

黄芪有效成分治疗糖尿病足溃疡的 药理作用研究进展

李欣怡^{1*}, 孙 秋^{2#}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院周围血管病一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年7月4日; 录用日期: 2026年7月28日; 发布日期: 2026年8月6日

摘 要

糖尿病足溃疡(DFU)作为糖尿病最严重的并发症之一, 以皮肤溃烂、感染、神经或血管损伤等为主要临床表现, 其复杂的发病机制给临床治疗带来了巨大挑战。传统中药黄芪的多种有效成分如黄芪多糖(APS)、黄芪甲苷(AS-IV)、黄酮类化合物等, 在降糖与改善胰岛素抵抗、抑制炎症因子释放、促进血管生成、抗氧化应激以及保护周围神经与抗感染等途径对糖尿病足溃疡愈合有显著疗效。本文总结了黄芪治疗糖尿病足溃疡的药理作用研究进展, 为黄芪治疗糖尿病足溃疡的临床应用提供支持。

关键词

黄芪, 糖尿病足溃疡, 降糖, 炎症因子, 血管生成, 氧化应激, 周围神经

Research Progress on the Pharmacological Effects of Astragalus Active Ingredients in Treating Diabetic Foot Ulcers

Xinyi Li^{1*}, Qiu Sun^{2#}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²First Department of Peripheral Vascular Diseases, First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: July 4, 2026; accepted: July 28, 2026; published: August 6, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李欣怡, 孙秋. 黄芪有效成分治疗糖尿病足溃疡的药理作用研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 475-481. DOI: 10.12677/acm.2026.1682817

Abstract

Diabetic foot ulcer (DFU), as one of the most severe complications of diabetes, primarily manifests clinically as skin ulcers, infections, and nerve or vascular damage. Its complex pathogenesis poses significant challenges for clinical treatment. Various active components in the traditional Chinese medicine Astragalus, such as Astragalus polysaccharides (APS), Astragaloside IV (AS-IV), and flavonoids, have shown significant efficacy in promoting the healing of diabetic foot ulcers through mechanisms such as lowering blood sugar and improving insulin resistance, inhibiting the release of inflammatory factors, promoting angiogenesis, combating oxidative stress, and protecting peripheral nerves and fighting infection. This paper summarizes the research progress on the pharmacological effects of Astragalus in treating diabetic foot ulcers, providing support for its clinical application.

Keywords

Astragalus, Diabetic Foot Ulcer, Blood Sugar Reduction, Inflammatory Factors, Angiogenesis, Oxidative Stress, Peripheral Nerves

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病足溃疡(DFU)是糖尿病患者因长期血糖控制不佳导致的严重并发症,临床表现包括功能能力下降、感染、下肢截肢和死亡等。足部溃疡的发生风险为 19%至 34%,随着糖尿病患者寿命延长和医疗复杂性增加,这一数字也在上升。溃疡发病率较高,3~5 年复发率为 65%,下肢截肢发生率为 20%,5 年死亡率为 50%~70% [1]。DFU 的病理机制极为复杂,简单来讲,就是长期高血糖导致的外周动脉病变、周围神经病变、感染、免疫功能障碍,导致足部组织损伤,这些因素共同导致了创面愈合过程的严重障碍[2]。当前 DFU 的临床治疗手段主要包括控制血糖、创面清创、抗感染治疗、血管重建以及各种辅助疗法[3]。黄芪(*Astragalus membranaceus*)作为传统的补气中药,在中医临床中常用于治疗“消渴”及其并发症,尤其在促进创面愈合方面应用广泛[4]。现代药理学研究证实,黄芪含有多种生物活性成分,主要包括黄芪多糖、黄芪皂苷(如黄芪甲苷)、黄酮类化合物以及氨基酸和微量元素等[5],具有免疫调节、抗炎、抗氧化、降糖等药理作用[6]。近年来,大量研究表明这些成分在改善 DFU 创面微环境、促进组织修复与再生中有显著疗效[7]。黄芪有效成分通过降糖与改善胰岛素抵抗、抑制炎症因子释放、促进血管生成、抗氧化应激以及保护周围神经与抗感染等途径对 DFU 有显著改善。本文总结了黄芪有效成分治疗 DFU 的药理作用的研究进展,为黄芪治疗 DFU 的临床应用提供支持。

2. 降糖与改善胰岛素抵抗

长期的高血糖状态是 DFU 发生和发展的根本原因[8]。因此,降低血糖是防治 DFU 的关键措施。2 型糖尿病(T2DM)早期最主要的发病机制为胰岛素抵抗。Ke [9]等发现 APS 通过抑制 miR-721 和激活 3T3-L1 脂肪细胞中的 PPAR- γ 和 PI3K/AKT,减弱 TNF- α 诱导的胰岛素抵抗。APS 与 AS-IV 均可通过增强胰岛 β 细胞功能或直接刺激胰岛素分泌有效提升血浆胰岛素水平,从而降低血糖[10]。Yuan [11]等用 200

mg/kg 的 APS 去喂养 T2DM 大鼠, 结果表明 APS 干预组空腹血糖(FBG)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)低于 T2DM 模型组, 胰岛素敏感型指数(ISI)干预组高于模型组; PI3K/AKT 通路(糖代谢相关)中 PI3K、AKT、GLUT4 的 mRNA 相对表达量干预组恢复至对照组水平, 模型组显著降低; 蛋白水平 PI3K、磷酸化 AKT、GLUT4 干预组显著升高, 模型组显著降低。综上所述, APS 和 AS-IV 可降低血糖并改善胰岛素抵抗, 通过改善全身代谢情况, 为 DFU 愈合提供有利环境。

3. 抑制炎症因子释放

慢性、持续的炎症反应是 DFU 创面不易愈合的核心原因[12]。因此, 使用抗炎作用的药物是治疗 DFU 的关键措施[13]。而肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 和 IL-6 等炎性细胞因子的表达可导致创面长期处于慢性炎症状态, 阻碍创面愈合[14]。核因子 κ B (NF- κ B) 是核心的基因调控因子, 慢性高血糖状态会刺激胰岛 β 细胞分泌 IL-1 β , 而 IL-1 β 通过结合 IL-1 受体(IL-1R)激活 NF- κ B 信号通路, NF- κ B 的激活会进一步放大炎症反应, 促进炎性细胞因子(如 TNF- α 、IL-6)释放, 形成恶性循环[15]。近年来, 有研究表明巨噬细胞在糖尿病创面愈合中的作用, 包括从抑制炎症(M1 型巨噬细胞)到协调组织修复(M2 型巨噬细胞)[16]。而 Zhen [17]等发现 APS 通过抑制 GSK-3 β 、上调 RSPO3 激活 β -连环蛋白信号, 进而抑制 NF- κ B 通路, 最终推动 M1 型巨噬细胞向 M2 型极化, 减轻愈合晚期过度炎症, 促进创面愈合。同时, APS 还能降低糖尿病创面组织中相关炎症因子, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-6 (IL-6)的水平。鲍亚玲[18]等发现黄芪阳和汤能显著降低 DFU 大鼠血清 IL-6 水平, 并抑制创面组织 NF- κ B p65 磷酸化, 抑制 NF- κ B 通路, 从而减轻炎症反应, 促进创面愈合。

4. 促进血管生成

研究表明, 高糖可诱导内皮细胞损伤, 抑制血管生成和伤口愈合, 因此, 促进血管生成可加速 DFU 的伤口愈合[19]。CRP 是 DFU 的危险因子, DFU 创面愈合缓慢与 CRP、IL-6 过高表达有关[20]。缺氧诱导因子-1 (HIF-1)由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 两个亚基组成, 可调节细胞内的氧代谢, 能在缺氧状态下发挥活性; 血管内皮生长因子(VEGF)是 HIF-1 α 的下游基因, 能特异性地促进血管内皮细胞生长及血管新生, 有利于血管内皮细胞的增殖[21]。鲍亚玲[18]等研究结果表明, 黄芪阳和汤能升高 VEGF、HIF-1 α 水平, 提示黄芪阳和汤可抑制局部组织炎症反应, 促进血管生成, 进而促进 DFU 创面愈合。另一种机制表明, 黄芪甲苷可通过调控 PI3K/AKT/eNOS 信号通路, 提高 VEGF、VEGFR2 蛋白的表达, 加速创面组织愈合及血管生成[22]。刘东波[23]等实验表明黄芪甲苷通过增强 PI3K/AKT/eNOS 通路的基因转录及蛋白磷酸化水平, 提高血管生成因子表达, 进而加速创面组织的愈合及血管生成。此外, 新型制剂-负载黄芪多糖的微针能显著促进创面新生血管的形成, 是促进血管生成的直接证据[24]。综上所述, APS 和 AS-IV 能通过激活 PI3K/AKT/eNOS 通路等途径, 促进血管生成, 进而促进 DFU 创面愈合。

5. 抗氧化应激

高糖环境导致线粒体功能紊乱, 产生大量活性氧(ROS), 造成氧化应激[25]。活性氧(ROS)过量产生、炎症因子释放、反复感染都可以导致 DFU 的产生[26]。而过量的 ROS 产生会使核因子 E2 相关因子(Nrf2)升高, 进而促进伤口愈合[27]。Nrf2 的升高可以减轻氧化应激并提高抗氧化酶水平[28][29]。在稳态状态下, Nrf2 位于细胞质中, 被 Keap1 介导的泛素蛋白酶体降解迅速降解[30]。在氧化应激期间, Keap1 半胱氨酸的氧化还原修饰导致其与 Nrf2 解离。这导致 Nrf2 稳定性增强并迁移到细胞核, 在那里它与顺式作用的抗氧化反应元件(ARE)结合, 促进下游抗氧化基因的表达。这些基因编码多种抗氧化酶, 包括 HO-1、NQO1 和 SOD2 等[31]。Long 等[32]表明激活 Nrf2 通路能增加 TGF- β 1 表达和降低 MMP9, 显著促进糖

尿病溃疡伤口愈合。Luo 等[33]表明 AS-IV 可以激活 Nrf2 通路, 促进糖尿病小鼠伤口愈合。Cai [34]等系统描述了 Nrf2/NF- κ B 平衡在糖尿病伤口中的作用, 并且明确 AS-IV 通过调节该平衡实现抗氧化应激与抗炎症协同作用。综上所述, 黄芪能通过激活 Nrf2 通路促进 HO-1 等抗氧化酶的生成, 促进糖尿病足溃疡愈合。

6. 促进细胞增殖、迁移与细胞外基质重塑

正常皮肤创面愈合分为三个阶段, 分别为炎症期、增殖期、重塑期。而 DFU 的难愈性在于高糖诱导的病理微环境对创面愈合核心环节的系统性破坏, 这其中就包括增殖期到重塑期的转化。细胞增殖、迁移与细胞外基质(ECM)重塑主要集中在增殖期和重塑期, 是创面从“修复”到“重塑”的核心基础[35]。高糖诱导的氧化应激、慢性炎症等病理改变, 胶原蛋白、纤连蛋白和层粘连蛋白等关键 ECM 成分合成减少, 且比例失衡[36]。基质金属蛋白酶(MMPs)是降解 ECM 的关键酶类, 而组织抑制剂(TIMPs)则抑制其活性。糖尿病足溃疡中, 这一平衡被打破, 导致 ECM 过度降解[37]。Zhang [38]等研究表明 MMP-1、2、8、9 和 TIMP-1、2 影响 DFU 的愈合, 在 DFU 的愈合组中, MMP (MMP-1、2、8、9)浓度下降, TIMP-1 浓度上升。高水平的 MMP-1、2、9 会延迟糖尿病足溃疡的愈合, 而 MMP-8 在组织中的高表达则改善了伤口愈合。此外, 高血糖环境还能促进 ECM 蛋白发生非酶促糖基化反应, 形成 AGEs, 导致 ECM 结构和功能严重受损[39]。AGEs 与受体(RAGE)结合, 激活炎症信号通路, 进一步加重组织损伤和 ECM 异常[40]。黄芪多糖(APS)可通过抑制 ROS/NF- κ B 通路调控巨噬细胞极化, 降低 MMP-9 表达水平, 同时促进成纤维细胞合成 I 型、III型胶原蛋白, 改善 ECM 成分失衡, 加速肉芽组织形成[24]。综上所述, 黄芪能通过降低 MMP-9 表达水平, 促进糖尿病足溃疡愈合。

7. 保护周围神经与抗感染

DFU 的发生发展与糖尿病周围神经病变(DPN)密切相关, 其病理改变会直接降低足部感觉、影响运动及自主神经功能, 导致创面愈合困难且增加感染风险。AS-IV 可通过提升 Na⁺/K⁺-ATP 酶, 在 STZ 诱导的糖尿病大鼠中对糖尿病周围神经病变发挥保护作用[41]。SIRT1 作为 NAD⁺依赖的去乙酰化酶, 可通过去乙酰化修饰抑制 p53 的促凋亡活性, 维持细胞存活; 而 p53 作为促凋亡转录因子, 在高血糖诱导的氧化应激、缺血缺氧微环境下被激活, 加速神经细胞及创面周围组织细胞凋亡, AS-IV 可以通过 SIRT1/p53 通路保护线粒体功能和结构, 减少细胞凋亡, 并保护糖尿病大鼠的周围神经[42]。内质网应激与氧化应激、线粒体凋亡通路存在交叉调控, 可通过放大细胞损伤信号, 加速 DFU 病理进程; APS 通过抑制内质网应激过度激活发挥抗神经细胞凋亡作用, 恢复内质网蛋白质折叠功能和钙稳态, 进而阻断内质网应激介导的凋亡通路[43]。此外, DFU 皮肤屏障受损是感染入侵的重要因素。APS 可通过增加皮肤紧密连接蛋白表达, 修复皮肤屏障, 减少细菌渗透[44]。因此, 黄芪有效成分可以通过 SIRT1/p53 通路、增加紧密连接蛋白表达保护周围神经并发挥抗感染作用(部分实验内容汇总见表 1)。

Table 1. Summary of some experimental contents

表 1. 部分实验内容汇总

活性成分	研究模型	给药剂量	主要观察指标	核心发现	参考文献
APS	脂肪细胞	梯度浓度	胰岛素抵抗相关指标、miR-721、PI3K/AKT、PPAR- γ	抑制 miR-721, 激活 PPAR- γ 和 PI3K/AKT, 减弱 TNF- α 诱导的胰岛素抵抗	[9]
APS	T2DM 大鼠	200mg/kg 每日一次	FBG、HOMA-IR、ISI、PI3K、AKT、GLUT4 的 mRNA 水平	降低了 FBG、HOMA-IR 水平、ISI 水平提高、PI3K、AKT、GLUT4 的 mRNA 水平提高	[11]

续表

APS	糖尿病溃疡大鼠模型	梯度剂量	GSK-3 β 、RSPO3、NF- κ B 通路、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6	抑制 GSK-3 β 、上调 RSPO3 激活 β -连环蛋白信号, 进而抑制 NF- κ B 通路, 降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平	[17]
黄芪阳和汤	DFU 大鼠	梯度剂量	血清 IL-6 水平、NF- κ B p65 磷酸化、NF- κ B 通路、创面愈合率	降低血清 IL-6 水平, 并抑制 NF- κ B p65 磷酸化, 抑制 NF- κ B 通路, 从而减轻炎症反应, 促进创面愈合。	[18]
AS-IV	糖尿病大鼠皮肤损伤模型	高剂量、低剂量	PI3K/AKT/eNOS 通路的基因转录及蛋白磷酸化水平、血管生成因子	提高 PI3K/AKT/eNOS 通路的基因转录及蛋白磷酸化水平, 提高血管生成因子表达, 进而加速创面组织的愈合及血管生成。	[23]
APS	糖尿病大鼠创面模型	微针局部给药	ROS/NF- κ B 通路、MMP-9 表达水平	抑制 ROS/NF- κ B 通路调控巨噬细胞极化, 降低 MMP-9 表达水平, 同时促进成纤维细胞合成 I 型、III 型胶原蛋白, 改善 ECM 成分失衡, 加速肉芽组织形成	[24]

8. 结语

黄芪可通过降糖与改善胰岛素抵抗、抑制炎症因子释放、促进血管生成、抗氧化应激以及保护周围神经与抗感染等途径改善 DFU, 在 DFU 的治疗中展现出一定的潜力, 但目前黄芪治疗 DFU 研究多基于细胞和动物模型, 在人体中的发病机制、最佳给药剂量、给药途径和安全性仍需进一步探索。因此, 黄芪在治疗 DFU 中应着重于探索黄芪与其他治疗 DFU 药物的联合用药策略, 开展早期临床试验。此外, 黄芪有效成分(APS、AS-IV)存在生物利用度低、易被降解等问题, 会限制其疗效, 因此, 未来研究重点应聚焦新型递送载体的构建, 以开发黄芪在治疗 DFU 中更大的潜力。

参考文献

[1] McDermott, K., Fang, M., Boulton, A.J.M., Selvin, E. and Hicks, C.W. (2023) Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*, **46**, 209-221. <https://doi.org/10.2337/dci22-0043>

[2] Deng, H., Li, B., Shen, Q., Zhang, C., Kuang, L., Chen, R., *et al.* (2023) Mechanisms of Diabetic Foot Ulceration: A Review. *Journal of Diabetes*, **15**, 299-312. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13372>

[3] Everett, E. and Mathioudakis, N. (2018) Update on Management of Diabetic Foot Ulcers. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1411**, 153-165. <https://doi.org/10.1111/nyas.13569>

[4] 陈伯勋, 丁皓, 毛宏, 等. 黄芪及其有效成分促进糖尿病足溃疡愈合机制的研究进展[J]. 中国医药导报, 2024, 21(30): 41-44.

[5] Li, C.X., Liu, Y., Zhang, Y.Z., Li, J. and Lai, J. (2022) Astragalus Polysaccharide: A Review of Its Immunomodulatory Effect. *Archives of Pharmacal Research*, **45**, 367-389. <https://doi.org/10.1007/s12272-022-01393-3>

[6] Dong, M., Li, J., Yang, D., Li, M. and Wei, J. (2023) Biosynthesis and Pharmacological Activities of Flavonoids, Triterpene Saponins and Polysaccharides Derived from *Astragalus membranaceus*. *Molecules*, **28**, Article No. 5018. <https://doi.org/10.3390/molecules28135018>

[7] Li, L., Zhang, Y., Luo, Y., Meng, X., Pan, G., Zhang, H., *et al.* (2023) The Molecular Basis of the Anti-Inflammatory Property of Astragaloside IV for the Treatment of Diabetes and Its Complications. *Drug Design, Development and Therapy*, **17**, 771-790. <https://doi.org/10.2147/dddt.s399423>

[8] Khalid, M., Petroianu, G. and Adem, A. (2022) Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives. *Biomolecules*, **12**, Article No. 542. <https://doi.org/10.3390/biom12040542>

[9] Ke, B., Ke, X., Wan, X., *et al.* (2017) Astragalus Polysaccharides Attenuates TNF- α -Induced Insulin Resistance via Suppression of miR-721 and Activation of PPAR- γ and PI3K/AKT in 3T3-L1 Adipocytes. *American Journal of Translational Research*, **9**, 2195-2206.

[10] Zhang, J., Wu, C., Gao, L., *et al.* (2020) Astragaloside IV Derived from *Astragalus membranaceus*: A Research Review on the Pharmacological Effects. *Advances in Pharmacology*, **87**, 89-112.

- [11] Yuan, H., Xu, G., Liu, J., Yan, Y., Zhao, S., Cai, F., *et al.* (2025) *Astragalus mongholicus* Polysaccharides Alleviate Insulin Resistance through Modulation of PI3K/AKT, TLR4/NF- κ B Signaling Pathway and Microbiota in Rats with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, **15**, 274-285. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2024.05.007>
- [12] Zhao, R., Liang, H., Clarke, E., Jackson, C. and Xue, M. (2016) Inflammation in Chronic Wounds. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article No. 2085. <https://doi.org/10.3390/ijms17122085>
- [13] Wang, Z., Li, W., Gou, L., Zhou, Y., Peng, G., Zhang, J., *et al.* (2022) Biodegradable and Antioxidant DNA Hydrogel as a Cytokine Delivery System for Diabetic Wound Healing. *Advanced Healthcare Materials*, **11**, e2200782. <https://doi.org/10.1002/adhm.202200782>
- [14] 朱信霖, 廖万清, 张超, 等. 糖尿病足溃疡发病机制及治疗[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2023, 37(4): 367-372.
- [15] Barnabei, L., Laplantine, E., Mbongo, W., Rieux-Laucat, F. and Weil, R. (2021) NF- κ B: At the Borders of Autoimmunity and Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 716469. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.716469>
- [16] Kim, S.Y. and Nair, M.G. (2019) Macrophages in Wound Healing: Activation and Plasticity. *Immunology & Cell Biology*, **97**, 258-267. <https://doi.org/10.1111/imcb.12236>
- [17] Zhen, Z., Wei, S., Yunfei, W., Jie, X., Jienan, X., Yiting, S., *et al.* (2024) Astragalus Polysaccharide Improves Diabetic Ulcers by Promoting M2-Polarization of Macrophages to Reduce Excessive Inflammation via the β -Catenin/NF- κ B Axis at the Late Phase of Wound-Healing. *Heliyon*, **10**, e24644. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24644>
- [18] 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, 2024, 52(3): 266-272.
- [19] Wang, B.S., Ma, X.F., Zhang, C.Y., *et al.* (2021) Astragaloside IV Improves Angiogenesis and Promotes Wound Healing in Diabetic Rats via the Activation of the SUMOylation Pathway. *Biomedical and Environmental Sciences*, **34**, 124-129.
- [20] Basiri, R., Spicer, M., Levenson, C., Ledermann, T., Akhavan, N. and Arjmandi, B. (2022) Improving Dietary Intake of Essential Nutrients Can Ameliorate Inflammation in Patients with Diabetic Foot Ulcers. *Nutrients*, **14**, Article No. 2393. <https://doi.org/10.3390/nu14122393>
- [21] Zhao, K., Jiang, Y., Zhang, J., Shi, J., Zheng, P., Yang, C., *et al.* (2022) Celastrol Inhibits Pathologic Neovascularization in Oxygen-Induced Retinopathy by Targeting the miR-17-5p/HIF-1 α /VEGF Pathway. *Cell Cycle*, **21**, 2091-2108. <https://doi.org/10.1080/15384101.2022.2087277>
- [22] Wang, J., Yang, L., Liang, F., Chen, Y. and Yang, G. (2019) Integrin Alpha X Stimulates Cancer Angiogenesis through PI3K/Akt Signaling-Mediated VEGFR2/VEGF-A Overexpression in Blood Vessel Endothelial Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 1807-1818. <https://doi.org/10.1002/jcb.27480>
- [23] 刘东波, 李卫, 何藻鹏, 等. 黄芪甲苷调节 PI3K/AKT/eNOS 信号通路对糖尿病大鼠皮肤缺损的影响[J]. 中医药导报, 2022, 28(7): 20-26.
- [24] Liu, X., Guo, C., Yang, W., Wang, W., Diao, N., Cao, M., *et al.* (2024) Composite Microneedles Loaded with *Astragalus membranaceus* Polysaccharide Nanoparticles Promote Wound Healing by Curbing the ROS/NF- κ B Pathway to Regulate Macrophage Polarization. *Carbohydrate Polymers*, **345**, Article ID: 122574. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2024.122574>
- [25] Cham, E.D., Peng, T.I. and Jou, M.J. (2024) Pathological Role of High Sugar in Mitochondrial Respiratory Chain Defect-Augmented Mitochondrial Stress. *Biology*, **13**, Article No. 639. <https://doi.org/10.3390/biology13080639>
- [26] Mohsin, F., Javaid, S., Tariq, M. and Mustafa, M. (2024) Molecular Immunological Mechanisms of Impaired Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers (DFU), Current Therapeutic Strategies and Future Directions. *International Immunopharmacology*, **139**, Article ID: 112713. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112713>
- [27] Ambrozova, N., Ulrichova, J. and Galandakova, A. (2017) Models for the Study of Skin Wound Healing. The Role of Nrf2 and NF- κ B. *Biomedical Papers*, **161**, 1-13. <https://doi.org/10.5507/bp.2016.063>
- [28] Ma, Q. (2013) Role of Nrf2 in Oxidative Stress and Toxicity. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **53**, 401-426. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320>
- [29] Zhao, C., Xiao, C., Feng, S. and Bai, J. (2023) Artemisitene Alters LPS-Induced Oxidative Stress, Inflammation and Ferroptosis in Liver through Nrf2/HO-1 and NF- κ B Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1177542. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1177542>
- [30] Yu, T., Ding, C., Peng, J., Liang, G., Tang, Y., Zhao, J., *et al.* (2025) SIRT7-Mediated NRF2 Deacetylation Promotes Antioxidant Response and Protects against Chemodrug-Induced Liver Injury. *Cell Death & Disease*, **16**, Article No. 232. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07549-5>
- [31] Jiang, X.Y., Guo, Q.Q., Wang, S.S., Guo, R., Zou, Y., Liu, J., *et al.* (2025) DNA Damage Response Pathway Regulates Nrf2 in Response to Oxidative Stress. *Science Advances*, **11**, eadu9555. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adu9555>

-
- [32] Long, M., Rojo de la Vega, M., Wen, Q., Bharara, M., Jiang, T., Zhang, R., *et al.* (2016) An Essential Role of NRF2 in Diabetic Wound Healing. *Diabetes*, **65**, 780-793. <https://doi.org/10.2337/db15-0564>
 - [33] Luo, X., Huang, P., Yuan, B., Liu, T., Lan, F., Lu, X., *et al.* (2016) Astragaloside IV Enhances Diabetic Wound Healing Involving Upregulation of Alternatively Activated Macrophages. *International Immunopharmacology*, **35**, 22-28. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.03.020>
 - [34] Cai, F., Chen, W., Zhao, R. and Liu, Y. (2023) Mechanisms of Nrf2 and NF- κ B Pathways in Diabetic Wound and Potential Treatment Strategies. *Molecular Biology Reports*, **50**, 5355-5367. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08392-7>
 - [35] Wilkinson, H.N. and Hardman, M.J. (2020) Wound Healing: Cellular Mechanisms and Pathological Outcomes. *Open Biology*, **10**, Article ID: 200223. <https://doi.org/10.1098/rsob.200223>
 - [36] Yan, L., Wang, Y., Feng, J., Ni, Y., Zhang, T., Cao, Y., *et al.* (2024) Mechanism and Application of Fibrous Proteins in Diabetic Wound Healing: A Literature Review. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **15**, Article ID: 1430543. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1430543>
 - [37] Hosty, L., Heatherington, T., Quondamatteo, F. and Browne, S. (2024) Extracellular Matrix-Inspired Biomaterials for Wound Healing. *Molecular Biology Reports*, **51**, Article No. 830. <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09750-9>
 - [38] Zhang, W.Q., Tang, W., Hu, S.Q., Fu, X., Wu, H., Shen, W., *et al.* (2023) Effect of Matrix Metalloproteinases on the Healing of Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review. *Journal of Tissue Viability*, **32**, 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2022.12.001>
 - [39] Bansode, S.B. and Gacche, R.N. (2019) Glycation-Induced Modification of Tissue-Specific ECM Proteins: A Pathophysiological Mechanism in Degenerative Diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—General Subjects*, **1863**, Article ID: 129411. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.08.004>
 - [40] Huang, Y. and Kyriakides, T.R. (2020) The Role of Extracellular Matrix in the Pathophysiology of Diabetic Wounds. *Matrix Biology Plus*, **6**, Article ID: 100037. <https://doi.org/10.1016/j.mbplus.2020.100037>
 - [41] Qu, C., Tan, X., Hu, Q., Tang, J., Wang, Y., He, C., *et al.* (2024) A Systematic Review of Astragaloside IV Effects on Animal Models of Diabetes Mellitus and Its Complications. *Heliyon*, **10**, e26863. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e26863>
 - [42] Ben, Y., Hao, J., Zhang, Z., Xiong, Y., Zhang, C., Chang, Y., *et al.* (2021) Astragaloside IV Inhibits Mitochondrial-Dependent Apoptosis of the Dorsal Root Ganglion in Diabetic Peripheral Neuropathy Rats through Modulation of the SIRT1/p53 Signaling Pathway. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **14**, 1647-1661. <https://doi.org/10.2147/dmso.s301068>
 - [43] Lin, C., Liu, H., Dong, S., Yang, L., Kong, L., Guan, Y., *et al.* (2025) Beyond Traditional Use: The Scientific Evidence for the Role of Astragali Radix in Organ Protection via Modulating Oxidative Stress, Cell Death, and Immune Responses. *Pharmaceuticals*, **18**, Article No. 1448. <https://doi.org/10.3390/ph18101448>
 - [44] Liang, H., Tao, S., Wang, Y., Zhao, J., Yan, C., Wu, Y., *et al.* (2024) Astragalus Polysaccharide: Implication for Intestinal Barrier, Anti-Inflammation, and Animal Production. *Frontiers in Nutrition*, **11**, Article ID: 1364739. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1364739>