot infections with organic extracts of liverwort *Marchantia debilis* from cameroon[J]. *Nat Prod Commun*, 2016, 11(9): 1333-1336.
 [15] CHEN X, XU T, LV X, et al. Ginsenoside Rh2 alleviates ulcerative colitis by regulating the STAT3/miR-214 signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 274: 113997.
 [16] REZABAKHSH A, RAHBARGHAZI R, MALEKINEJAD H, et al. Quercetin alleviates high glucose-induced damage on human umbilical vein endothelial cells by promoting autophagy[J]. *Phytomedicine*, 2019, 56: 183-193.
 [17] 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.
 [18] WEI F, WANG A, WANG Q, et al. Plasma endothelial cells-derived extracellular vesicles promote wound healing in diabetes through YAP and the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(12): 12002-12018.
 [19] QU K, CHA H, RU Y, et al. Buxuhayu decoction accelerates angiogenesis by activating the PI3K-Akt-eNOS signalling pathway in a streptozotocin-induced diabetic ulcer rat model[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 273: 113824.
 [20] LIN YT, CHEN L K, JIAN D Y, et al. Visfatin promotes monocyte adhesion by upregulating ICAM-1 and VCAM-1 expression in endothelial cells via activation of p38-PI3K-Akt signaling and subsequent ROS production and IKK/NF- κ B activation[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52(6): 1398-1411.

(下转第60页)