·学术探讨·

从线粒体生物发生与自噬机制探讨益气活血法促进糖尿病足溃疡愈合的科学内涵

常金霞[1],杨俏丽[1],王唱[1],滕汝枫[1],卜雯钰[1],顾汉程[2],曹建春[2*]
1. 北京中医药大学,北京 100029;2. 北京中医药大学东方医院,北京 100078

摘要 本研究基于糖尿病足溃疡(DFU)中医气虚血瘀核心病机,从线粒体生物发生与自噬协同调控失衡的微观机制,深度阐释 DFU“气虚为本,致能量代谢障碍;血瘀为标,致病理产物蓄积”的中医病机本质。气虚的本质为线粒体生物发生障碍导致的功能性线粒体不足、氧化磷酸化受阻、ATP 合成减少,形成“低新生”的创面环境;血瘀的本质为线粒体自噬缺陷、损伤线粒体、线粒体活性氧等毒性代谢产物清除障碍,形成“高瘀阻”的慢性炎症微环境。二者互结形成恶性循环,共同阻滞创面修复进程。益气法调控线粒体生物发生,活血法调控线粒体自噬,二者协同打破线粒体质量控制失衡循环,为益气活血法通过重塑线粒体稳态,促进创面修复提供了科学依据,为中西医结合防治 DFU 提供了新理论支点。

关键词 糖尿病足溃疡;线粒体生物发生;线粒体自噬;气虚血瘀;益气活血
中图分类号:R2-03 **文献标识码**:A **文章编号**:1002-2392(2026)10-0001-06
DOI:10.19664/j.cnki.1002-2392.260194

糖尿病足(Diabetic foot,DF)是指糖尿病患者因糖尿病所致的下肢远端神经病变和/或不同程度的血管病变导致的足踝部皮肤溃疡和/或深层组织破坏,伴或不伴感染[1],临床多称为糖尿病足溃疡(Diabetic foot ulcer,DFU)。DFU 是糖尿病最严重的并发症之一,具有高感染风险、迁延难愈及截肢率高的临床特点。研究显示,DFU 全球总患病率为 6.3%[2],在合并外周动脉疾病的高风险人群中患病率高达 24.1%[3],全球每年相关治疗费用超 15 亿美元[4],已成为重大公共卫生挑战。

近年来,随着研究的不断深入,创面微环境的能量代谢障碍与慢性炎症失衡已被认为是 DFU 发生发展、迁延难愈的核心病理环节之一[5-6]。线粒体作为 DFU 创面修复中细胞能量的主要来源,其质量正常、数量充足是维持线粒体功能正常发挥的关键。然而,在 DFU 的高糖、缺氧、氧化应激等病理性微环境刺激下,线粒体质量控制(Mitochondrial quality control,MQC)失能、能量供应不足、进而诱发持续炎症,使创面迁延难愈。

中医将 DFU 归属于“脱疽”“脉痹”等范畴,以“气虚为本,血瘀为标,瘀毒互结”为病机核心。其中,毒会随证而变,但气虚、血瘀贯穿疾病始终。益气活血法是促进 DFU 愈合的根本大法。现代研究发现,DFU 创面存在显著的 MQC 障碍,主要表现为线粒体生物发生能力下降和线粒体自噬效率受损[6-7]。线粒体生物发生能力下降导致线粒体数量减少、质量降低;线粒体自噬效率受损则使受损线粒体不能及时清除,进一步加重创面的病理状态。本文基于 DFU 的气虚血瘀病机,深入探讨益气活血法对线粒体生物发生和线粒体自噬的调控作用及内在关联,旨在进一步为 DFU 的防治提供新思路。

1 气虚血瘀是 DFU 难愈的核心病机

DFU 继发于糖尿病,糖尿病可归属于中医学“消渴”范畴,DFU 病理机制复杂。消渴日久,伤阴耗气,导致正虚络脉瘀结,同时外邪侵袭或内生毒邪亦参与其中[8]。此外,气滞、瘀血、痰阻、热毒等病理产物与心、脾、肾等脏腑的亏虚相互影响,互为因果,进一步促成虚实夹杂、寒热交错的复杂病机[9]。然溯本求源,“气虚”与“血瘀”实为此病的根本所在。

收稿日期:2025-07-21 **修回日期**:2026-04-24
基金项目:国家自然科学基金面上项目(8187151877);北京中医药大学研究生自主科研课题(ZJKT2025021);中央高水平中医医院临床科研业务费资助项目(DFGZRB-2024GJRC016)
作者简介:常金霞(1996-),女,博士研究生,研究方向:中西医结合治疗周围血管病。
*通信作者:曹建春(1972-),男,博士,主任医师,研究方向:中西医结合治疗周围血管病。

1.1 气虚为发病之本

《灵枢·本脏》云:“卫气者,所以温分肉,充皮肤,肥腠理,司开阖者也”,阐明卫气充沛则四肢得养。《临证指南医案·三消》载:“三消一证,虽有上中下之分,其实不越阴亏阳亢,津涸热淫而已。”指出消渴病久,阴亏无以载气,热淫易耗气伤津,终致卫气亏虚、肌表不固,这也为 DFU“因虚致损”的核心病机奠定了理论基础。《洞天奥旨》提到“脱疽之生,止四余之末,气血不能周到,非虚而何?”提示气血不达四末为脱疽根本,其病机为本虚。气虚则肌肤失于温煦固护,腠理疏松,外邪易袭;邪气致瘀,瘀阻伤正,化腐致损[10]。后世医家对 DFU 病机中“虚”的认识进一步深化。奚氏外科提出 DFU“因虚致邪、因邪致瘀”的病机,创立“筋疽”理论[11-12]。顾氏外科总结 DFU 病机为“因虚感邪,邪气致瘀,瘀阻伤正,化腐致损”[13-14]。吕培文认为虚是 DFU 的发病基础,因瘀致虚是最终结局,故瘀、虚既是病因关键又是病理状态[15-16]。尚德俊治疗 DFU 虽以活血化瘀为主,却始终强调需结合益气温阳之法[17]。崔公让认为本病病机“以虚为本,以瘀为变,以热为现”[18]。陈淑长认为 DFU 为正气渐虚、邪气渐重、虚实杂乱的演变过程[19]。综上,气虚是 DFU 发病之本,其要点有四。一为卫虚失固,致腠理疏松、外邪易感;二为气虚失运,血脉涩滞而成瘀;三为中焦失煦,气血生化乏源;四为气虚失托,创面生肌无力。

1.2 瘀血是糖尿病的病理产物,更是 DFU 的重要致病因素

《诸病源候论》载:“夫消渴者……其病变多发痈疽,此坐热气,留受于经络不引,血气壅滞,故成痈脓。”此论揭示了消渴阴虚火旺,化热生邪,邪阻脉络,致血气壅滞而成瘀。此全身性“瘀”是糖尿病微血管并发症发生的关键病理基础之一,更是 DFU 形成后创面局部的重要致病因素。尚德俊等[17]将 DFU 归属于血瘀证的范畴,认为血瘀贯穿 DFU 发生发展始终。奚九一针对 DFU 提出因邪致瘀的发病规律,认为外邪侵袭或内生病理因素作用于机体,引发血管炎症与病变,导致血液与血管发生改变,形成血栓,最终引起组织缺血或瘀血等[20]。陈淑长认为 DFU 建立在宿疾消渴耗气伤阴的基础上,气虚致血脉瘀阻,不能生血而血亏,血亏不能益肤养肉,导致创面形成[19]。崔公让指出,无论何种始动因素,脱疽发病的病理过程均以瘀血形成为先导,血瘀是加速病情进展,诱发热毒与组织腐败的重要病理基础[21]。综上,瘀血在 DFU 发生发展中既是病理产物,更是重要致病因素。瘀血的形成既可因内热灼津炼血,亦可由外邪痹阻所致。其既是热毒壅滞、脉络痹阻的核心病理产物,亦为加重气血不通、损伤筋肉的继发性致病因素。

2 气虚血瘀与线粒体生物发生、线粒体自噬失衡的关系

如前所述,气虚血瘀是阻碍 DFU 创面愈合的核心中医病机。现代研究发现,线粒体生物发生能力下降和线粒体自噬效率受损是导致创面能量代谢障碍与慢性炎症持续的关键机制[22]。

2.1 “气虚”的本质是线粒体生物发生障碍导致创面功能性线粒体不足与能量生成障碍

中医理论强调,人体脏腑经络的生理功能、机体的生长发育以及气血津液的输布循行,皆依赖气的激发与推动。《素问·举痛论》云:“百病生于气也”,强调了气在维持生命活动中的核心地位。现代生物学深化了“气”与“气虚”本质的认识,指出中医之“气”并非指单一物质或特定脏腑功能,而是维持整体生命活动的核心动力机制。这一机制在很大程度上体现于细胞能量代谢水平,尤其在以 ATP 为核心的能量合成与转化效率层面,该过程与线粒体功能密切相关[23]。线粒体功能障碍所致的能量物质不足是气虚证发生的病理学基础,而线粒体生物发生则是维持线粒体数量、质量及功能的关键过程,对细胞能量稳态具有决定性作用[24]。

在 DFU 创面,长期高糖状态与组织低灌注共同导致了局部“低新生”环境,构成了“气虚”的病理背景。该环境通过下调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α(Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α,PGC-1α)及其下游信号轴的表达活性[24-25],抑制线粒体生物发生[26],导致线粒体 DNA 拷贝数降低,呼吸链关键酶复合物合成受限,功能线粒体生成减少[27-28]。同时,既有线粒体的结构完整性也受到显著损害。上述变化显著降低创面中巨噬细胞氧化磷酸化效率,导致 ATP 生成减少[29],能量不足。创面能量匮乏,削弱巨噬细胞对病原体的吞噬及凋亡细胞的清除能力,又阻断其向 M2 型极化[30]。与此同时,受损线粒体持续释放促炎介质,进一步抑制线粒体功能,形成恶性循环。临床表现为中医所言托毒无力、生血生肌困难、腐肉难脱等创面难愈征象,其本质是线粒体功能障碍所致气虚在组织水平的宏观病理变现。

2.2 “血瘀”的本质为线粒体自噬障碍导致创面受损线粒体和炎症信号的堆积

血瘀证是中医重要证型之一,其核心病理基础“血瘀”具有病理产物与致病因素双重属性,既是疾病发展过程中形成的病理结果,又可作为新的致病因素,对机体多系统代谢及局部创面愈合产生广泛影响[31]。从微观层面来说,DFU 中“瘀”的物质基础主要表现为受损线粒体的异常堆积及相关炎性物质的蓄积。在高糖、缺氧、缺血及慢性炎症的持续刺激下,DFU 创面细

胞内的线粒体结构和功能均出现显著异常。当异常线粒体不能被及时清除,滞留胞内,将持续释放线粒体活性氧(Mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)、TNF-α、IL-1β、IL-6 等促炎介质[32],从而诱发并放大局部氧化应激与炎症,二者相互加剧,形成难以自限的病理循环[33-34]。《说文解字》言:瘀,积血也。结合现代生物学,中医瘀血不去的本质在线粒体层面可延伸为损伤线粒体、炎性因子等病理产物蓄积体内所导致的慢性炎症状态。

线粒体自噬是细胞通过特异性识别并清除受损或功能失调的线粒体,以维持细胞内环境稳态和细胞器质量控制的一种高度保守的选择性自噬过程,是细胞维持能量稳态及细胞器质量控制的核心过程[35]。在应对各种应激条件时,线粒体自噬能及时清除"坏"线粒体,防止其对细胞造成进一步损伤,并回收利用线粒体组分,为细胞提供能量和合成原料。而在 DFU 血瘀状态下,关键自噬受体 PINK1/Parkin 的表达水平或功能活性降低,自噬体形成及自噬体-溶酶体融合受阻,导致衰老及功能障碍的线粒体无法被及时清除,并在巨噬细胞等局部细胞中持续堆积。蓄积的异常线粒体持续释放 mtROS 与促炎因子,驱动巨噬细胞向 M1 型偏移并抑制 M2 型极化,导致慢性炎症微环境持续存在[36],进而阻碍血管新生、胶原沉积及上皮化过程,最终表现为创面迁延难愈,与中医瘀毒壅盛、腐肉不去、新肌不生的病理特征相符。

2.3 线粒体生物发生与线粒体自噬协同失调形成恶性循环

生理条件下,线粒体自噬和线粒体生物发生相互协调并保持平衡来维持最佳的线粒体含量和功能需要[37],二者之间通过多条信号通路协同互补。例如 PGC-1α-NRF1-Fundc1 轴,PGC-1α 通过共激活 NRF1 使其直接结合 Fundc1 启动子,同步上调 Fundc1 与线粒体生物合成基因的表达。上调的 Fundc1 可介导选择性自噬及时清除受损线粒体,若 Fundc1 功能缺失则会导致缺陷线粒体异常堆积,进而反向抑制 PGC-1α 蛋白水平及 UCP1 表达[38]。此外,Parkin/PINK1 通过磷酸化-泛素化级联解除 PARIS 对 PGC-1α/NRF1 的转录抑制,从而同步激活线粒体生物合成[39],该轴同时调控 mtDNA 转录复制与线粒体电子传递链组装,并与 Parkin 介导的线粒体自噬形成 TFEB/PGC-1α 正反馈环路[40]。同时,AMPK 作为线粒体生物合成和自噬的关键调节因子,在能量匮乏的刺激下激活 SIRT1 去乙酰化 PGC-1α,进而驱动 PGC-1α/NRF1-TFAM 信号轴,促进线粒体生物发生[41-42]。SIRT3 也可通过去乙酰化同步调控 FOXO3-BNIP3 增强线粒体自噬,并调控 NRF1 促进线粒体生物发生[43]。上述线粒体自噬与线粒体生物发生的协调与平衡,共同构成了"祛瘀生新"分子闭环,维持细胞内线粒体稳态。

在病理状态下,线粒体生物发生和线粒体自噬可呈现"低新生、高瘀阻"状态。一方面,ATP 匮乏使自噬体形成不足,进一步抑制清除能力(气虚加重血瘀);另一方面,病理产物损伤线粒体 DNA 及呼吸链复合物,抑制生物发生关键因子表达,形成恶性循环(血瘀加重气虚)。在糖尿病及相关并发症中,高血糖诱发线粒体自噬不足导致受损线粒体累积,抑制线粒体生物发生,引发能量代谢紊乱、凋亡及血管内皮功能障碍,并进一步放大炎症,加速疾病进展[44-45]。非酒精性脂肪肝模型证实,激活线粒体自噬可同时改善生物发生和肝功能[43]。靶向激活 AMPK 可改善线粒体自噬与生物发生的协同网络,缓解高血糖造成的损伤,减轻氧化应激并恢复线粒体功能,另外,二甲双胍等药物可协同增强线粒体自噬与生物发生,改善糖尿病线粒体病变[46]。综上,基于气虚血瘀的基本病机,以打破 DFU 中线粒体"低新生、高瘀阻"闭环为思路,或可为糖尿病及 DFU 的治疗提供新视角。

3 益气活血为 DFU 的根本治疗大法

基于 DFU 中线粒体"低新生、高瘀阻"的病理特点,结合气虚血瘀的基本病机,其以益气活血为根本治疗大法。益气促进生新,改善"低新生"状态;活血祛除瘀阻,改善"高瘀阻"状态。具体而言,"益气"旨在扶助机体正气,增强机体自身的修复能力和抗病能力,在细胞层面体现为促进线粒体生物发生,增加功能健全线粒体的数量,从而改善能量代谢,促进创面愈合。"活血"则旨在疏通经络,改善微循环,清除病理产物,在细胞层面体现为调控线粒体自噬,及时清除受损的线粒体,减少 mtROS 和促炎物质的释放,从而减轻炎症反应,改善创面微环境。益气与活血的协同作用,可有效地调节 MQC 系统,恢复线粒体正常生理功能,打破"低新生、高瘀阻"的恶性循环,从而促进 DFU 的愈合。

3.1 益气法通过恢复线粒体生物发生改善 DFU

"益气"通过益气托毒、益气生血、益气活血等多种途径扶助正气。针对 DFU 创面"低新生"的修复不足状态,需通过促进线粒体生物发生,调节线粒体能量代谢[47],恢复"气"的推动和激发作用,从而改善 DFU "气虚-低新生-线粒体生物发生障碍"这一病理环节。研究表明,益气类复方能修复受损线粒体 DNA,增加线粒体复制和表达,增加正常线粒体数量,减少细

胞代偿性能量重构,提升 ATP 的产出效率[48-49]。具体到中药单体,研究发现黄芪甲苷 IV 可通过减轻高糖诱导的氧化应激和线粒体功能障碍,降低 mtROS 水平,减少线粒体膜电位崩溃,增强线粒体发生相关蛋白的表达,恢复内皮祖细胞线粒体发生[50]。

益气法治疗 DFU 具体体现在以下几方面。首先,改善能量供给。益气可通过促进线粒体生物发生,增加 ATP 产量,加速上皮细胞和成纤维细胞的迁移、增殖,促使胶原蛋白合成,为创面愈合提供物质基础。其次,改善血流灌注。中医认为气为血之帅、气行则血行。研究发现,益气法治疗 DFU 可增加 ATP 含量,驱动 eNOS 活化,提升创面血流灌注量[51]。再者,调节炎症及修复。功能性线粒体增加可有效降低 ROS 泄漏,减少促炎物质蓄积,减缓血瘀状态,打破恶性循环,抑制 NF-κB 介导的过度炎症反应,推动巨噬细胞由促炎的 M1 型向修复型 M2 转化,从而改善 DFU 慢性炎症微环境。

3.2 活血法通过调控线粒体自噬清除病理产物改善 DFU

“活血”法治疗 DFU 的核心在于“通”,具体体现在以下几方面。首先,破散瘀滞。其核心作用在于激活受损组织中关键自噬通路,上调 PINK1/Parkin 通路表达,清除积聚的损伤线粒体,使郁滞之机得通。例如丹参的主要活性单体丹酚酸 B,可通过激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬,改善高糖诱导的内皮细胞损伤,促进糖尿病皮肤创面愈合[34]。白芍活性单体芍药苷也在心肌细胞缺血再灌注损伤模型中证实了类似的线粒体自噬调控作用,其可增强线粒体自噬标志物 MDC 的荧光强度,稳定线粒体膜电位,促进受损线粒体的选择性清除[52]。其次,清解瘀热、化散瘀毒。活血类成分通过清除受损线粒体,可减少 mtROS 及促炎因子等释放,从而清解瘀血内蕴之热毒。当归多糖已被证实可通过抑制 mtROS 分泌,减轻线粒体膜电位下降,在小鼠脾损伤模型中发挥组织保护作用[53]。再者,助生新血。活血法常与益气法结合使用,增加局部血管丰度,促进肉芽组织形成,从而有效改善血液循环[51]。这不仅能祛除血瘀所致微循环障碍及组织缺氧困境,更能为受损组织输送精微养分,创造利于新生组织的气血环境。活血法以“通”为法,调控线粒体自噬状态,清除病理产物,改善能量代谢与气血循环,最终使 DFU 创面腐去肌生,其理论内涵契合中医病机与现代生物学证据。

3.3 “益气”与“活血”相辅相成,共同促进 DFU 愈合

在 DFU 的治疗中,“益气”与“活血”并非是孤立存在的两种治法,而是相互依存、相辅相成、协同作用的统一整体。中医理论认为,气为血之帅,血为气之母,气能生血、行血、摄血,血能载气、养气。在 DFU 的病理状态下,气虚与血瘀往往同时存在,互为因果。气虚则推动无力,血行不畅而成瘀;血瘀则阻碍气机,气化功能受损而致气虚更甚。因此,单纯益气而不活血,则瘀血难去,新血不生;单纯活血而不益气,则正气不复,瘀血虽暂去而易复生。只有将益气与活血有机结合,才能标本兼治,有效促进 DFU 的愈合。两者协同,益气为活血提供物质基础和动力,活血为气的正常运行与作用发挥疏通道路。

针对 DFU“低新生、高瘀阻”的核心病机,益气改善能量状态,可能间接有利于自噬过程的顺利进行;而活血清除了受损线粒体,减少了氧化应激和炎症,也可能为线粒体生物发生创造更有利的条件,益气与活血协同,使 MQC 的两个关键方面得到同时调控。多项研究表明,益气活血可明显改善 DFU 患者临床症状,提高神经传导速度,降低炎症反应,刺激血管新生,促进创面愈合[54-57]。临床应用益气活血法治疗 DFU 时,需辨证论治,辨局部创面的微观特征与全身宏观证候,动态、量化、个体化地调整益气与活血的比例与配伍。本团队研究发现,在治疗 DFU 时,益气药、活血药 5∶1 时能最大程度地上调创面血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)与纤连蛋白(Fibronectin, FN)的表达,加速血管新生与基质重塑,抑制过度炎症,驱动成纤维细胞功能性增殖与定向迁移,并诱导皮肤附属器再生,加快再上皮化进程[58]。综上,基于益气活血法调控线粒体生物发生与线粒体自噬,这或是将辨证论治的科学内涵转化为可量化、可复现的 DFU 创面加速愈合疗效的关键所在,其核心作用机制模式见图 1。

4 结语

DFU 的核心病机在于气虚血瘀。气虚致线粒体生物发生障碍,引发能量代谢衰竭而托毒生肌无力;血瘀导致线粒体自噬缺陷,造成毒性代谢物蓄积而蚀筋腐肉。二者互为因果,形成“低新生、高瘀阻”的恶性循环,阻滞创面愈合。针对这一核心病机,益气活血法以“益气”促线粒体生物发生;以“活血”改善线粒体自噬障碍,两者协同作用,相辅相成,有效推动创面由病理性阻滞向生理性修复的积极转化。本文通过建立中医宏观病机气虚血瘀与微观机制线粒体生物发生和线粒体自噬对应关系,为益气活血法的作用靶点和干预逻辑提供了可量化、可靶向的科学诠释,对推动 DFU 精准诊疗具有重要意义。

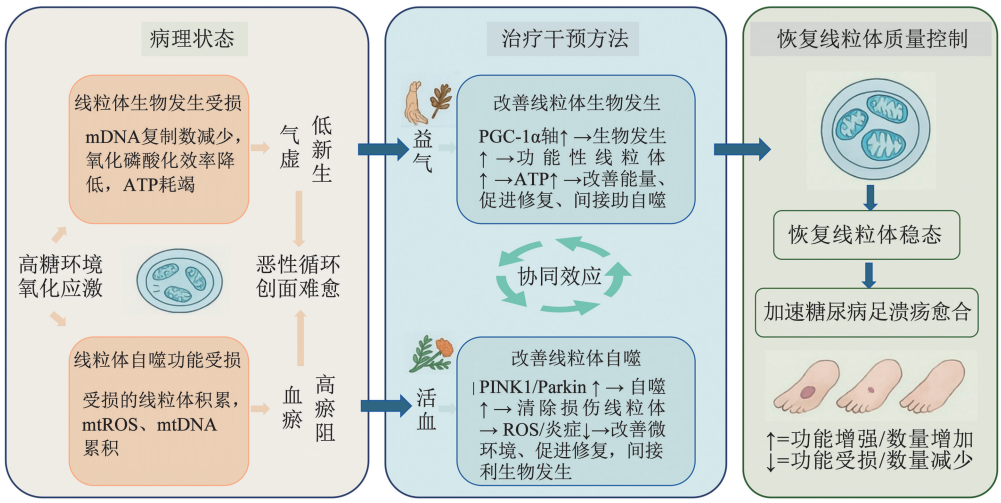


图 1 从线粒体生物发生和线粒体自噬探讨 DFU 治疗中益气、活血法及协同机制模式图

参考文献：

[1] 中国医疗保健国际交流促进会外周血管医学分会，首都医科大学下肢动脉硬化闭塞症临床诊疗与研究中心，北京华炎血管疾病诊疗产业技术创新战略联盟. 中国糖尿病足诊治指南[J]. 中国临床医生杂志，2024，52(11)：1287－1296.
[2] ZHANG P Z，LU J，JING Y L，et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration：a systematic review and meta－analysis[J]. Ann Med，2017，49(2)：106－116.
[3] KARMACHARYA R M，MAHARJAN S，VAIDYA S，et al. Diabetic foot ulcer and its associated risk factors in diabetic patients with peripheral arterial disease presenting in the university hospital of Nepal[J]. Kathmandu Univ Med J(KUMJ)，2024，22(86)：175－178.
[4] BAKKER K，VAN HOUTUM W H，RILEY P C. 2005：the international diabetes federation focuses on the diabetic foot[J]. Curr Diab Rep，2005，5(6)：436－440.
[5] QI X，LIU C J，SI J Y，et al. A bioenergetically－active ploy (glycerol sebacate)－based multiblock hydrogel improved diabetic wound healing through revitalizing mitochondrial metabolism[J]. Cell Prolif，2024，57(7)：e13613.
[6] PAN Y，CHEN L，CHEN Y，et al. Mitochondrial dysfunction in diabetic ulcers：pathophysiological mechanisms and targeted therapeutic strategies[J]. Front Cell Dev Biol，2025，13：1625474.
[7] CHEN Y L，LIU X，LIU Y X，et al. Mitochondrial quality control in diabetes mellitus and complications：molecular mechanisms and therapeutic strategies[J]. Cell Death Dis，2025，16(1)：652.
[8] 赵进喜，关小宏，梁晓春，等. 论糖尿病足的中医病机与防治策略[J]. 北京中医药，2021，40(12)：1333－1336.
[9] 贾晓林，蔡文就，刘晨峰，等. 邓铁涛教授论治糖尿病足经验[J]. 广州中医药大学学报，2005，22(3)：228－230.
[10] 李远翔，黄仁燕，樊炜静，等. 不同流派治疗糖尿病足溃疡的学术思想特点比较[J]. 山东中医杂志，2022，41(9)：1015－1020.
[11] 奚九一. 糖尿病足肌腱变性坏死症(筋疽)的临床研究[J]. 上海中医药杂志，1996，30(5)：1－4.
[12] 奚九一，赵兆琳，吴伟达，等. 对糖尿病足诊治的几点新看法[J]. 中国实用外科杂志，1998，18(9)：565－567.
[13] 阙华发，唐汉钧，向寰宇，等. 扶正活血法为主分期辨证治疗糖尿病足坏疽 71 例[J]. 上海中医药杂志，2003，37(10)：30－32.
[14] 王云飞，阙华发. 糖尿病足坏疽正虚血瘀病机的物质基础[J]. 中国中西医结合外科杂志，2010，16(4)：406－409.
[15] 徐旭英，吕培文. 糖尿病足辨证分析[J]. 北京中医药，2009，28(9)：696－698.
[16] 郭娴. 吕培文教授治疗周围血管病经验[J]. 中医学报，2016，31(5)：670－673.
[17] 尚德俊，秦红松，张恒龙. 周围血管疾病与血瘀症及活血化瘀法[J]. 医学研究通讯，1992，21(6)：12－18.
[18] 马立人，崔公让. 崔公让教授治疗周围血管疾病经验撷要[J]. 国医论坛，2004，19(5)：12－13.
[19] 任志雄. 陈淑长教授治疗糖尿病性动脉闭塞症的临床经验[J]. 四川中医，2009，27(8)：1－2.
[20] 奚九一. 因邪致瘀祛邪为先——论脉管病的诊治思路与方法[J]. 上海中医药杂志，2001，35(6)：4－6.
[21] 王莹，王志远，王坤，等. 崔公让基于“调血、调络”理论辨治脱疽经验[J]. 环球中医药，2021，14(8)：1462－1464.
[22] MURPHY M P. How mitochondria produce reactive oxygen species[J]. Biochem J，2009，417(1)：1－13.
[23] 张早华，杨金洪. 外环境低氧损伤证候特点及气虚证新知识探索[J]. 中国中医药信息杂志，2008，15(12)：8－10.
[24] SCARPULLA R C，VEGA R B，KELLY D P. Transcriptional integration of mitochondrial biogenesis[J]. Trends Endocrinol Metab，2012，23(9)：459－466.
[25] PLOUMI C，DASKALAKI I，TAVERNARAKIS N. Mitochondrial biogenesis and clearance：a balancing act[J]. FEBS J，2017，284(2)：183－195.
[26] LEAL E C，EMANUELLI T，SANTOS D，et al. Dysregulation of endoplasmic reticulum stress response in skin wounds in a streptozotocin－induced diabetes mouse model[J]. J Mol Endocrinol，2023，70(3)：e220122.
[27] LI H R，LIU Q，ZHU C L，et al. β－nicotinamide mononucleotide activates NAD＋/SIRT1 pathway and attenuates inflammatory and oxidative responses in the hippocampus regions of septic mice[J]. Redox Biol，2023，63：102745.
[28] CHEN X，JI Y N，LIU R Q，et al. Mitochondrial dysfunction：roles in skeletal muscle atrophy[J]. J Transl Med，2023，21(1)：503.
[29] ZHANG H H，YAN Z，ZHU J Y，et al. Extracellular mitochondrial－derived vesicles affect the progression of diabetic foot ulcer by regulating oxidative stress and mitochondrial dysfunction[J]. Adv Sci，2025，12(10)：2407574.
[30] ZHANG X N，LI X，JIA H T，et al. The m^6A methyltransferase METTL3 modifies PGC－1α mRNA promoting mitochondrial dysfunction and oxLDL－induced inflammation in monocytes[J]. J Biol Chem，2021，297(3)：101058.
[31] 李墨林，刘秀萍. 基于代谢重编程探讨糖尿病肾脏病气虚血瘀证实质[J]. 中医学报，2026，41(1)：63－67.
[32] BRASSARD R，ARUTYUNOVA E，TAKYI E，et al. Transmembrane Parkinson’s disease mutation of PINK1 leads to altered mitochondrial anchoring[J]. J Biol Chem，2025，301(3)：108253.
[33] JIANG G Y，JIANG T，CHEN J，et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in diabetic wound[J]. J Biochem Mol Toxicol，2023，37(7)：e23407.
[34] ZHANG C L，XIANG J，WANG G X，et al. Salvianolic acid B improves

diabetic skin wound repair through Pink1/Parkin – mediated mitophagy[J]. Arch Physiol Biochem, 2025, 131(1): 40 – 51.
[35] TIAN Z, WANG X D, CHEN S, et al. Mitochondria – targeted biomaterials – regulating macrophage polarization opens new perspectives for disease treatment[J]. Int J Nanomed, 2025, 20: 1509 – 1528.
[36] DUAN M, CHEN H N, YIN L J, et al. Mitochondrial apolipoprotein a – I binding protein alleviates atherosclerosis by regulating mitophagy and macrophage polarization[J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 60.
[37] LIU L, LI Y J, CHEN G, et al. Crosstalk between mitochondrial biogenesis and mitophagy to maintain mitochondrial homeostasis[J]. J Biomed Sci, 2023, 30(1): 86.
[38] LIU L, LI Y J, WANG J N, et al. Mitophagy receptor FUNDC1 is regulated by PGC – 1α/NRF1 to fine tune mitochondrial homeostasis[J]. EMBO Rep, 2021, 22(3): EMBR 2025050629.
[39] SHIN J H, KO H S, KANG H, et al. PARIS (ZNF746) repression of PGC – 1α contributes to neurodegeneration in Parkinson's disease[J]. Cell, 2011, 144(5): 689 – 702.
[40] MOORE T M, CHENG L J, WOLF D M, et al. Parkin regulates adiposity by coordinating mitophagy with mitochondrial biogenesis in white adipocytes[J]. Nat Commun, 2022, 13: 6661.
[41] ZHANG Q, SONG W, ZHAO B J, et al. Quercetin attenuates diabetic peripheral neuropathy by correcting mitochondrial abnormality via activation of AMPK/PGC – 1α pathway in vivo and in vitro[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 636172.
[42] YU Z Y, WANG J N, LI T B, et al. Melatonin promotes diabetic wound healing by mediating mitochondrial function in endothelial cells through the AMPK/SIRT1/HIF – 1α pathway[J]. Tissue Cell, 2025, 95: 102884.
[43] HE J, QIAN Y C, YIN Y C, et al. Polydatin: a potential NAFLD therapeutic drug that regulates mitochondrial autophagy through SIRT3 – $FOXO_3$ – BNIP3 and PINK1 – PRKN mechanisms – a network pharmacology and experimental investigation[J]. Chem Biol Interact, 2024, 398: 111110.
[44] HUSHMANDI K, EINOLLAHI B, AOW R, et al. Investigating the interplay between mitophagy and diabetic neuropathy: uncovering the hidden secrets of the disease pathology[J]. Pharmacol Res, 2024, 208: 107394.
[45] HU X J, LV J, ZHAO Y Y, et al. Important regulatory role of mitophagy in diabetic microvascular complications[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 269.
[46] DE M A M, DÍAZ – POZO P, CANET F, et al. Metformin modulates mitochondrial function and mitophagy in peripheral blood mononuclear cells from type 2 diabetic patients[J]. Redox Biol, 2022, 53: 102342.
[47] 林飞, 郭丽丽, 王阶. 基于线粒体的功能阐释中医"气"的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(8): 903 – 906.
[48] KO K M, LEON T Y Y, MAK D H F, et al. A characteristic pharmacological action of "Yang – invigorating" Chinese tonifying herbs: enhancement of myocardial ATP – generation capacity[J]. Phytomedicine, 2006, 13(9/10): 636 – 642.
[49] 张秋梅, 张艳, 王懿. 益气活血复方对 mtTFA 在慢性心衰大鼠血清中表达上调的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(6): 1452 – 1454.
[50] ZHAO M Y, LI J, LI Z P, et al. SIRT1 regulates mitochondrial damage in N2a cells treated with the prion protein fragment 106 – 126 via PGC – 1α – TFAM – mediated mitochondrial biogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(17): 9707.
[51] 黄强, 常金霞, 郑硕, 等. 当归补血汤促进糖尿病足溃疡体外创口愈合机制的实验研究[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(2): 12 – 15.
[52] CHEN X C, SUN T, QI Y X, et al. Paeoniflorin ameliorates reperfusion injury in H9C2 cells through SIRT1 – PINK1/parkin – mediated mitochondrial autophagy[J]. Mol Immunol, 2025, 177: 32 – 43.
[53] DU K H, WANG L, WANG Z L, et al. Angelica sinensis polysaccharide antagonizes 5 – Fluorouracil – induced spleen injury and dysfunction by suppressing oxidative stress and apoptosis[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 162: 114602.
[54] 李栽栽. 益气活血通络汤配合局部外敷治疗老年糖尿病足溃疡患者 48 例[J]. 中国中医药科技, 2018, 25(3): 431 – 432.
[55] 陈志刚. 益气活血生肌法联合三氧水疗治疗糖尿病足溃疡 60 例临床观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(28): 176 – 177.
[56] 谭海燕, 吴仁擎. 益气活血通阳法治疗糖尿病足临床研究[J]. 实用中医药杂志, 2023, 39(5): 859 – 861.
[57] 魏靖杰, 张逸鲲, 苗斌. 益气活血通络汤治疗 Wagner 1 ~ 3 级糖尿病足疗效分析[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2025, 37(1): 22 – 26.
[58] 牛少辉. 糖尿病足临床证型分析及当归补血汤调控 Notch 通路促进糖尿病足创面血管新生的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.

Exploration on the Scientific Connotation of the "Tonifying Qi and Activating Blood" Method in Promoting Diabetic Foot Ulcer Healing from the Perspective of Mitochondrial Biogenesis and Autophagy Mechanisms

CHANG Jinxia[1], YANG Qiaoli[1], WANG Chang[1], TENG Rufeng[1], BU Wenyu[1], GU Hancheng[2], CAO Jianchun[2]

1. *Beijing University of Chinese Medicine*, *Beijing* 100029, *China*;
2. *Dongfang Hospital*, *Beijing University of Chinese Medicine*, *Beijing* 100078, *China*

Abstract Based on the traditional Chinese medicine (TCM) pathogenesis of "Qi – deficiency and blood – stasis" in diabetic foot ulcer (DFU), this study elucidates the microscopic mechanism underlying DFU from the perspective of dysregulated coordination between mitochondrial biogenesis and mitophagy. We propose that qi – deficiency corresponds to insufficient functional mitochondria caused by impaired biogenesis, resulting in compromised oxidative phosphorylation and reduced ATP production, thereby generating a "low – renewal" wound milieu. Blood – stasis is defined as the failure to eliminate damaged mitochondria and toxic metabolites such as mtROS due to defective mitophagy, establishing a "high – stasis" chronic inflammatory microenvironment. These two processes mutually reinforce each other, forming a vicious cycle that impedes wound healing. Tonifying Qi enhances mitochondrial biogenesis, whereas activating blood resolves stasis by restoring mitophagy; their synergism disrupts the cycle of mitochondrial quality – control imbalance. This mechanism provides a scientific rationale for the TCM strategy of "tonifying qi and activating blood" in re – establishing mitochondrial homeostasis and promoting DFU repair, offering a novel theoretical basis for integrated Chinese – Western management of DFU.

Key words Diabetic foot ulcer (DFU); Mitochondrial biogenesis; Mitophagy; Qi – deficiency and blood – stasis; Tonifying qi and activating blood