



协和医学杂志

Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital

ISSN 1674-9081, CN 11-5882/R



## 《协和医学杂志》网络首发论文

题目：线粒体自噬在糖尿病溃疡中的作用  
作者：牟行健，傅文婷，李森，刘涛，张富龙，宋渊，李强，卢娟  
收稿日期：2024-03-14  
网络首发日期：2024-05-29  
引用格式：牟行健，傅文婷，李森，刘涛，张富龙，宋渊，李强，卢娟. 线粒体自噬在糖尿病溃疡中的作用[J/OL]. 协和医学杂志.  
<https://link.cnki.net/urlid/11.5882.R.20240529.1059.002>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

## 线粒体自噬在糖尿病溃疡中的作用

牟行健<sup>1</sup>, 傅文婷<sup>2</sup>, 李森<sup>1</sup>, 刘涛<sup>3</sup>, 张富龙<sup>1</sup>, 宋渊<sup>1</sup>, 李强<sup>4</sup>, 卢娟<sup>5</sup>  
甘肃省中医院<sup>1</sup>手外二科<sup>3</sup>足踝骨科<sup>4</sup>关节三科<sup>5</sup>临床药学部, 兰州 730000  
<sup>2</sup>甘肃省妇幼保健院麻醉手术一科, 兰州 730000

通信作者: 李强, E-mail: liqiang3798@163.com

**【摘要】**糖尿病溃疡 (diabetic ulcer, DU) 是糖尿病患者常见且严重的并发症之一, 常导致感染、坏死及截肢, 治疗周期长、费用高。目前 DU 愈合机制尚不明确, 愈合延迟的难题尚未解决, 其治疗和管理一直是临床重大挑战。近年来, 随着对线粒体自噬机制研究的深入, 其治疗 DU 的潜在作用成为研究的热点。线粒体自噬是细胞内重要的自我修复机制, 在维持细胞健康和功能稳定性中发挥至关重要作用。在 DU 发展过程中, 线粒体自噬发挥了多方面作用, 可减轻氧化应激与炎症反应、维持线粒体功能稳态、影响 DU 愈合过程中细胞增殖和修复能力、促进 DU 愈合、增强抗菌能力。本文通过阐述线粒体自噬在 DU 防治中的功能作用和潜在应用, 以期为实现线粒体自噬在 DU 治疗中的临床应用提供依据, 为 DU 治疗提供有效的策略和方案。

**【关键词】**线粒体; 自噬; 糖尿病溃疡; 应用前景; 作用机制

**【中图分类号】**R587.2; R781.6+4 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-9081(2024)03-000-00

**DOI:** 10.12290/xhyxzz.2024-0154

## Research Progress on the Role of Mitophagy in Diabetic Ulcer

MOU Xingjian<sup>1</sup>, FU Wenting<sup>2</sup>, LI Sen<sup>1</sup>, LIU Tao<sup>3</sup>, ZHANG Fulong<sup>1</sup>, SONG Yuan<sup>1</sup>, LI Qiang<sup>4</sup>, LU Juan<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Second Department of Hand Surgery, <sup>3</sup>Department of Orthopaedics and Foot and Ankle, <sup>4</sup>Third Department of Joints, <sup>5</sup>Department of Clinical Pharmacy  
Department, Gansu Provincial Hospital of TCM, Gansu 730000, China

<sup>2</sup>Anesthesia Surgery Department One, Gansu Provincial Maternal and Child Healthcare Hospital, Gansu 730000

Corresponding author: LI Qiang, E-mail: liqiang3798@163.com

**【Abstract】** Diabetic ulcer (DU) is one of the common and serious complications in patients with diabetes mellitus, which often leads to infection, necrosis and amputation, with a long and costly treatment period. The healing mechanism of DU is still unclear, and there is the difficulty of delayed healing, and its treatment and management have been a major challenge in clinical medicine. In recent years, the potential role of mitochondrial autophagy in DU has become a research hotspot with the in-depth study of mitochondrial autophagy mechanism. Previous studies have shown that mitochondrial autophagy is an important intracellular self-repair mechanism that plays a crucial role in maintaining cellular health and functional stability. During the development of DU, mitochondrial autophagy plays multiple roles in attenuating oxidative stress and inflammatory responses, maintaining mitochondrial functional homeostasis, influencing cell proliferation and repair capacity during DU healing, promoting DU healing, and enhancing antimicrobial capacity. In this paper, we illustrate the multiple roles played by mitochondrial autophagy in DU prevention and treatment, as well as the potential applications of mitochondrial autophagy in DU therapy. It is expected to provide a basis for the clinical application of mitochondrial autophagy in DU treatment, and to provide more effective strategies and solutions for the treatment of DU.

**【Key words】** mitochondria; autophagy; diabetic ulcer; application prospect; mechanism of action

基金项目: 国家自然科学基金地区项目 (81860863; 81660544); 甘肃省自然科学基金 (22JR5RA620); 甘肃省科技计划项目-重点研发计划 (21YF5FA021); 甘肃省青年科技基金计划项目 (21JR11RA211)

引用本文: 牟行健, 傅文婷, 李森, 等. 线粒体自噬在糖尿病溃疡中的作用[J]. 协和医学杂志, 2024, 15(4): 页码待定. doi: 10.12290/xhyxzz.2024-0154.

**Funding:** Regional Project of National Natural Science Foundation of China(81860863; 81660544); Natural Science Foundation of Gansu Province(22JR5RA620); Science and Technology Project of Gansu Province - Key Research and Development Plan (21YF5FA021); Gansu Youth Science and Technology Fund Project (21JR11RA211)

糖尿病溃疡 (diabetic ulcer, DU) 是糖尿病患者常见的严重并发症之一, 其发生是多因素联合作用的结果, 发生率逐年上升<sup>[1]</sup>。DU 患者常伴有神经病变和血管病变<sup>[2]</sup>。其中, 神经病变导致感觉减退, 患者对足部损伤的感知能力降低, 易忽略甚至忽视轻微创伤<sup>[3]</sup>, 而血管病变则导致足部血液循环不畅, 影响伤口愈合和机体自身免疫功能, 使得足部皮肤更易受损和感染<sup>[4]</sup>。临床上, DU 的表现多样化, 常见症状包括疼痛、灼热感、溃疡、破溃、坏死等, 且愈合缓慢<sup>[5]</sup>。同时, DU 易并发感染, 导致严重的并发症, 如骨髓炎、败血症等, 甚至最终可能导致截肢<sup>[6]</sup>。尽管在临床实践中已采取了多种预防和治疗措施, 但 DU 的治愈仍具有挑战性, 且部分患者最终可能面临截肢等严重后果<sup>[1, 7-8]</sup>。因此, 探究、开发新的治疗策略和干预手段对于 DU 患者的防治及预后至关重要。

线粒体是细胞中至关重要的细胞器之一, 其在细胞能量代谢、凋亡调控以及钙离子调节等方面发挥关键作用<sup>[12]</sup>。自噬作为一种细胞内自我降解过程, 在细胞生物学中发挥重要功能<sup>[13]</sup>。线粒体通过将细胞内的受损蛋白质、细胞器及其他细胞结构物包裹成自噬体, 然后将其运送至溶酶体内进行降解和再利用。这一过程既可为细胞提供新的营养来源, 又可清除细胞内的有害或非必需成分, 进而维持细胞内环境的稳定<sup>[13]</sup>。根据介导自噬的分子机制和生物学特征, 自噬可分为多种类型, 而线粒体自噬属于细胞器特异性自噬, 是针对特定细胞器或亚细胞结构降解过程的一种自噬<sup>[9]</sup>。线粒体自噬作为细胞内重要的自我修复机制, 在维持细胞健康和功能稳定性中发挥关键作用<sup>[9]</sup>。近年来, 越来越多的研究表明, 线粒体自噬在 DU 的发生和发展过程中可能扮演着重要角色<sup>[10]</sup>。通过调节线粒体质量和功能, 影响细胞代谢稳态及炎症反应的发生<sup>[11]</sup>。

线粒体自噬的调控机制是一个复杂而精密的系统, 涉及多种信号通路和分子机制的协同作用, 包括磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN)-磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路、AMP 活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 信号通路、PTEN 诱导的蛋白质激酶 1 (PTEN induced protein kinase 1, PINK1) /帕金森蛋白 (parkin) 信号通路、B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, BCL-2) /BCL-2 相互作用蛋白 3 (BCL-2 interacting protein 3, BNIP3) /线粒体受体 NIP3 样蛋白 X (BNIP3-like, NIX) 信号通路等。其中, 通过调控线粒体质量控制蛋白和自噬相关蛋白的表达和活性, 是实现线粒体自噬的关键步骤<sup>[14]</sup>。这些蛋白包括线粒体膜蛋白、线粒体内膜蛋白、线粒体脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 维护蛋白等, 在线粒体自噬过程中扮演着重要角色。线粒体膜蛋白是线粒体自噬的调节因子之一, 能够识别和标记受损的线粒体, 从而促进自噬体形成和线粒体降解<sup>[15]</sup>。线粒体内膜蛋白参与调控线粒体的内部结构和功能, 保障线粒体的正常代谢和呼吸链活性<sup>[16]</sup>。此外, 线粒体 DNA 维护蛋白在维持线粒体遗传信息的完整性和稳定性方面发挥着重要作用, 以防止线粒体 DNA 的损伤和突变<sup>[17]</sup>。通过蛋白间的共同协作, 促进了线粒体的定向选择性降解和清除, 确保了细胞内线粒体数量和质量的稳态平衡。这一过程不仅有助于清除受损的线粒体, 减少细胞内氧化应激和炎症反应, 也有利于维持细胞的能量代谢和生物活性。总而言之, 线粒体自噬作为细胞内重要的自我修复机制, 在细胞健康和功能维持中发挥至关重要的作用。深入了解线粒体自噬的基本概念和机制, 有助于加深对细胞自我修复原理的认识, 并为未来 DU 等疾病的治疗和干预提供理论基础和研究思路。

本文回顾近年来线粒体自噬作用于 DU 的研究进展, 探讨线粒体自噬在 DU 形成、愈合和并发症发展过程中的具体作用机制, 以及在 DU 治疗和预防中的潜在应用价值。

## 1 线粒体自噬在 DU 中的作用

### 1.1 减轻氧化应激和炎症反应

DU 患者常伴慢性低度炎症, 这种炎症反应在 DU 形成和发展过程中发挥重要作用<sup>[18]</sup>。炎症反应的持续存在导致组织微环境发生变化, 细胞因子释放和炎症介质增加, 不仅加剧了组织损伤, 也阻碍了溃疡愈合<sup>[19]</sup>。在此过程中, 线粒体自噬作为一种重要的细胞自我调节机制发挥关键作用, 其促进受损线粒体降解和清除, 有助于减少线粒体释放损伤因子和促炎分子, 进而抑制炎症反应的发生和进展<sup>[18, 20]</sup>。研究证实, 线粒体自噬不仅可有效调节细胞内的氧化应激水平, 维持细胞内环境稳定; 同时, 调节炎症因子的分泌和细胞信号通路的激活, 影响炎症细胞的增殖和迁移, 从而调节炎症反应的程度和持续时间<sup>[19-20]</sup>。这一过程既抑制了炎症反应的过度发展, 也为溃疡的愈合提供了有利条件<sup>[21]</sup>。因此, 深入理解线粒体自噬在炎症反应调节中的作用机

制, 对于阐明 DU 的发病机制、制定更加有效的治疗策略具有重要意义。未来应进一步探索线粒体自噬在炎症调节中的分子机制, 加深对其在 DU 治疗中应用前景的认识, 为临床治疗提供更为有效的靶点和策略。

## 1.2 维持线粒体功能稳态

在 DU 患者中, 线粒体自噬在维持线粒体功能稳态方面发挥着至关重要的作用。由于糖尿病引起的高血糖、氧化应激和炎症常常会导致线粒体功能异常, 包括线粒体的形态和功能的改变<sup>[21]</sup>。这些异常可能表现为线粒体的肿胀、膜的破裂、内膜电位的丧失以及氧化磷酸化酶的活性下降等<sup>[22]</sup>。线粒体功能异常不仅影响细胞能量代谢, 还可加剧氧化应激<sup>[23]</sup>。受损的线粒体释放出更多活性氧化物质, 进一步损伤细胞内的蛋白质、核酸和脂质, 加剧细胞的氧化应激状态<sup>[24]</sup>。氧化应激的加剧不仅影响了细胞的正常功能, 还可能诱发炎症反应和细胞凋亡, 进一步损害组织的健康状态<sup>[25]</sup>。在这种情况下, 线粒体自噬发挥着至关重要的作用。通过自噬过程, 受损线粒体被包裹在双层膜的自噬体中, 随后与溶酶体融合, 内含物被降解分解, 随即受损线粒体被清除<sup>[22]</sup>。在此基础上, 细胞可通过合成新的线粒体取代受损部分, 从而平衡线粒体的数量和质量, 有助于维持细胞内的线粒体功能稳态<sup>[26]</sup>。维持线粒体功能稳态对于 DU 的防治至关重要。正常的线粒体功能可保证细胞有足够的能量供应和抗氧化防御, 有助于减轻细胞内的氧化应激和炎症反应, 促进溃疡愈合和组织修复。因此, 通过促进线粒体自噬维持线粒体功能稳态, 对于 DU 防治具有重要意义。

## 1.3 调节细胞死亡过程

线粒体是细胞内能量的主要生产者, 维持其数量和质量至关重要<sup>[11]</sup>。线粒体自噬有助于维持细胞内线粒体的数量和质量, 使细胞恢复正常的能量代谢, 为溃疡创面愈合提供所需的能量<sup>[27]</sup>。线粒体受损可能引发细胞凋亡或坏死等结局, 进一步损害组织的健康。而线粒体自噬通过调节细胞死亡过程, 减少细胞的死亡, 保护组织结构的完整性, 促进组织的修复和愈合<sup>[28]</sup>。总而言之, 在 DU 防治过程中线粒体自噬通过清除受损线粒体、维持线粒体数量和质量、调节细胞死亡和促进组织修复等多个途径发挥重要作用。

## 1.4 增强抵抗病原微生物的能力

线粒体是细胞内免疫调节的重要器官之一<sup>[29]</sup>。线粒体自噬通过参与免疫信号传导、调控细胞凋亡和调节炎症反应等途径, 影响细胞的免疫功能<sup>[30]</sup>。其包括增强细胞对外部病原微生物的识别、清除和杀伤能力<sup>[29]</sup>。受损的线粒体可释放出多种有害物质, 如活性氧化物质, 进一步增加细胞内氧化应激和炎症反应。这些有害物质不仅影响细胞的正常功能, 也为细菌生长提供了有利环境<sup>[31]</sup>。线粒体自噬可清除受损的线粒体, 减少有害物质的释放, 从而减少细菌的生存空间<sup>[32]</sup>。此外, 线粒体自噬有助于维持细胞能量代谢和功能状态, 增强细胞的存活能力<sup>[32]</sup>, 以及抵抗外部病原微生物的能力。细菌感染是 DU 发展和愈合过程中的主要并发症, 而线粒体自噬可通过增强细胞抵抗外部病原微生物, 有效、间接减少细菌感染的发生。因此, 在 DU 防治过程中, 线粒体自噬通过增强细胞抗菌能力, 减少细菌感染的发生, 促进溃疡的治疗和愈合, 其为开发新的治疗策略和预防并发症提供了重要理论和实践基础。

## 2 线粒体自噬调控途径在 DU 中的研究进展

线粒体自噬调控途径在 DU 中发挥重要作用, 特别是与细胞代谢异常、氧化应激和炎症反应等病理过程密切相关的情况下, 其作用更为明显。以下是常见的线粒体自噬调控途径及其作用:

### 2.1 PINK1/Parkin 途径

PINK1/Parkin 途径是线粒体自噬的主要调控途径之一。当线粒体受损时, PINK1 蛋白可在线粒体膜上聚集, 随后激活 Parkin 蛋白。Parkin 蛋白的活化促进了线粒体与自噬体的结合, 从而导致受损线粒体的降解<sup>[33]</sup>。DU 患者往往伴随细胞内氧化应激和线粒体功能异常。PINK1/Parkin 途径在线粒体受损时被激活, 可促进受损线粒体的清除和修复, 减轻氧化应激程度, 同时有助于维持细胞的功能稳态<sup>[20, 27-28]</sup>。

### 2.2 FUN14 域包膜蛋白 1 途径

FUN14 域包膜蛋白 1 (FUN14 domain envelope protein 1, FUNDC1) 是线粒体外膜上的蛋白质, 在缺氧条件下可与自噬体相关蛋白微管相关蛋白 1A/1B-轻链 3 (microtubule-associated protein1 light chain 3, LC3) 结合, 促进线粒体与自噬体的结合, 进而加快线粒体自噬进程<sup>[34]</sup>。在缺氧条件下, FUNDC1 通过促进线粒体自噬, 清除线粒体的受损部分, 减轻细胞的氧化应激反应, 进一步加快 DU 的愈合<sup>[10, 35]</sup>。

### 2.3 BNIP3 途径

BNIP3 是一个重要的线粒体自噬调控蛋白, 其通过与 LC3 相互作用以促进受损线粒体的清除<sup>[36]</sup>。在 DU 中, BNIP3 和 NIX 等蛋白可能参与调节细胞凋亡和坏死过程, 同时也可能影响线粒体的自噬过程<sup>[36]</sup>。BNIP3 途径蛋白的活化有助于清除受损线粒体, 减少细胞内炎症反应, 从而促进溃疡愈合<sup>[10, 37]</sup>。

## 2.4 FK506 结合蛋白 38 途径

FK506 结合蛋白 38 (38 kDa FK506-binding protein, FKBP38) 是另一个参与线粒体自噬调控的关键蛋白, 其可与 LC3 相互作用, 介导受损线粒体与自噬体的结合<sup>[38]</sup>。在 DU 中, FKBP38 的调节可能影响线粒体的清除和细胞的代谢平衡, 进而影响溃疡的愈合过程<sup>[39]</sup>。

总而言之, 以上线粒体自噬调控途径通过调节线粒体的数量和质量, 影响细胞内能量代谢、氧化应激和炎症反应等生理过程, 从而影响 DU 的发生和愈合。深入研究这些途径在 DU 中的作用机制, 有助于发现新的治疗策略, 提高溃疡的治愈率, 预防并发症的发生。

## 3 线粒体自噬在 DU 中的潜在应用

### 3.1 线粒体自噬的药物调控剂与治疗研究

目前, 针对线粒体自噬的药物调控剂已成为研究热点<sup>[40]</sup>。如一些线粒体膜通道调控剂、线粒体融合和分裂相关蛋白的激活剂等已被证实具有促进线粒体自噬的作用<sup>[41]</sup>。通过调节线粒体自噬过程, 这些药物可能有助于清除受损线粒体, 恢复细胞内能量代谢和氧化-抗氧化平衡, 从而促进 DU 的愈合。未来研究应集中于这些药物的临床应用效果及其副作用的评估。

### 3.2 线粒体自噬在溃疡修复与愈合过程中的干预策略

在 DU 修复和愈合过程中, 线粒体自噬可能是一个重要的靶点。针对线粒体自噬的干预策略可以通过激活或抑制线粒体自噬来调节 DU 愈合的速度和质量。例如, 促进线粒体自噬能够有助于清除受损线粒体, 减少氧化应激和炎症反应, 促进新生组织的形成和修复<sup>[42]</sup>。相反, 抑制过度的线粒体自噬能够有助于保护健康线粒体, 维持细胞的能量代谢和功能稳定性<sup>[43]</sup>。因此, 将线粒体自噬作为 DU 治疗的干预策略之一, 可能会带来新的治疗机会和方向。

### 3.3 临床前研究与临床转化前景

尽管目前在线粒体自噬治疗 DU 的潜在应用研究中已经取得了初步的进展, 但是距离临床转化还存在一定的挑战和障碍<sup>[44]</sup>。在未来的临床前研究中, 我们需要深入探索线粒体自噬的分子机制、调节途径和信号通路, 加强对药物调控剂的筛选和研发, 评估其安全性和有效性。同时, 还需要建立更为完善的动物模型和临床试验设计, 验证线粒体自噬治疗 DU 的疗效。最终, 将这些临床前研究成果转化为临床实践, 为糖尿病患者提供更加有效和个性化的 DU 治疗方案, 是我们共同努力的目标和方向。

总而言之, 线粒体自噬作为 DU 治疗的新领域, 具有巨大的潜力和前景。通过药物调控剂的研发、DU 修复过程中的干预策略探索, 以及临床前研究和临床转化的推进, 未来我们有信心实现线粒体自噬治疗 DU 的临床应用, 为保障患者健康、提高患者生活质量带来新的希望。

## 4 小结与展望

综上, DU 是糖尿病患者常见的严重并发症之一, 其发生与糖尿病导致的神经病变、血管病变和免疫功能异常密切相关。近年来研究表明, 线粒体自噬作为细胞自我修复机制, 在 DU 的发生和发展过程中发挥重要作用。线粒体自噬能够清除受损线粒体, 减轻氧化应激和炎症反应, 维持细胞能量代谢和神经血管健康, 从而保护足部组织免受损伤。此外, 线粒体自噬还可通过清除受损的线粒体、调节能量代谢、抑制炎症反应和维持细胞存活等机制, 促进溃疡组织的修复和愈合, 从而改善糖尿病患者的生活质量和健康状况, 对 DU 的治疗具有重要意义。

尽管目前关于线粒体自噬治疗 DU 的研究取得了一定进展, 但仍有许多问题亟待解决。首先, 需深入探讨线粒体自噬与 DU 发生发展的关系, 阐明其作用机制和调控网络。深入了解线粒体自噬在 DU 发生和发展过程中的作用机制, 对于阐明其在疾病进程中的关键作用至关重要。通过研究线粒体自噬的调控机制、参与的信号通路以及与其他细胞间的相互作用, 以揭示线粒体自噬在溃疡发展不同阶段的具体作用和调节效应。其次, 需研究线粒体自噬在 DU 愈合过程中的作用, 探讨其对愈合速度和质量的影响。特别是, 研究线粒体自噬如何影响溃疡底部的细胞增殖、分化和迁移, 以及对愈合相关因子的调节作用, 有助于揭示其在愈合过程中的作用机制和潜在作用靶点。此外, 需探索调控线粒体自噬的新靶点和药物, 开发针对 DU 的新治疗策略。寻找调控线粒体自噬的新靶点和开发相关药物是改善 DU 治疗的重要途径之一, 需深入理解线粒体自噬的调控网络, 发现其中的关键因子和调节通路, 并针对其设计筛选具有调控作用的化合物或药物, 为疾病治疗提供新的药物靶点和治疗策略。最后, 需加强临床研究, 验证线粒体自噬在 DU 治疗中的临床应用前景, 为临床治疗提供新的思路和方法。通过临床研究, 评估线粒体自噬调节剂在溃疡治疗中的安全性、有效性和可行性, 为临床治疗提供更具针对性、有效性的治疗方案。总之, 线粒体自噬治疗 DU 的研究为进一步探讨

DU 发病机制提供了新思路, 有望为防治 DU 提供新的治疗策略。

**作者贡献:** 牟行健、李强负责查阅文献及撰写论文; 傅文婷、李森、刘涛、张富龙、卢娟负责修订论文; 牟行健、李强、宋渊负责设计选题和审校论文。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Armstrong D G, Tan T W, Boulton A J M, et al. Diabetic foot ulcers: A review[J]. *Jama*, 2023, 330(1): 62-75.
- [2] Reardon R, Simring D, Kim B, et al. The diabetic foot ulcer[J]. *Aust J Gen Pract*, 2020, 49(5): 250-5.
- [3] Hicks C W, Selvin E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(10): 86.
- [4] 魏晓涛, 何志军, 刘涛, 等. 消肿止痛合剂对糖尿病溃疡模型大鼠创面愈合的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(05): 902-9.
- [4] Wei X T, He Z J, Liu T, et al. Effect of Xiaozhong-Zhitong mixture on wound healing in rats with diabetic ulcer[J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2023, 39(05): 902-9.
- [5] 郭光华, 朱峰, 闵定宏, 等. 糖尿病足合并难愈性创面外科治疗全国专家共识(2020 版)[J]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2020, 15(04): 256-263.
- [5] Guo G H, Zhu F, Min D H, et al. National expert consensus on surgical treatment of diabetic foot complicated with refractory wounds (2020 version)[J]. *Chinese Journal of Injury Repair and Wound Healing(Electronic Edition)*, 2020, 15(04): 256-263.
- [6] Yang L, Rong G C, Wu Q N. Diabetic foot ulcer: Challenges and future[J]. *World J Diabetes*, 2022, 13(12): 1014-1034.
- [7] 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): 209-221.
- [8] Stancu B, Ilyés T, Farcas M, et al. Diabetic foot complications: A retrospective cohort study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 20(1): 187.
- [9] Li A, Gao M, Liu B, et al. Mitochondrial autophagy: molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 444.
- [10] Miao F, Li X, Wang C, et al. Bioinformatics analysis of differentially expressed genes in diabetic foot ulcer and preliminary experimental verification[J]. *Ann Transl Med*, 2023, 11(2): 89.
- [11] Chen W, Wu Y, Li L, et al. Adenosine accelerates the healing of diabetic ischemic ulcers by improving autophagy of endothelial progenitor cells grown on a biomaterial[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11594.
- [12] Annesley S J, Fisher P R. Mitochondria in health and disease[J]. *Cells*, 2019, 8(7): 680.
- [13] 魏晓涛, 刘涛, 何志军, 等. 自噬在糖尿病创面愈合中的作用及中药干预研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(07): 1724-30.
- [13] Wei X T, Liu T, He Z J, et al. Research progress in role of autophagy in diabetic wound healing and traditional chinese medicine intervention[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2023, 48(07): 1724-30.
- [14] Onishi M, Yamano K, Sato M, et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy[J]. *Embo j*, 2021, 40(3): e104705.
- [15] Giacomello M, Pyakurel A, Glytsou C, et al. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 204-24.
- [16] Schlame M. Protein crowding in the inner mitochondrial membrane[J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2021, 1862(1): 148305.
- [17] Almannai M, El-Hattab A W, Azamian M S, et al. Mitochondrial DNA maintenance defects: potential therapeutic strategies[J]. *Mol Genet Metab*, 2022, 137(1-2): 40-8.
- [18] Jiang G, Jiang T, Chen J, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in diabetic wound[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(7): e23407.
- [19] Xu Z, Liu Y, Ma R, et al. Thermosensitive hydrogel incorporating prussian blue nanoparticles promotes diabetic wound healing via ros scavenging and mitochondrial function restoration[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(12): 14059-71.
- [20] 洪恺祺, 陈丽, 朱镇华, 等. 肉桂醛通过 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬促进糖尿病大鼠创面愈合机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(16): 134-43.
- [20] Hong K Q, Chen L, Zhu Z H, et al. Mechanism of cinnamaldehyde in promoting wound healing in diabetes rats via pink1/parkin-mediated mitochondrial autophagy[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2023, 29(16): 134-43.
- [21] Bharath L P, Agrawal M, Mccambridge G, et al. Metformin enhances autophagy and normalizes mitochondrial function to alleviate aging-associated inflammation[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(1): 44-55.e6.
- [22] Wang R, Wang G. Autophagy in mitochondrial quality control[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 421-34.
- [23] Garza-Lombó C, Pappa A, Panayiotidis M I, et al. Redox homeostasis, oxidative stress and mitophagy[J]. *Mitochondrion*, 2020, 51: 105-17.
- [24] Sifuentes-Franco S, Pacheco-Moisés F P, Rodríguez-Carrizalez A D, et al. The role of oxidative stress, mitochondrial function, and autophagy in diabetic polyneuropathy[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 1673081.

- [25] Abate M, Festa A, Falco M, et al. Mitochondria as playmakers of apoptosis, autophagy and senescence[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 98: 139-3.
- [26] 王庚新, 张春玲, 赵伟, 等. 基于 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬探讨中药丹黄散对糖尿病溃疡的促愈机制[J]. *护理研究*, 2022, 36(24): 4370-5.
- [26] Wang G X, Zhang C L, Zhao W, et al. Promotion mechanism of chinese medicine danhuang powder on healing diabetes ulcers based on mitophagy through the pink1/parkin pathway[J]. *Chinese Nursing Research*, 2022, 36(24): 4370-5.
- [27] 张云, 张春玲, 赵伟, 等. 丹黄散调控线粒体自噬途径治疗糖尿病足溃疡的机制研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(03): 315-9+325.
- [27] Zhang Y, Zhang C L, Zhao W, et al. Mechanism of dan-huang-san powder in the treatment of diabetic foot ulcers through regulating mitophagy autophagy pathway[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2023, 32(03): 315-9+325.
- [28] 刘海艳, 张春玲, 赵伟, 等. 基于 PINK1/Parkin 信号通路探讨丹黄散在糖尿病小鼠溃疡创面愈合中的作用[J]. *陕西中医*, 2023, 44(04): 433-6.
- [28] Liu H Y, Zhang C L, Zhao W, et al. Effect of danhuang powder on ulcer wound healing in diabetic mice based on pink1/parkin signaling pathway[J]. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 44(04): 433-6.
- [29] Deretic V. Autophagy in inflammation, infection, and immunometabolism[J]. *Immunity*, 2021, 54(3): 437-53.
- [30] Xu Y, Shen J, Ran Z. Emerging views of mitophagy in immunity and autoimmune diseases[J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 3-17.
- [31] Kim T S, Jin Y B, Kim Y S, et al. SIRT3 promotes antimycobacterial defenses by coordinating mitochondrial and autophagic functions[J]. *Autophagy*, 2019, 15(8): 1356-75.
- [32] Goodall E A, Kraus F, Harper J W. Mechanisms underlying ubiquitin-driven selective mitochondrial and bacterial autophagy[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(8): 1501-13.
- [33] Wang H, Luo W, Chen H, et al. Mitochondrial dynamics and mitochondrial autophagy: Molecular structure, orchestrating mechanism and related disorders[J]. *Mitochondrion*, 2024, 75: 101847.
- [34] Chen M, Chen Z, Wang Y, et al. Mitophagy receptor FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics and mitophagy[J]. *Autophagy*, 2016, 12(4): 689-702.
- [35] Deng C, Dong K, Liu Y, et al. Hypoxic mesenchymal stem cell-derived exosomes promote the survival of skin flaps after ischaemia-reperfusion injury via mTOR/ULK1/FUNDC1 pathways[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 340.
- [36] Ney P A. Mitochondrial autophagy: Origins, significance, and role of BNIP3 and NIX[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853(10 Pt B): 2775-83.
- [37] Niu C, Chen Z, Kim K T, et al. Metformin alleviates hyperglycemia-induced endothelial impairment by downregulating autophagy via the Hedgehog pathway[J]. *Autophagy*, 2019, 15(5): 843-70.
- [38] Aguilera M O, Robledo E, Melani M, et al. FKBP8 is a novel molecule that participates in the regulation of the autophagic pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2022, 1869(5): 119212.
- [39] Shirane-Kitsuji M, Nakayama K I. Mitochondria: FKBP38 and mitochondrial degradation[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 51: 19-22.
- [40] 谢芋涛, 王想福, 叶丙霖, 等. 靶向线粒体质量控制防治骨质疏松症及其中药的治疗进展[J]. *中草药*, 2024, 55(05): 1770-8.
- [40] Xie Y T, Wang X F, Ye B L, et al. Advances in targeting mitochondrial quality control against osteoporosis and its herbal medicine therapy[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2024, 55(05): 1770-8.
- [41] Zacharioudakis E, Gavathiotis E. Mitochondrial dynamics proteins as emerging drug targets[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(2): 112-27.
- [42] Yao J, Wang J, Xu Y, et al. CDK9 inhibition blocks the initiation of PINK1-PRKN-mediated mitophagy by regulating the SIRT1-FOXO3-BNIP3 axis and enhances the therapeutic effects involving mitochondrial dysfunction in hepatocellular carcinoma[J]. *Autophagy*, 2022, 18(8): 1879-97.
- [43] Lee S, Lee S, Lee S J, et al. Inhibition of mitoNEET induces Pink1-Parkin-mediated mitophagy[J]. *BMB Rep*, 2022, 55(7): 354-9.
- [44] 马洪月, 宋琳, 朴钟源, 等. 线粒体自噬在临床疾病中的作用及中药对其影响的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(19): 250-7.
- [44] Ma H Y, Song L, Piao Z Y, et al. Effect of mitochondrial autophagy in clinical diseases and intervention by chinese medicine:A review[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2022, 28(19): 250-7.

(收稿: 2024-03-14 录用: 2024-05-16 )

(本文编辑: 李玉乐)