

缺氧诱导因子1 α 在糖尿病足溃疡中的作用机制 及中药干预研究进展

周君 朱艳国* 刘红喜

(甘肃省中医院骨髓炎病科, 兰州 730050)

摘要 糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)作为糖尿病严重的并发症,其难愈性创面与高致残率密切相关。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)是细胞响应缺氧的核心转录因子,在DFU的病理进程中发挥关键作用。高糖及炎症微环境常导致HIF-1 α 表达与活性失调。一方面,持续高糖和氧化应激可抑制HIF-1 α 功能,削弱其介导的血管生成、能量代谢及细胞保护作用,加剧组织缺血缺氧和内皮损伤,阻碍修复;另一方面,溃疡局部慢性炎症区某些细胞中HIF-1 α 可能异常激活,促进促炎因子和基质金属蛋白酶释放,加重组织破坏。这种矛盾性失调深刻影响炎症反应、血管新生、细胞增殖迁移及基质重塑,是创面迁延不愈的重要机制。近年研究发现,黄芪甲苷、姜黄素、白藜芦醇等中药单体及补阳还五汤等中药复方,可通过多种途径影响HIF-1 α 表达从而促进创面愈合。该研究揭示了中药调控HIF-1 α 的优势,为深入理解DFU机制和开发基于HIF-1 α 的中西医结合新疗法提供了重要依据。

关键词 糖尿病足; 溃疡; 创面愈合; 缺氧诱导因子-1 α ; 中药

Research Progress on the Mechanism of Hypoxia Inducible Factor-1 α in Diabetes Foot Ulcer and the Intervention of Traditional Chinese Medicine

ZHOU Jun, ZHU Yanguo*, LIU Hongxi

(Osteomyelitis Department, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

Abstract DFU (diabetes foot ulcer) is a serious complication of diabetes, and its refractory wound is closely related to the high disability rate. HIF-1 α (hypoxia inducible factor-1 α) is a core transcription factor that mediates cellular responses to hypoxia and plays a pivotal role in the pathogenesis of DFU. High glucose and inflammatory micro-environment often lead to dysregulation of HIF-1 α expression and activity. On the one hand, sustained high glucose and oxidative stress can inhibit the function of HIF-1 α , weaken its mediated angiogenesis, energy metabolism, and cell protection, exacerbate tissue ischemia, hypoxia, and endothelial damage, and hinder repair; on the other hand, HIF-1 α may be abnormally activated in certain cells in the chronic inflammatory area of the ulcer, promoting the release of pro-inflammatory factors and matrix metalloproteinases, and exacerbating tissue damage. This contradictory imbalance profoundly affects inflammatory response, angiogenesis, cell proliferation and migration, and matrix remodeling, and is an important mechanism for wound persistence and non-healing. In recent years, research has found that monomers of traditional Chinese medicine such as astragaloside IV, curcumin, resveratrol, and compound formulas of traditional Chinese medicine such as Buyang Huanwu Tang can promote wound healing by affecting HIF-1 α through

收稿日期: 2025-07-09

接受日期: 2025-09-12

甘肃省自然科学基金(批准号: 23JRRA1237)资助的课题

*通信作者。Tel: 15002508456, E-mail: 375146748@qq.com

Received: July 9, 2025

Accepted: September 12, 2025

This work supported by the Natural Science Foundation of Gansu Province (Grant No.23JRRA1237)

*Corresponding author. Tel: +86-15002508456, E-mail: 375146748@qq.com

multiple pathways. These studies reveal the advantages of multi-target regulation of HIF-1 α by traditional Chinese medicine, providing important evidence for a deeper understanding of the mechanism of DFU and the development of new integrated Chinese and Western medicine therapies based on HIF-1 α .

Keywords diabetes foot; ulcer; wound healing; hypoxia inducible factor-1 α ; traditional Chinese medicine

糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)作为糖尿病最棘手的慢性并发症之一,全球患病率持续升高,约19%的糖尿病患者在其病程中面临足部溃疡风险,其中14%~24%面临截肢,五年内死亡率高达50%~70%,DFU造成重大公共卫生负担^[1]。DFU的难愈性本质源于高血糖诱导的多层次病理网络——微循环障碍、慢性炎症、神经病变及感染相互交织,而组织持续缺氧被认为是阻碍创面修复的核心环节。在长期高糖环境下,血管内皮功能障碍导致组织灌注不足,加之血液流变学异常与基底膜增厚,共同形成“缺氧恶性循环”^[2]。在此过程中,缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)这一调控细胞氧稳态的核心转录因子的动态平衡被打破,其逐渐被揭示为DFU病理转归的关键分子枢纽。HIF-1 α 在生理性缺氧中通过激活数百个靶基因(如*VEGF*、*EPO*、*GLUT1*等),协调血管新生、红细胞生成及糖酵解等适应性反应^[3]。然而在DFU复杂微环境中,高糖、氧化应激与慢性炎症构成三重病理压力,导致HIF-1 α 调控呈现矛盾性失序。一方面,持续高血糖通过激活脯氨酰羟化酶2(prolyl hydroxylase 2, PHD2)促进HIF-1 α 的泛素化降解,抑制VEGF等促修复因子表达;同时,线粒体ROS表达量激增可破坏HIF-1 α 与CBP/p300共激活因子的结合,削弱HIF-1 α 的转录活性。这种功能性抑制直接导致血管生成障碍、能量代谢失调及细胞存活率下降,加剧组织缺血坏死^[4]。而另一方面,在溃疡边缘组织的巨噬细胞及成纤维细胞中,局部缺氧与炎症因子(如TNF- α 、IL-1 β)又可能异常激活HIF-1 α ,通过诱导MMP-9过度表达促进细胞外基质降解,或通过NF- κ B交叉对话放大炎症级联,形成“炎症-缺氧”正反馈环路。这种时空特异性的调控紊乱,使HIF-1 α 从本应促进修复的“保护者”异化为阻碍愈合的“矛盾因子”,成为DFU由急性损伤向慢性创面转化的重要推手^[5]。当前西医干预虽能部分改善缺氧,却难以系统纠正HIF-1 α 通路的双向失衡,且存在成本高、稳定性差等局限。中医药基于“气血理论”与“祛腐生肌”原则,在DFU治疗中展现出多通路协同调控的

优势。中药可能通过“双向调节”恢复HIF-1 α 的动态平衡:在缺血区激活其促血管生成功能,在炎症区抑制其促炎效应,从而打破DFU的病理闭环^[6]。本综述聚焦HIF-1 α 在DFU中的双重角色及其调控网络,系统阐述高糖微环境对其表达、降解及功能的特异性影响;同时梳理近年来中药单体及复方干预HIF-1 α 通路促进创面修复的实验与临床证据,深度解析中药“多成分-多靶点-多效应”的作用模式,为DFU的治疗策略提供新思路和新方法。

1 HIF-1 α 的结构及功能

HIF-1 α 是缺氧诱导因子的核心亚基,作为转录因子在低氧条件下稳定存在,感知细胞氧浓度变化,调控众多靶基因表达,参与低氧下的生理与病理过程^[7]。

1.1 HIF-1 α 的结构

HIF-1 α 作为缺氧诱导因子的关键亚基,其分子结构是其感知氧信号和调控基因表达的基础。它由多个功能结构域组成。其N末端包含一个基本的螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, bHLH)结构域,负责识别并结合靶基因上的缺氧反应元件(hypoxia response element, HRE)。PAS(Per-ARNT-Sim)结构域(含PAS-A和PAS-B)则主要介导HIF-1 α 与其稳定伴侣蛋白ARNT形成具有转录活性的异源二聚体^[8]。位于分子中部的氧依赖降解域(oxygen-dependent degradation domain, ODDD)是HIF-1 α 稳定性的核心调控枢纽。在常氧条件下,ODDD域内特定的脯氨酸残基(如Pro402和Pro564)被脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)羟基化。这一修饰成为分子“开关”,使肿瘤抑制蛋白pVHL能够高亲和力结合HIF-1 α ^[9]。pVHL作为E3泛素连接酶复合物的识别组分,会招募泛素化系统标记HIF-1 α ,导致其被26S蛋白酶体快速降解,维持其在常氧下的极低水平。HIF-1 α 的C末端承载转录激活功能,包含两个转录激活域(transcription activation domain, TAD): N-TAD和C-TAD。它们负责在缺氧条件下募集必需的共激活因子(如CBP/p300)和转录因子,启动靶基因转录^[10]。值得注意的是, C-TAD的活性也受氧调

控: 常氧下, 其内部特定天冬酰胺残基(Asn803)会被另一种羟化酶(FIH-1)羟化, 阻碍CBP/p300结合, 从而抑制C-TAD的转录活性。因此, 缺氧同时解除C-TAD对HIF-1 α 蛋白稳定性和转录活性的双重抑制^[11]。此外, 核定位信号(nucleolar localisation signal, NLS)确保其能进入细胞核行使功能。这些结构域的精密协作赋予了HIF-1 α 核心的氧感知与转录调控能力^[12]。

1.2 HIF-1 α 的效应

当缺氧发生时, 稳定的HIF-1 α 与ARNT形成活性复合物, 结合靶基因上的HRE, 启动关键基因表达。首先, HIF-1 α 的功能是提升细胞的氧输送能力: 通过诱导促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)表达增加红细胞生成, 并上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体表达, 驱动新血管生成(血管新生)以改善局部血流, 同时优化血管功能^[13]。其次, 它可重塑能量代谢以适应缺氧: 指导细胞从需氧的氧化磷酸化转向糖酵解, 通过上调葡萄糖转运体1(glucose transporter 1, GLUT1)、糖酵解酶及丙酮酸脱氢酶激酶1(pyruvate dehydrogenase kinase isozyme 1, PDK1)的表达, 抑制丙酮酸进入线粒体, 促进乳酸生成, 确保持续的ATP供应^[14]。再次, 它可通过诱导促存活因子(如IGF-2)表达以及抑制凋亡因子和自噬相关基因表达, 进而支持细胞在缺氧压力下生存; 影响细胞周期, 并在组织损伤时调控细胞迁移和基质重塑, 促进细胞修复^[15]。因此, HIF-1 α 精密调控对缺氧生存至关重要, 其失调可深刻影响重大疾病进程, HIF-1 α 可作为DFU的关键治疗靶标^[16]。

2 HIF-1 α 在DFU中的生物标志物作用

在DFU的病理进程中, HIF-1 α 作为关键生物标志物, 其表达水平直接关联创面愈合能力。研究发现, DFU患者创面边缘组织的HIF-1 α 表达水平显著低于正常愈合组织, 且与愈合不良呈负相关: 愈合不佳组的HIF-1 α mRNA和蛋白水平均低于愈合佳组, 而miR-92a通过靶向结合HIF-1 α mRNA的3'-UTR抑制其表达, 进而下调VEGF的表达, 最终阻碍血管生成^[17]。动物模型进一步证实, 糖尿病足大鼠创面中HIF-1 α 表达水平降低伴随炎症因子(如IL-6、TNF- α)水平升高和氧化应激加剧, 而干预手段如前列地尔、黄芩苷或蒙药哈它各其-7可通过上调HIF-1 α 及其下游因子(如VEGF、SDF-1)的表达, 促进新生血管形

成和胶原沉积, 加速创面愈合^[18]。此外, HIF-1 α 的表达受晚期糖基化终末产物(advanced glycation end-products, AGEs)通路调控: 糖尿病难愈创面中AGEs及其受体(receptor of advanced glycation end product, RAGE)的积累抑制HIF-1 α 活性, 而康复新液等治疗通过抑制AGEs/RAGE轴, 间接恢复HIF-1 α 功能, 改善组织修复^[19]。综上, HIF-1 α 不仅是评估DFU愈合潜力的动态生物标志物, 还是多靶点治疗的关键响应指标, 其表达强度可预测抗炎、促血管生成及抗氧化应激的治疗效果。

3 HIF-1 α 在DFU中的作用机制

在DFU中, 高血糖持续损害HIF-1 α 功能, 其表现主要体现在五方面: 第一, 缺氧环境下其稳定性与活性严重不足, 无法启动有效应答; 第二, 导致关键促血管因子如VEGF生成量锐减, 血管新生受阻, 局部缺血加剧; 第三, 引起巨噬细胞功能紊乱, 抗感染能力下降且炎症反应失调; 第四, 显著削弱成纤维细胞和角质细胞的迁移、增殖能力, 阻碍组织修复; 第五, 影响葡萄糖代谢相关基因的调控, 进一步恶化伤口微环境。这些缺陷共同构成溃疡难愈的核心机制^[20-31]。

3.1 缺氧应答

在DFU的病理进程中, 持续性高血糖环境对HIF-1 α 功能的系统性破坏始于最基础的缺氧感知层面: 生理状态下, 组织缺氧会降低PHD活性, 减少对HIF-1 α 的羟化修饰, 使其免于被pVHL泛素化降解, 从而在细胞内稳定积累并活化。然而, 糖尿病特有的高血糖环境却颠覆了这一保护机制^[20]。过量葡萄糖代谢引发线粒体功能紊乱和NADPH氧化酶异常活化, 细胞内产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS), 反常地提高了PHD(尤其是PHD2)的活性, 导致HIF-1 α 即使在深度缺氧状态下仍被持续羟化标记^[21]。同时, 高血糖衍生的AGEs通过与受体RAGE结合, 激活蛋白激酶C- β II(protein kinase C- β II, PKC- β II)和核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路, 不仅抑制HIF-1 α 的基因转录, 更促进其异常磷酸化与乙酰化修饰, 进一步削弱其稳定性及与DNA的结合能力^[19]。亢进的泛素-蛋白酶体系统和自噬途径则加速了其降解。这些因素共同阻止了HIF-1 α 的初始应答, 使得溃疡创面丧失了关键的缺氧预警与动员能力^[22]。

3.2 血管生成

HIF-1 α 功能崩溃随即引发下游效应链断裂。其血管生成程序遭受破坏。作为核心转录调控因子,失效的HIF-1 α 无法驱动血管内皮生长因子-A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)、胎盘生长因子(placental growth factor, PlGF)及其受体VEGFR1/2(vascular endothelial growth factor receptor 1/2)、基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor 1 α , SDF-1 α)以及EPO等关键因子的有效表达^[23]。SDF-1 α 的缺失严重削弱了内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)向缺血部位的归巢能力,而VEGF家族成员表达水平的减少则直接导致了内皮细胞增殖停滞、迁移受阻、管腔形成障碍。即使有零星的新生血管萌芽,其也会因结构紊乱、通透性增高、缺乏周细胞覆盖而功能不全^[24]。血管内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)作为HIF-1 α 的靶基因,其表达水平下降进一步损害血管舒张功能,加剧局部缺血。微循环的持续衰竭将创面拖入“缺氧-无新生血管-更缺氧”的恶性循环^[25]。

3.3 炎症调控

HIF-1 α 本是协调缺氧炎症反应的关键枢纽,其功能缺陷导致巨噬细胞极化严重失衡,进而导致巨噬细胞无法向抗炎促修复的M2型有效转化,反而持续滞留在促炎破坏性的M1状态,大量分泌TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等炎性因子,造成组织持续性损伤,并强力抑制成纤维细胞功能^[26]。同时,HIF-1 α 调控的精氨酸酶-1(arginase-1, Arg1)、甘露糖受体(CD206)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白细胞介素-10(interleukin 10, IL-10)等抗炎及促修复因子表达缺失,进而导致巨噬细胞的吞噬功能显著减弱,坏死碎片和病原体清除效率低下^[27]。炎症激活大量中性粒细胞,其过度活跃的中性粒细胞胞外诱捕网(NETosis)释放大量的蛋白酶和活性氧,对组织造成二次破坏并阻碍细胞迁移^[28]。

3.4 代谢适应

在缺氧环境下,细胞依赖HIF-1 α 启动的代谢重编程是其生存和功能维持的生命线——即从依赖线粒体的氧化磷酸化转向糖酵解供能。然而,糖尿病足溃疡中HIF-1 α 的失效导致葡萄糖转运体(GLUT1/GLUT3)表达下调,细胞无法有效摄取葡萄糖燃料;糖酵解关键酶如己糖激酶(hexokinase, HK)、磷酸果糖激酶-1(phosphofructokinase-1,

PFK1)、丙酮酸激酶M2型(pyruvate kinase isozyme type M2, PKM2)、乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)的合成严重不足,使得糖酵解通量骤减,ATP生成匮乏^[29]。更严重的是,HIF-1 α 诱导的丙酮酸脱氢酶激酶1表达缺失,HIF-1 α 无法有效抑制丙酮酸脱氢酶复合体,导致丙酮酸在缺氧环境下仍持续涌入功能失调的线粒体,产生过量ROS,形成额外的氧化损伤压力。这种深重的能量危机直接损坏了角质形成细胞和成纤维细胞等修复核心单元——它们因能量枯竭而丧失增殖、迁移及合成胶原等能力^[30]。

3.5 细胞修复

角质形成细胞的再上皮化进程因HIF-1 α 调控的整合素(如 α 5 β 1、 α v β 6)、表皮生长因子受体配体等迁移相关因子表达受到抑制而严重迟滞,创面无法实现表皮覆盖。成纤维细胞则陷入功能全面抑制:增殖与迁移能力下降,向收缩性肌成纤维细胞分化受阻(α -平滑肌肌动蛋白/ α -SMA表达水平减少),合成胶原(I、III型)等关键细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的能力锐减,导致肉芽组织形成不良、薄弱无力^[31]。更致命的是细胞外基质重塑的失控:HIF-1 α 失效打破了其调控的基质金属蛋白酶(MMP-1、MMP-2、MMP-9、MMP-14)及其组织抑制剂之间的精密平衡^[5]。在炎症因子刺激下,MMPs(尤其是MMP-2、MMP-9)活性相对或绝对升高,导致新生基质和基底膜被过度降解。这不仅会降低创面结构的稳定性,阻碍细胞黏附与迁移,降解产生的片段(如内皮抑素/Endostatin)也会进一步抑制血管新生,形成又一处负反馈循环^[28]。

4 中药调控HIF-1 α 治疗DFU

在DFU的病理进程中,中药单体及复方通过多靶点协同干预,逐层突破高血糖对HIF-1 α 通路的破坏,重建系统性缺氧应答能力,最终驱动创面愈合。其作用机制呈现紧密衔接的连续性^[28]。

4.1 稳定蛋白

糖尿病高血糖环境引发的氧化应激和AGEs积累,是影响HIF-1 α 稳定性的重要因素。黄芪苷和姜黄素可有效抑制线粒体及NADPH氧化酶来源的ROS生成,阻断其对脯氨酰羟化酶PHD2的异常激活,减少HIF-1 α 的羟化标记^[32]。黄芩素可竞争性结合RAGE受体,阻断AGEs-RAGE信号轴,抑制下游

PKC- β II/NF- κ B通路对HIF-1 α 的转录抑制及翻译后修饰干扰^[33]。丹参酮IIA则深入泛素化环节, 阻断pVHL对羟化HIF-1 α 的识别^[34]。雷公藤多苷可通过稳定HSP90复合物, 防止其错误折叠降解^[35]。赵红敏^[36]研究发现, 以补气活血、解毒通络为功效的中药复方糖脉通可通过逆转HIF-1 α 、VEGF mRNA的异常表达干预早期糖尿病下肢血管病变。

4.2 调控血管生成

稳定的HIF-1 α 需要高效的启动转录程序。人参皂苷Rg1可增强HIF-1 α 与DNA的结合力, 强力驱动血管内皮生长因子(VEGF-A、PlGF)及其受体(VEGFR2)的表达^[37]。淫羊藿苷可通过PI3K/Akt通路放大这一效应, 并抑制血管生成拮抗因子的表达^[38]。三七皂苷R1可特异性上调趋化因子SDF-1 α 表达, 引导内皮祖细胞精准靶向缺血创面, 分化为新生血管内皮细胞^[39]。白藜芦醇则可通过HIF-1 α 依赖性途径诱导eNOS表达, 改善血管舒张功能, 从而提升新生血管的成熟度与稳定性, 最终使功能性微血管网络得以重建, 打破“缺氧-无血管-更缺氧”的恶性循环^[40]。李雪晶等^[41]研究发现, 中药复方一效膏可通过促进VEGF和HIF-1 α 的基因表达, 促进创面毛细血管增生, 改善糖尿病小鼠皮肤溃疡局部的血液供应, 促使新生肉芽组织形成, 加快创面修复。

4.3 平衡能量代谢

血管新生需改善供氧, 而修复细胞需要能量^[29]。小檗碱可上调葡萄糖转运体GLUT1/GLUT3表达, 增强角质形成细胞和成纤维细胞的葡萄糖摄取能力。槲皮素则可提高HIF-1 α 对糖酵解关键酶(HK2、PFK1、PKM2、LDHA)的转录活性, 加速葡萄糖向乳酸转化, 提升ATP生成效率^[42]。丹皮酚可强化HIF-1 α 对PDK1的诱导, 有效抑制丙酮酸脱氢酶复合体的活性, 阻止丙酮酸涌入功能紊乱的线粒体, 避免缺氧下ROS的产生^[38]。徐晶晶等^[19]研究发现, 糖尿病难愈合创面的预后与AGEs、RAGE、HIF-1 α 的表达水平密切相关; 康复新液可通过调控AGEs/RAGE信号通路活化影响HIF-1 α 表达, 进而促进创面愈合。这一系列调整使修复细胞获得充足能量。

4.4 调控炎症反应

苦参碱和穿心莲内酯可协同作用减弱炎症反应。苦参碱促进HIF-1 α 介导的Arg1、CD206、IL-10等M2型标记物表达, 穿心莲内酯可抑制NF- κ B过度活化, 减少TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子分泌, 共同驱动

巨噬细胞由破坏性M1型向修复性M2型转化^[43]。大黄酚可通过上调CD39/CD73的表达, 促进胞外ATP水解为腺苷, 通过A2A受体抑制中性粒细胞及巨噬细胞的过度活化^[44]。木犀草素可抑制中性粒细胞NETosis, 减少蛋白酶介导的组织损伤。炎症反应由此从持续剧烈反应转为适度可控, 巨噬细胞有效清除坏死组织并分泌TGF- β 等促修复因子, 炎症微环境向可控方向发展^[45]。鲍亚玲等^[46]研究发现, 黄芪阳和汤能调控PI3K/Akt/NF- κ B信号通路, 增加HIF-1 α 的表达水平, 抑制DFU大鼠炎症反应, 促进血管新生, 从而促进创面愈合。

4.5 影响细胞修复

中药可促进受损细胞的修复。阿魏酸通过HIF-1 α 上调整合素(α 5 β 1、 α v β 6)及EGFR配体表达, 增强角质形成细胞迁移能力, 加速创面愈合^[47]。川芎嗪可激活TGF- β /Smad通路, 促进成纤维细胞向肌成纤维细胞分化, 并刺激胶原I/III合成, 促进肉芽组织生长^[48]。柚皮苷可精细调控HIF-1 α 依赖的MMP-2/MMP-9与TIMP-1平衡, 抑制基质金属蛋白酶的过度活化, 保护新生基质免受病理性降解, 实现瘢痕愈合^[49]。凌含鹏等^[50]研究发现, 益气活血通阳法通过调节血糖, 改善组织缺氧、应激状态, 调控SDF-1 mRNA及HIF-1 α 表达, 修复已损伤的血管内皮, 促进血管新生。

5 总结

DFU作为糖尿病严重的慢性并发症, 其复杂的病理机制与难愈性给临床治疗带来巨大挑战。HIF-1 α 作为细胞感知和适应缺氧环境的核心调控因子, 在DFU发生发展中扮演着复杂而关键的角色。一方面, 其通过调控下游靶基因参与血管新生、能量代谢、炎症反应等过程, 是维持组织稳态与启动修复不可或缺的分子枢纽; 另一方面, 在DFU持续的病理状态下, HIF-1 α 的表达与功能异常, 往往导致血管生成障碍、炎症级联放大及组织损伤加剧, 使DFU深陷“缺氧-炎症-损伤”的恶性循环。近年来, 中医药干预HIF-1 α 信号通路以改善DFU症状的研究展现出独特优势与广阔前景。众多研究表明, 中药干预形成“稳定分子-重建血管-保障能量-调控炎症-终末修复”的连续作用链, 多靶点逆转糖尿病足溃疡的病理级联。相较于单一生长因子补充策略, 其系统性重塑缺氧应答网络的能力, 为攻克难愈性创面提供了独特治疗价值, 体现了中医药整体调节、标本兼

治的特色。然而, 现有研究仍多集中于动物实验与体外研究, 其作用机制的深度解析(如精确的分子靶点、信号网络互作)、临床转化应用的规范化评价以及中药复方复杂体系作用本质的阐明, 仍是未来亟待突破的关键方向。深入探索HIF-1 α 在DFU中的精细调控网络, 并积极挖掘中医药干预该靶点的临床价值, 将为开发更安全、有效的DFU防治新策略提供重要思路。

参考文献 (References)

- [1] 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): 209-21.
- [2] DENG H, LI B, SHEN Q, et al. Mechanisms of diabetic foot ulceration: a review [J]. *J Diabetes*, 2023, 15(4): 299-312.
- [3] WANG Z, FENG C, LIU H, et al. Hypoxia-induced adipose derived stem cells-derived exosomes promote diabetic wound healing through circ-0001747/miR-199a-5p/HIF-1 α axis [J]. *Arch Dermatol Res*, 2025, 317(1): 456.
- [4] PENG J, ZHU H, RUAN B, et al. MiR-155 promotes m6A modification of SOX2 mRNA through targeted regulation of HIF-1 α and delays wound healing in diabetic foot ulcer *in vitro* models [J]. *J Diabetes Investig*, 2025, 16(1): 60-71.
- [5] LIU J, HUANG X, SU H, et al. Tibial cortex transverse transport facilitates severe diabetic foot wound healing via HIF-1 α -induced angiogenesis [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 2681-96.
- [6] ZHANG J, SHI Y, WANG J, et al. Mechanisms of Huhuang decoction in treating diabetic wounds: a network pharmacological and experimental study [J]. *Int J Med Sci*, 2025, 22(8): 1811-24.
- [7] CHEN W, WU P, YU F, et al. HIF-1 α regulates bone homeostasis and angiogenesis, participating in the occurrence of bone metabolic diseases [J]. *Cells*, 2022, 11(22): 3552.
- [8] LEE S Y, LEE A R, CHOI J W, et al. IL-17 induces autophagy dysfunction to promote inflammatory cell death and fibrosis in keloid fibroblasts via the STAT3 and HIF-1 α dependent signaling pathways [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 888719.
- [9] SHI S, OU X, LIU C, et al. Research progress of HIF-1 α on immunotherapy outcomes in immune vascular microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1549276.
- [10] SHEN Z, YU N, ZHANG Y, et al. The potential roles of HIF-1 α in epithelial-mesenchymal transition and ferroptosis in tumor cells [J]. *Cell Signal*, 2024, 122: 111345.
- [11] ZHANG Q, QIN Y, SUN X, et al. Sodium butyrate blocks the growth of colorectal cancer by inhibiting the aerobic glycolysis mediated by SIRT4/HIF-1 α [J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 403: 111227.
- [12] TANG Y Y, WANG D C, WANG Y Q, et al. Emerging role of hypoxia-inducible factor-1 α in inflammatory autoimmune diseases: a comprehensive review [J]. *Front Immunol*, 2023, 13: 1073971.
- [13] QIU Z K, ZHANG M Z, ZHANG W C, et al. Role of HIF-1 α in pathogenic mechanisms of keloids [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2023, 22(5): 1436-48.
- [14] LI R L, HE L Y, ZHANG Q, et al. HIF-1 α is a potential molecular target for herbal medicine to treat diseases [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 4915-49.
- [15] UBAID S, KASHIF M, LAIQ Y, et al. Targeting HIF-1 α in sickle cell disease and cancer: unraveling therapeutic opportunities and risks [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2024, 28(5): 357-73.
- [16] SHMAKOVA A, FROST M, BATIE M, et al. PBRM1 cooperates with YTHDF2 to control HIF-1 α protein translation [J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1425.
- [17] ANGUIANO-HERNANDEZ Y M, CONTRERAS-MENDEZ L, DE LOS ANGELES HERNANDEZ-CUETO M, et al. Modification of HIF-1 α , NF- κ B, IGFBP-3, VEGF and adiponectin in diabetic foot ulcers treated with hyperbaric oxygen [J]. *Undersea Hyperb Med*, 2019, 46(1): 35-44.
- [18] ZHU Y, WANG Y, JIA Y, et al. Roxadustat promotes angiogenesis through HIF-1 α /VEGF/VEGFR2 signaling and accelerates cutaneous wound healing in diabetic rats [J]. *Wound Repair Regen*, 2019, 27(4): 324-34.
- [19] 徐晶晶, 童世红, 舒国斌, 等. 康复新液对糖尿病难愈合创面中AGEs、RAGE及HIF-1表达水平的影响[J]. *广东医学*(XU J J, TONG S H, SHU G B, et al. Effect of Kangbixin liquid on the expression levels of AGEs, RAGE, and HIF-1 in diabetic non-healing wounds [J]. *Guangdong Medical Journal*), 2024, 45(2): 231-5.
- [20] THEOCHARIDIS G, THOMAS B E, SARKAR D, et al. Single cell transcriptomic landscape of diabetic foot ulcers [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 181.
- [21] ZHU D, WEI W, ZHANG J, et al. Mechanism of damage of HIF-1 signaling in chronic diabetic foot ulcers and its related therapeutic perspectives [J]. *Heliyon*, 2024, 10(3): e24656.
- [22] WANG Q, YING X, HUANG Q, et al. Exploring the role of tRNA-derived small RNAs (tsRNAs) in disease: implications for HIF-1 pathway modulation [J]. *J Mol Med*, 2024, 102(8): 973-85.
- [23] HU Y J, SONG C S, JIANG N. Single nucleotide variations in the development of diabetic foot ulcer: a narrative review [J]. *World J Diabetes*, 2022, 13(12): 1140-53.
- [24] HARITHPRIYA K, JAYASURIYA R, MILAN K L, et al. Epigenetic regulation of Nrf2-mediated angiogenesis in diabetic foot ulcer progression: role of histone deacetylases [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2024, 760: 110133.
- [25] LIN C J, LAN Y M, OU M Q, et al. Expression of miR-217 and HIF-1 α /VEGF pathway in patients with diabetic foot ulcer and its effect on angiogenesis of diabetic foot ulcer rats [J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(11): 1307-17.
- [26] PENG W X, HE P X, LIU L J, et al. LncRNA GAS5 activates the HIF1A/VEGF pathway by binding to TAF15 to promote wound healing in diabetic foot ulcers [J]. *Lab Invest*, 2021, 101(8): 1071-83.
- [27] TORKAMAN G, HOSEINI-SANATI M, HEDAYATI M, et al. Effects of photobiomodulation therapy on the expression of hypoxic inducible factor, vascular endothelial growth factor, and its specific receptor: a randomized control trial in patients with diabetic foot ulcer [J]. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 2024, 42(4): 275-84.
- [28] JIA X, YANG J, GUO Q, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α /vascular endothelial growth factor signaling pathway-based ulcer-healing mechanism of Astragalus Aqueous extract in diabetic foot rats [J]. *Cell Mol Biol*, 2024, 70(7): 79-84.

- [29] CAPO X, MONSERRAT-MESQUIDA M, QUETGLAS-LLABRES M, et al. Hyperbaric oxygen therapy reduces oxidative stress and inflammation, and increases growth factors favouring the healing process of diabetic wounds [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7040.
- [30] PICHU S, VIMALRAJ S, VISWANATHAN V. Impact of microRNA-210 on wound healing among the patients with diabetic foot ulcer [J]. *PLoS One*, 2021, 16(7): e0254921.
- [31] GANESH G V, RAMKUMAR K M. Pterostilbene accelerates wound healing response in diabetic mice through Nrf2 regulation [J]. *Mol Immunol*, 2023, 164: 17-27.
- [32] 李广利, 曹萍. 黄芩苷调节HIF-1 α /VEGF信号通路对糖尿病足溃疡大鼠新生血管生成、炎症反应和氧化应激的影响[J]. 广州中医药大学学报(LI G L, CAO P. The effect of baicalin on neovascularization, inflammatory response, and oxidative stress in diabetic foot ulcer rats via regulation of the HIF-1 α /VEGF signaling pathway [J]. *Journal of Guangzhou University of Chinese Medicine*), 2025, 42(6): 1464-71.
- [33] 宋珊珊, 李鑫, 王海波. 基于数据挖掘和网络药理学探究全国老中医药专家吕延伟教授治疗糖尿病足用药规律及作用机制[J]. 中西医结合慢性杂志(SONG S S, LI X, WANG H B. Exploring the medication patterns and mechanisms of professor LYU Yanwei in treating diabetic foot based on data mining and network pharmacology [J]. *Journal of Chronic Diseases in Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*), 2025, 2(2): 12-21.
- [34] 夏如意. 丹参联合罗沙司他对糖尿病大鼠创面愈合影响的实验研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2024.
- [35] 赵通洲, 闫月玲, 王桂珍, 等. 雷公藤多甙治疗糖尿病足溃疡的临床观察[J]. 中药药理与临床(ZHAO T Z, YAN Y L, WANG G Z, et al. Clinical observation of tripterygium wilfordii polyglycosides in the treatment of diabetes foot ulcers [J]. *Chinese Traditional Medicine Pharmacology and Clinic*), 2010, 26(5): 143-4.
- [36] 赵红敏. 糖脉通对早期糖尿病下肢血管病变的临床干预及对HIF-1 α 和VEGF表达的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [37] 黄靓. 人参皂甙Rg1通过miR-489-3p/SIRT1轴调控糖尿病足溃疡愈合的机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2022.
- [38] 毛永馨, 周莉, 秦菲, 等. 基于数据挖掘、网络药理学、分子模拟和实验验证探究中药治疗糖尿病足溃疡用药规律及作用机制[J]. 中草药(MAO Y X, ZHOU L, QIN F, et al. Based on data mining, network pharmacology, molecular simulation and experimental verification, explore the medication rule and mechanism of Chinese medicine in the treatment of diabetes foot ulcer [J]. *Chinese Herbal Medicine*), 2024, 55(16): 5559-72.
- [39] 利德尔, 孙官文, 包呼和, 等. 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[J]. 中医药通报(LI D E, SUN G W, BAO H H, et al. Exploring the mechanism of Panax notoginseng in treating diabetes foot based on network pharmacology and molecular docking technology [J]. *Bulletin of Traditional Chinese Medicine*), 2023, 22(6): 46-51,60.
- [40] 徐学峰, 杜永军. 白藜芦醇粉联合VSD封闭负压对口引流治疗糖尿病足的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志(XU X F, DU Y J. Clinical efficacy of resveratrol powder combined with VSD sealing negative pressure mouth to mouth drainage in the treatment of diabetes foot [J]. *Journal of Clinical Rational Drug Use*), 2021, 14(3): 101-3.
- [41] 李雪晶. 一效膏促进糖尿病皮肤溃疡愈合的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2013.
- [42] YANG J, WEI Y, ZHAO T, et al. Magnolol effectively ameliorates diabetic peripheral neuropathy in mice [J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154434.
- [43] 陈盛业, 甘宇. 基于网络药理学和分子对接技术探讨糖足1号方治疗糖尿病足的机制[J]. 浙江中医药大学学报(CHEN S Y, GAN Y. Based on network pharmacology and molecular docking technology, explore the mechanism of Tangzu No.1 recipe in treating diabetes foot [J]. *Journal of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine*), 2021, 45(7): 765-77.
- [44] 黎珊珊, 区岛良, 张梅, 等. 大黄酚通过核因子E2相关因子2/血红素氧合酶-1信号通路对糖尿病足溃疡大鼠新生血管生成及氧化应激的影响[J]. 陕西医学杂志(LI S S, QU D L, ZHANG M, et al. The effect of chrysophanol on neovascularization and oxidative stress in diabetes foot ulcer rats through nuclear factor E2 related factor 2/heme oxygenase-1 signaling pathway [J]. *Shaanxi Medical Journal*), 2023, 52(12): 1660-4.
- [45] ZHOU X, GUO Y, YANG K, et al. The signaling pathways of traditional Chinese medicine in promoting diabetic wound healing [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114662.
- [46] 鲍亚玲, 雷慧, 马君, 等. 黄芪阳和汤调控PI3K/AKT/NF- κ B信号通路促进糖尿病足溃疡大鼠创面愈合[J]. 天津医药(BAO Y L, LEI H, MA J, et al. Huangqi Yanghe decoction regulates PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway to promote wound healing of diabetes foot ulcer rats [J]. *Tianjin Medical Journal*, 2024, 52(3): 266-72.
- [47] 周晟, 王林华, 方佳乐, 等. 基于网络药理学和分子对接探究当归补血汤治疗糖尿病足的作用机制[J]. 湖南中医杂志(ZHOU S, WANG L H, FANG J L, et al. Exploring the mechanism of Danggui Buxue decoction in treating diabetes foot based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine*), 2024, 40(12): 163-71.
- [48] 肖丽, 金钊, 张新格, 等. 基于文献数据挖掘的糖尿病足中医用药规律研究[J]. 中药与临床(XIAO L, JIN Z, ZHANG X G, et al. Research on the law of traditional Chinese medicine for diabetes foot based on literature data mining [J]. *Traditional Chinese Medicine and Clinical Medicine*), 2024, 15(3): 107-11.
- [49] CHEN S, MA J, XU L, et al. Safety and effectiveness of traditional Chinese medicinal herbs for diabetic foot: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Tradit Chin Med*, 2017, 37(6): 735-45.
- [50] 凌含鹏, 方水林. 益气活血通阳法对糖尿病足大鼠HIF-1 α /SDF-1通路作用的调节[J]. 新中医(LING H P, FANG S L. Qi-supplementing, blood-invigorating and Yang-activating method has regulatory effect on HIF-1 α /SDF-1 pathway in rats with diabetic foot [J]. *New Traditional Chinese Medicine*), 2019, 51(1): 5-8.