

· 学术探讨 ·

基于膏浊理论探析“皮-肠轴”在糖尿病溃疡作用机制及 中药干预策略

叶杜, 俞贇丰, 苏思雅, 王颖, 殷语蔓, 褚书舟, 朱俊平, 喻嵘*
(湖南中医药大学 中医学院, 长沙 410208)

[摘要] 糖尿病溃疡(DU)作为糖尿病严重的慢性并发症,具有迁延难愈、复发率高等特点,严重影响患者生存质量并造成沉重社会经济负担。该文基于中医“膏浊理论”,结合现代医学“皮-肠轴”学说,系统探讨DU的中医病机演变规律及其与微生态失衡之间的内在联系,进一步提出中药干预的潜在策略。中医学认为,脾失健运致水谷精微不归正化,酿生“膏浊”,内蕴脏腑,下注肠腑,扰乱肠道微生态;膏浊郁而化热,外泛皮肤,阻滞络脉,形成“脾-肠-皮”病理传导链,最终导致皮肤屏障功能障碍与创面修复延迟。现代研究表明,DU患者存在显著的肠道与皮肤菌群失调,系统性炎症反应及免疫功能紊乱构成其难愈机制的关键环节。中药复方及其活性成分可通过多靶点、多途径调节肠道菌群结构、增强肠黏膜屏障、抑制炎症反应,进而经“皮-肠轴”改善皮肤微环境,促进溃疡愈合。这些干预策略与中医“健脾化浊、祛瘀通络”治法高度契合,体现了从脾胃论治、以菌群为靶点的整体调节优势。该文通过整合“膏浊理论”与“皮-肠轴”机制,构建了DU防治的中西医结合理论框架,以期为临床实践与后续研究提供新视角与思路。

[关键词] 膏浊理论; 皮-肠轴; 糖尿病溃疡; 肠道菌群

[中图分类号] R242;R587.2;R255.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)15-0238-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260892

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260302.1045.003>

[网络出版日期] 2026-03-02 11:19:02 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Exploring Mechanism of "Skin-gut Axis" in Diabetic Ulcer Based on Theory of "Gaozhuo" and Traditional Chinese Medicine Intervention Strategies

YE Du, YU Yunfeng, SU Siya, WANG Ying, YIN Yuman, CHU Shuzhou, ZHU Junping, YU Rong*
(School of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

[Abstract] Diabetic ulcer (DU), a severe chronic complication of diabetes, is characterized by delayed healing and high recurrence rates, significantly impairing patients' quality of life and imposing a substantial socioeconomic burden. Based on the traditional Chinese medicine (TCM) theory of "Gaozhuo" and combined with the modern medical concept of the "skin-gut axis", this study systematically explored the evolutionary pathophysiology of DU and its intrinsic relationship with microecological imbalance, and proposed potential TCM intervention strategies. According to TCM principles, spleen dysfunction in transportation led to the abnormal metabolism of nutrients, resulting in the pathological formation of Gaozhuo. Gaozhuo accumulated internally, descended to the intestines, and disrupted the gut microbiota. Over time, Gaozhuo stagnated, transformed into heat, spread externally to the striated layer, and blocked collaterals, forming a "spleen-gut-skin" pathological chain that ultimately impaired skin barrier function and delayed wound healing. Modern research demonstrated significant dysbiosis in both gut and skin microbiota in DU patients, with systemic inflammation and immune dysregulation identified as key contributors to the refractory nature of DU. TCM compounds and their active components can modulate the gut microbiota structure, enhance intestinal barrier integrity, and

[收稿日期] 2025-10-30

[基金项目] 国家自然科学基金区域联合重点支持项目(U21A20411);湖南省自然科学基金项目(2024JJ1007,2025JJ60628);湖南中医药大学学科建设“揭榜挂帅”项目(22JBZ002);湖南省教育厅科学研究项目(24B0377);湖南中医药大学研究生科研创新项目(2025CX005)

[第一作者] 叶杜,在读硕士,从事经方理论与应用研究,E-mail:1939463954@qq.com

[通信作者] *喻嵘,博士,博士生导师,教授,从事经方理论与应用研究,E-mail:yuron@21.cn.com

suppress inflammatory responses through multi-target and multi-pathway mechanisms. These effects further improved the skin microenvironment and promote ulcer healing via the skin-gut axis. Such intervention strategies aligned closely with the TCM therapeutic approach of "invigorating spleen, resolving turbidity, removing stasis, and unblocking collaterals", highlighting the holistic regulatory advantage of treating from the perspective of the spleen-stomach system while targeting the microbiota. By integrating the theory of Gaozhuo with the skin-gut axis mechanism, this study constructed a theoretical framework combining Chinese and western medicine for DU prevention and treatment, offering novel perspectives and directions for clinical practice and future research.

[Keywords] theory of "Gaozhuo"; skin-gut axis; diabetic ulcer; gut microbiota

糖尿病溃疡(DU)是指在慢性高血糖状态下发生的皮肤组织损伤或溃疡,属于糖尿病常见且严重的并发症之一。全球范围内,DU每年影响约1 860万人,且发病率持续上升^[1];我国50岁以上糖尿病患者中DU的发病率高达8.1%,愈合后1年内再发率可达31.6%,呈现高复发、难愈合的临床特点^[2]。该病常表现为周围神经病变、足部感染甚至组织损毁,严重者可导致截肢,给患者带来显著身心负担及经济压力^[3-4]。目前认为,DU发病机制复杂,涉及多种病理过程,临床防治仍面临重大挑战^[5]。在中医理论中,DU可归属“脱疽”“浸淫疮”等范畴。仝小林教授的“膏浊”理论是指因脾气亏虚,水谷精微运化失常,而化生的糖浊、脂浊、尿酸浊等秽浊之物,是对糖尿病及其并发症病机的高度概括^[6]。此理论与现代医学揭示的“肠-皮轴”机制具有深刻的内在联系:脾失健运所致膏浊内蕴,不仅直接导致精微输布障碍、四肢失养,更可通过扰乱肠腑功能,影响肠道微生态,进而通过免疫、代谢等途径远程干扰皮肤屏障功能与修复能力,形成“脾-肠-皮”病理传导链。本文基于“膏浊”理论,结合“皮-肠轴”机制,探讨DU的中医病机本质及中药干预策略,以期为临床防治提供新的思路与方法。图文摘要见增强出版附加材料。

1 膏浊理论概述

膏浊理论作为阐释代谢性疾病及并发症的重要中医病机理论,其核心内涵是“脾主运化”的生理基础与“膏浊内蕴”的病理核心^[6],系统阐述了脾失健运致精微不归正化,酿生膏浊,进而引发代谢紊乱及相关并发症的动态病机过程。“脾主运化”首见于《济生方》“脾主运化,生血生气,以充四体”。其非简单的消化吸收,实为人体气血精微生化与输布之枢纽,类似现代意义上的“代谢中枢”。此“运化”包含“化”与“运”两层含义:一者“化其精微”,将水谷转化为气血津液与“膏脂”;二者“散其精微”,正如《素问·经脉别论》“脾气散精,上归于肺……水精四布,五经并行”之论,将所化之精微系统输布至周身。亦如《黄帝内经》所论述之脾“治中央”“灌四傍”。其中,“膏脂”作为水谷精微之浓稠形态,其有序代谢全赖脾气健运。若因饮食失节,或素体脾虚,致“脾失健运”,则升清降浊无权,水谷不归正化。正如《素问·痹论》“饮食自倍,肠胃乃伤”及《杂病源流犀烛·痰饮源流》“饮啖过度,好食油面猪脂,以至脾气不利,壅滞为痰”所论之病理状态。脾运失司,则“散精”功能障碍,本应濡养百骸之水谷精微不得正常输布,反成壅滞,异常堆积于体内,此皆为病理产物“膏浊”生成的内在根源。“膏浊”是生理之“膏”转化失常所形成的致

病性浊邪。生理之“膏”,源于水谷,由脾所生,如《灵枢·五癃津液别》所言:“五谷之津液,和合而为膏者,内渗入于骨空,补益脑髓”,是濡养机体的精微物质。然其形成与正常代谢,高度依赖于饮食有节与脾气健运。若饮食失节或脾气不足,致使“脾失散精”,则易形成病理之“膏浊”,即从濡养物质异化为“膏浊”。正如《素问·奇病论》所言:“肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴”,明确指出嗜食肥甘损伤脾胃是膏浊形成的基础,而膏浊内生又会进一步影响气化功能,引发消渴等病证。膏浊为流窜的病理因素,可浸淫全身,《素问·生气通天论》中“高粱之变,足生大疔”即阐明膏浊易侵犯下肢。因此,膏浊因脾失健运而生,流窜于经脉,内而阻碍气血,外而腐肉伤筋,成为连接中焦代谢失调与周身多种并发症的直接桥梁。

由此,膏浊理论中“脾失健运”可视为机体代谢调控失衡的中医表征,其导致的“膏浊内蕴”状态,与现代医学所认识的因代谢紊乱引发的肠屏障功能障碍、系统性炎症及微生态失衡等病理过程具有高度的内在相关性。

2 膏浊理论与DU的联系

DU作为消渴病迁延日久的严重变证之一,其创面迁延难愈、易染毒腐溃的临床特点,与膏浊理论中的“脾失健运-膏浊内蕴”病机存在深刻关联。

脾失健运是DU发生的根本内在条件。脾为后天之本,主运化、升清与散精,不仅是气血生化之源,更是“主肌肉四肢”。若脾失健运,则其功能失常,致使水谷精微不得正常输布以濡养四肢百骸。这一病理状态与《灵枢·五变》“五脏皆柔弱者,善病消瘴”的论述相契合,凸显了脾虚在消渴发病中的核心地位。正如《黄帝内经》所言:“营气者,泌其津液,注之于脉,化以为血,以荣四末”。脾虚则营气化生不足,血行无力,四肢末梢失于温煦与濡润,故临床可见皮肤枯槁、感觉迟钝、皮温降低等表现。因此,脾失健运所致的气血不荣、四肢失养,为DU的发生提供了重要的“虚损”病理基础。膏浊内蕴是DU形成与恶化的关键致病因素。《外科正宗》论脱疽时言:“脱疽者,外腐而内坏也”,深刻揭示了本病外现疮疡而内蕴虚损的本质。膏浊源于脾失健运后壅滞之精微,其性黏滞,易阻滞气机。对于DU而言,膏浊之害主要体现在两方面:其一,浊阻络瘀。膏浊流注于四肢末梢,缠滞于皮部络脉,妨碍气血运行,形成“浊瘀互结”的病理状态。络脉为气血渗灌之最小通道,一旦被浊瘀阻塞,则局部气滞血瘀更甚,新血与营养难以抵达患处。正如《黄帝内经》中“膏粱之变,足生大疔”的论述状态。其二,浊腐化毒。膏浊本身即为秽

浊之物,具有腐化之性。在瘀阻的局部,浊瘀郁久化热生毒,炽盛之时则腐肉为脓,致使溃疡形成并向深部浸润,甚则蚀筋伤骨,终致“浊-瘀-热”互结于皮肉络脉,形成经久难愈之溃疡。

综上,DU的发生发展,是“脾失健运”之功能虚损与“膏浊内蕴”之物质壅滞共同作用的结果。脾虚为本,是溃疡发生的始动环节;膏浊为标,是溃疡恶化的直接诱因。二者互为因果,共同构成了DU“本虚标实”的复杂病机,为临床从“健脾化浊,祛瘀通络”入手防治该病提供了明确的理论指导。

3 “皮-肠轴”作用机制在DU中特殊性探析

皮肤与肠道作为人体两大界面器官,在胚胎发育上同源,结构功能相似,均具有上皮屏障与免疫防御作用^[7],且同为神经内分泌调控下承载微生物群落的血管化组织^[8]。这些共性与交互关系构成了“皮-肠轴”理论的生物学基础。该理论强调肠道与皮肤间存在双向调节通路,饮食、压力等因素可通过影响菌群、免疫及神经内分泌信号,共同调节皮肤与肠道稳态^[9]。此网络依赖宿主免疫与微生物群相互作用,失衡与多种皮肤病变相关^[10]。

在DU这一特定病理背景下,皮-肠轴的相互作用呈现出独特的机制与意义。首先,在微生物-免疫调节轴线上,皮肤与肠道微生物群落通过循环及信号分子进行远程交互^[8,11]。肠道菌群及其代谢产物(如短链脂肪酸)可影响肠屏障功能,并迁移至皮肤调节免疫及微生态^[10]。在DU中,肠道菌群紊乱可引发持续的全身性低度炎症,并促进创面局部M1型巨噬细胞主导的异常免疫反应,导致促炎因子[如白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平升高,从而加剧修复延迟^[12-14]。研究表明,DU患者常伴有肠道有益菌的减少及病原菌增多,这种失衡可通过“肠-皮”轴进一步影响创面微生物组成,如金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌等致病菌的定植增加,印证了肠-皮免疫轴在糖尿病慢性创面中的潜在作用^[15-17]。其次,神经-内分泌信号传导也扮演着重要角色。肠道微生物可合成 γ -氨基丁酸、乙酰胆碱等神经活性物质,通过肠脑轴或体液循环直接影响皮肤功能^[18]。如 γ -氨基丁酸可缓解皮肤炎症,并通过抑制基质金属蛋白酶促进胶原合成,辅助皮肤修复^[19-20]。在合并自主神经病变的糖尿病患者中,肠道菌群多样性的改变(如厚壁菌门/拟杆菌门比例失衡)可能加剧神经炎症与周围神经功能障碍^[21],此条通路的异常进一步削弱了皮肤的神经调控与自我修复能力。尤为重要的是,微生物-免疫与神经-内分泌通路在DU中并非孤立存在,而是构成了一个紧密交织、相互加剧的病理网络。具体而言,肠道菌群代谢物在调节系统性免疫的同时,亦可作用于中枢及外周神经系统,通过影响神经肽与血管活性物质的释放,远程调控皮肤创面的炎症水平与微循环状态^[12]。反之,糖尿病相关的神经内分泌紊乱又能反向改变肠道菌群结构、破坏肠屏障完整性,促使脂多糖(LPS)易位,进而加剧全身性炎症反应^[12,22]。在持续高糖与晚期糖基化终末产物堆积这一基础上,2条通路的障碍被同步放大:系统性炎症反馈性影响下丘脑-垂体-肾上腺轴,而神经功能损伤又进一

步恶化肠道微生态,最终形成一个“菌群-免疫-神经内分泌”三者互为因果的恶性循环,共同奠定了DU创面难愈的复杂病理基础。

综上所述,皮-肠轴的调控机制可主要归纳为2条相互交织的主线:微生物-免疫调节及神经-内分泌信号传导调控。他是一个由微生物群、免疫系统和神经内分泌网络共同构成的整体性调控系统。在DU的复杂病理环境中,深入探究皮-肠轴的特殊作用模式,不仅为理解DU难愈机制提供了新的视角,也为从整体调节,尤其是从肠道微生态干预入手防治DU开辟了富有前景的研究方向。皮-肠轴作用机制见增强出版附加材料。

4 基于“膏浊”理论探析肠道菌群与DU的相关性

DU的难愈特性,其病机远非局部皮损所能概括,而是体内系统性代谢紊乱在体表的集中体现。基于“膏浊”理论,DU的发生发展与肠道微生态失衡存在深刻关联,其中“脾虚”与“膏浊”分别构成了微生态紊乱的内在基础与直接推手。以下旨在系统剖析“脾失健运”如何创造肠道菌群失调的病理条件,以及“膏浊内蕴”如何作为核心致病物质直接执行这一破坏过程,进而从现代生物学视角,阐释“脾-肠-皮”轴在DU发生发展中的物质性关联与内在逻辑。“脾失健运-膏浊内蕴”理论下肠道菌群与DU的相关性见增强出版附加材料。

4.1 脾失健运是肠道菌群紊乱的始动与内在基础 中医学认为“脾为后天之本,气血生化之源”,其“运化”功能是现代机体能量代谢与营养转化枢纽的宏观概括。脾失健运,标志着这一核心代谢功能的衰退,从以下两方面为肠道菌群紊乱奠定了内在基础。

首先,脾虚导致“散精”功能障碍,直接改变肠道微环境的化学底物。脾主运化,不仅在于消化吸收,更在于将水谷精微系统输布至周身。若脾虚失运,则精微物质壅滞于体内,造成精微物质过剩,形成高血糖、高血脂的病理内环境。这种持续的能量过剩状态为肠道菌群提供了失衡的营养选择压力:一方面,过量的糖分与脂质倾向于促进条件致病菌(如某些肠杆菌属细菌)和兼性厌氧菌的过度增殖;另一方面,其可能抑制了依赖复杂膳食纤维生存的、有益于健康的共生菌(如双歧杆菌、乳酸杆菌等)的生长,从而导致菌群多样性下降与结构失调^[23]。研究表明,DU患者普遍存在肠道菌群紊乱^[24-25],这正是“脾失健运,精微不布”在肠道微观生态中的直接映射。其次,脾虚“卫外”功能减弱,间接降低肠道生态的稳定性。“四季脾旺不受邪”,脾虚则机体整体防御功能下降,与现代医学中免疫调节功能紊乱相通。肠道作为人体免疫器官之一,其局部免疫稳态的维持有赖于脾气的充盈。脾虚状态下,肠道黏膜免疫系统功能可能受损,如分泌型免疫球蛋白A分泌减少、免疫耐受打破^[26],这使得肠道更易受到条件致病菌的侵袭,难以维持菌群结构的动态平衡。因此,脾失健运通过改变肠道营养底物与削弱局部免疫监视,共同构成了肠道微生态失衡的内在动因。

4.2 膏浊内蕴是肠道菌群紊乱的直接推手与关键环节 在脾失健运的病理基础上,“膏浊”作为其产生的核心病理产

物,直接推动了肠道微生态的紊乱。膏浊是生理之“膏”异化而成的秽浊之邪,其现代内涵可对应为晚期糖基化终末产物(AGEs)、游离脂肪酸(FFAs)、LPS、氧化三甲胺等一系列具有生物毒性的代谢物质。他们“下注肠腑”,通过以下具体机制触发并加剧菌群紊乱及系统性损害。

①膏浊下注,壅滞肠腑,化热生毒——直接破坏肠道屏障,引发代谢性内毒素血症。此为“膏浊化毒”的核心机制。膏浊之性黏滞,下注于肠,易阻滞肠腑气机,郁而化热。在现代生物学层面,此过程体现为高水平的FFAs和AGEs可诱导肠上皮细胞产生氧化应激与炎症反应,损伤紧密连接蛋白,导致肠道屏障通透性显著增加,这使得肠道内革兰氏阴性菌的细胞壁成分LPS大量易位进入门静脉循环,LPS又进一步加剧肠上皮细胞氧化应激^[27],且LPS与免疫细胞表面的Toll样受体4结合,激活核转录因子- κ B(NF- κ B)等炎症信号通路,引发全身性低度炎症状态^[28]。这一过程诠释了“膏浊”从肠腑滋生“热毒”,并“熏蒸于外”波及全身的现代生物学本质。②膏浊阻遏,气化不利,代谢失司——干扰胆汁酸代谢,放大代谢与炎症紊乱。膏浊作为浊邪,其性重浊黏腻,易阻遏中焦气机,妨碍肠腑正常的升清降浊与气化功能。此病机对应于现代医学中,膏浊可显著干扰宿主-菌群共代谢的关键环节——胆汁酸代谢。紊乱的菌群结构会导致初级与次级胆汁酸的比例和组成异常,进而影响法尼醇X受体和G蛋白偶联胆汁酸受体1等关键信号通路的正常功能^[29-30]。这些通路失调不仅会加剧肠道的肠屏障功能障碍和糖脂代谢紊乱,其产生的异常信号分子还可通过循环系统远程影响皮肤等器官的炎症反应与修复能力。这正是“膏浊内阻,三焦气化不利”,致使精微不布、浊邪不降,进而远程损害皮肤功能的微观体现。③浊瘀互结,外泛皮膜,腐肉为脓——塑造DU创面特殊的感染微环境。“膏浊”并非孤立为患,其随气血运行,浸淫经脉,常与“瘀血”相互胶结,形成“浊瘀互结”的复杂病理状态。由“皮-肠轴”紊乱所触发的系统性炎症与免疫失衡,为“浊瘀化热”提供了病理环境。此“浊瘀热毒”最终随气血外泛于四肢末梢之皮肤。由于“脾虚卫外不固”与“膏浊化热生毒”的共同作用,皮肤局部正气亏虚,毒邪炽盛,正虚毒恋,故微循环障碍,免疫防御崩溃,为病原菌定植与生物膜形成提供了“温床”。宏基因组学研究证实,DU创面存在高度异质的微生物群落,金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌及多种厌氧菌尤为常见^[31-33],且生物膜的形成极大增加了治疗难度^[34-36]。这从微观层面印证了“膏浊”与“瘀热”互结,“外腐而内坏”,最终“腐肉伤筋”的中医病机演变规律。

综上,脾失健运是肠道菌群紊乱的始动因素,而膏浊内蕴则是直接破坏微生态平衡、触发系统性炎症并导致DU难愈的参与者。二者共同构成了一个从代谢中枢失调到肠道微生态崩溃,再到皮肤溃疡形成的完整、连贯的“脾-肠-皮”病理传导链。

5 基于膏浊理论调控肠道菌群干预DU的策略

基于“膏浊”理论与“皮-肠轴”的内在联系,DU的发生发展与脾胃功能失常及由此引发的微生态失衡密切相关。因此,干预策略应立足于“健脾化浊、调和肠皮”的核心治则,通

过中医药调节肠道菌群,恢复“脾-肠-皮”轴稳态,促进溃疡愈合。以下从中医药整体调节系统阐述中医理论指导下的治疗策略。

5.1 中医药调控肠道菌群干预DU的策略 中医药干预DU强调“标本兼治、脏腑同调”,以健脾益气、化浊通络为基本大法,结合具体病机演变辅以清热、活血、解毒等法,通过复方或单体成分多靶点调节肠道菌群及系统功能,体现“内外兼治、肠皮并调”的整体治疗思想。

(1)健脾化浊以治其本。健脾化浊以治其本,旨在恢复中焦运化。脾虚为本,膏浊为标,治当健脾以复其运化之职,化浊以祛其壅滞之邪。白术党参多糖则体现了“健脾益气、扶正祛邪”的治疗思路。中医理论认为,脾主运化,为气血生化之源。党参性味甘平,具有补中益气、健脾益肺之功。研究发现,党参多糖能够显著调节DU小鼠的肠道菌群结构,增加乳酸杆菌、双歧杆菌等有益菌的数量,促进短链脂肪酸的生成,增强肠道屏障功能,降低系统性炎症水平和氧化应激反应,此即“脾旺则浊自化”之体现^[28]。此治法紧扣“脾主运化”之机,通过扶助正气以祛除膏浊,调节内在微生态平衡。

(2)清热活血以治其标。清热活血以治其标,重在化解浊瘀热毒。膏浊内蕴,易从热化,浊瘀互结,损络腐肉,治宜清热化浊、活血通络。四妙勇安汤作为治疗脱疽之经典名方,其组方蕴含“清热化浊、活血通络”之深意,现代研究显示,该方能够显著调节肠道菌群结构,增加变形菌门等有益菌的相对丰度,降低厚壁菌门/拟杆菌门比值,同时通过上调Hedgehog信号通路和嘧啶代谢通路,促进创面修复^[37]。该研究从微观层面阐释了经典方剂治疗DU的科学内涵。槲皮素作为天然黄酮类化合物,研究表明,槲皮素既能通过调节肠道菌群结构,影响花生四烯酸代谢等炎症相关通路,降低促炎因子水平,提升抗炎代谢物表达,又能直接促进高糖环境下皮肤成纤维细胞的增殖与迁移,上调胶原蛋白表达,从局部和系统两个层面协同促进溃疡愈合^[38]。亦有研究发现,二氢槲皮素能缓解糖尿病小鼠皮肤菌群的结构失衡,可能通过改善肠道微生物群落,降低了鞘氨醇单胞菌等病原菌的相对丰度,改善了糖尿病引发的伤口部位皮肤菌群紊乱^[39-40]。当归和丹参的治疗则体现了“活血化瘀、生肌敛疮”的局部治疗策略。研究发现,当归和丹参通过调节肠道菌群,增加短链脂肪酸,减少促炎性细胞因子(IL-1 β 、TNF- α),并通过紧密连接蛋白[闭合蛋白(Occludin)/闭锁小带蛋白-1(ZO-1)]增强肠道屏障的完整性,从而防止有害物质进入血液,减少全身炎症反应,缓解糖尿病溃疡的症状^[22,41-44]。这一系列作用正是通过清解局部热毒、畅通局部血络、促进肌肉生长,实现溃疡的愈合,体现了中医治法的特色优势。中药调控肠道菌群干预DU的治疗方案见增强出版附加材料。

综上,中药干预策略虽具体侧重不同,但均体现出通过调节肠道及/或皮肤菌群结构、促进短链脂肪酸等有益代谢产物生成、改善肠屏障功能、并系统性地调控炎症反应与氧化应激水平等共性作用机制,从而协同促进糖尿病溃疡的愈合。

5.2 中医药调控肠道菌群干预DU的用药特色分析 基于“膏浊”理论及“脾-肠-皮”轴机制,中医药干预DU的用药策略呈现出鲜明的整体性、动态性与多靶点性,其特色主要体现在以下方面:第一,强调整体观念,标本兼治。中医药干预DU始终以“脾”为核心,立足“本虚标实”病机,贯彻“治病求本”原则。用药上,既注重健脾益气以固其本,如白条党参多糖通过补益中气、扶助正气,恢复脾之运化功能,从根本上改善肠道生态底物与环境;又兼顾化浊祛瘀以治其标,如四妙勇安汤清热化浊、活血通络,直接化解膏浊之邪,阻断“浊-瘀-热”病理链条。这种“健脾”与“化浊”并举的策略,体现了中医“标本同治”的整体观,不仅针对局部溃疡,更着眼于全身代谢与微生态稳态的恢复。第二,注重多靶点干预,菌群并调。中医药复方及活性成分具有多组分、多途径、多靶点的作用优势。在调控“脾-肠-皮”轴时,药物不仅直接作用于肠道,调节菌群结构(如增加乳酸杆菌、双歧杆菌等有益菌,抑制条件致病菌),还通过促进短链脂肪酸等有益代谢产物生成、增强肠屏障功能、抑制系统性炎症反应等多重机制,间接改善皮肤微环境与修复能力。例如,槲皮素既能局部促进成纤维细胞增殖与胶原合成,又能系统调节肠道菌群及花生四烯酸代谢通路,降低促炎水平。这种“肠-皮并调”的多靶点干预,与现代微生态整体观高度契合。第三,强调辨证论治,方证相应。中医药干预DU严格遵循辨证论治原则,根据疾病不同阶段“脾虚”“膏浊”“瘀热”“毒腐”的主次轻重,动态调整用药。脾虚显著者,以健脾益气为主,佐以化浊;膏浊壅盛、浊瘀互结者,则以清热化浊、活血通络为要;若热毒炽盛、腐肉成脓,则重在清热解毒、祛腐生肌。四妙勇安汤适用于热毒血瘀证,而党参多糖更侧重于脾虚气弱证。这种“方证相应”的用药思路,确保了治疗的精准性与个体化,是中医临床取效的关键。

综上所述,中医药干预DU的用药特色在于以“健脾化浊”为核心,通过整体调节、多靶点干预、辨证论治及内外兼治等策略,系统恢复“脾-肠-皮”轴稳态。这一特色不仅与膏浊理论和现代微生态学深度契合,也为开发中西医结合、菌群靶向的DU防治方案提供了独特思路与优势路径。未来研究需进一步深化“方-证-菌”对应关系,阐明中药复方在多维网络中的关键靶点,以推动用药策略的精准化与标准化。

6 小结与展望

本文基于“膏浊”理论,系统探讨了“脾-肠-皮”轴在DU发生发展中的核心作用。研究表明,DU的难愈特性与“脾虚为本、膏浊为标”的病机特点密切相关。脾失健运通过引发代谢紊乱及免疫失调,为肠道菌群失衡创造内在环境;膏浊内蕴则通过产生AGEs、FFAs等毒性物质,直接破坏肠屏障功能,触发系统性炎症反应,最终经“皮-肠轴”导致皮肤屏障损伤与修复功能障碍。当前研究仍存在以下空白亟待填补:首先,“脾虚-膏浊”病机与特定菌群特征的因果关系尚需通过粪菌移植等研究直接验证;其次,中药复方调控“脾-肠-皮”轴的具体分子靶点与信号通路仍需深入解析;最后,缺乏基于该理论的中西医结合防治策略的大样本临床研究验证。未来研究应着重于:①利用病证结合动物模型和多组学技

术,揭示“健脾化浊”中药调控肠道菌群及其代谢产物的作用机制;②通过随机对照试验,验证针对“脾-肠-皮”轴的微生态调控策略的临床疗效;③探索DU不同阶段的菌群特征与中医证型的对应关系,为精准治疗提供依据。总之,以“膏浊”理论为指导,深入解析“脾-肠-皮”轴机制,不仅为DU防治提供了新思路,也将推动中西医在微生态领域的创新融合。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[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] JIANG Y, WANG X, XIA L, et al. A cohort study of diabetic patients and diabetic foot ulceration patients in China [J]. Wound Repair Regen, 2015, 23(2): 222-230.
- [3] REARDON R, SIMRING D, KIM B, et al. The diabetic foot ulcer [J]. Aust J Gen Pract, 2020, 49(5): 250-255.
- [4] The Lancet Diabetes & Endocrinology. Diabetes-related complications: A toll too high [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2024, 12(9): 601.
- [5] THEOCHARIDIS G, BALTZIS D, ROUSTIT M, et al. Integrated skin transcriptomics and serum multiplex assays reveal novel mechanisms of wound healing in diabetic foot ulcers [J]. Diabetes, 2020, 69(10): 2157-2169.
- [6] 全小林, 刘文科. 论膏浊病 [J]. 中医杂志, 2011, 52(10): 816-818.
TONG X L, LIU W K. On the disease of Gaozhuo [J]. Tradit Chin Med, 2011, 52(10): 816-818.
- [7] SHAYKHIEV R, BALS R. Interactions between epithelial cells and leukocytes in immunity and tissue homeostasis [J]. J Leukoc Biol, 2007, 82(1): 1-15.
- [8] O'NEILL C A, MONTELEONE G, MCLAUGHLIN J T, et al. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications [J]. BioEssays, 2016, 38(11): 1167-1176.
- [9] BENYACOUB J, BOSCO N, BLANCHARD C, et al. Immune modulation property of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 (ST11) strain and impact on skin defences [J]. Benef Microbes, 2014, 5(2): 129-136.
- [10] DE PESSEMIER B, GRINE L, DEBAERE M, et al. Gut-skin axis: Current knowledge of the interrelationship between microbial dysbiosis and skin conditions [J]. Microorganisms, 2021, 9(2): 353.
- [11] GRICE E A, KONG H H, RENAUD G, et al. A diversity profile of the human skin microbiota [J]. Genome Res, 2008, 18(7): 1043-1050.
- [12] PATEL B K, PATEL K H, HUANG R Y, et al. The gut-skin microbiota axis and its role in diabetic wound healing—a review based on current literature [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(4): 2375.

- [13] MOHSENI S, BAYANI M, BAHMANI F, et al. The beneficial effects of probiotic administration on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2018, 34(3).
- [14] MOHTASHAMI M, MOHAMADI M, AZIMI-NEZHAD M, et al. *Lactobacillus bulgaricus* and *Lactobacillus plantarum* improve diabetic wound healing through modulating inflammatory factors [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2021, 68(6):1421-1431.
- [15] JAMES G A, SWOGER E, WOLCOTT R, et al. Biofilms in chronic wounds [J]. *Wound Repair Regen*, 2008, 16(1): 37-44.
- [16] GRIGOROPOULOU P, ELEFThERiADOU I, JUDE E B, et al. Diabetic foot infections: An update in diagnosis and management [J]. *Curr Diabetes Rep*, 2017, 17(1):3.
- [17] 陈玉凤, 李江雁, 毛小芳, 等. 糖尿病足感染病原菌分布及临床特征分析 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17(8): 942-946.
- CHEN Y F, LI J Y, MAO X F, et al. Distribution and clinical characteristics of pathogenic bacteria in diabetes foot infection [J]. *J Pathog Biol*, 2022, 17(8):942-946.
- [18] MAHMUD M R, AKTER S, TAMANNA S K, et al. Impact of gut microbiome on skin health: Gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1):2096995.
- [19] HOKAZONO H, OMORI T, ONO K. Effects of single and combined administration of fermented barley extract and gamma-aminobutyric acid on the development of atopic dermatitis in NC/NGA mice [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2010, 74(1):135-139.
- [20] UEHARA E, HOKAZONO H, SASAKI T, et al. Effects of GABA on the expression of type I collagen gene in normal human dermal fibroblasts [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2017, 81(2):376-379.
- [21] WANG Y, YE X, DING D, et al. Characteristics of the intestinal flora in patients with peripheral neuropathy associated with type 2 diabetes [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(9):300060520936806.
- [22] ZHOU N, SHI L, YUAN X, et al. Uncovering the gut - skin axis: The role of specific traditional Chinese medicine interventions in regulating gut microbiota for diabetic foot ulcers and the analysis of research status [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16:1641036.
- [23] REDEL H, GAO Z, LI H, et al. Quantitation and composition of cutaneous microbiota in diabetic and nondiabetic men [J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(7): 1105-1114.
- [24] 宋德超, 冯兴中, 陈小愚, 等. 六味地黄胶囊对2型糖尿病阴虚证肠道菌群的干预研究 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2025, 32(8):139-145.
- SONG D C, FENG X Z, CHEN X Y, et al. Study on intervention of Liuwei Dihuang capsules on intestinal flora of type 2 diabetes mellitus with Yin deficiency syndrome [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2025, 32(8):139-145.
- [25] 李建赤, 吴晓敏, 孙育欣, 等. 2型糖尿病足患者的肠道菌群研究 [J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39(11):1788-1792.
- LI J C, WU X M, SUN Y X, et al. Study on gut microbiota of patients with type 2 diabetes foot [J]. *J Guangxi Med Univ*, 2022, 39(11):1788-1792.
- [26] 张博, 窦逾常, 王垂杰. 脾虚老龄大鼠肠黏膜 sIgA、CD3、CD8 水平变化及四君子汤对其的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(11):3063-3064.
- ZHANG B, DOU Y C, WANG C J. Changes in intestinal mucosal sIgA, CD3, and CD8 levels in spleen-deficient aged rats and the effect of Sijunzi decoction thereon [J]. *Chin J Gerontol*, 2014, 34(11):3063-3064.
- [27] 李莹. 鼠李糖乳杆菌分泌蛋白 p75 调节脂多糖诱导的肠上皮细胞炎症反应的机制研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2022.
- LI Y. The research on the mechanism of p75 protein secreted by *Lactobacillus rhamnosus* GG to regulate inflammation of intestinal epithelial cells induced by lipopolysaccharide [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2022.
- [28] 张玉春. 白条党参多糖对大鼠皮肤创面修复和糖尿病小鼠肠道菌群调控的影响 [D]. 兰州: 兰州理工大学, 2023.
- ZHANG Y C. Effects of *Codonopsis pilosula* polysaccharide on wound healing of rat skin and intestinal flora regulation for diabetic mouse [D]. Lanzhou: Lanzhou University of Technology, 2023.
- [29] 周文辉, 赵梅, 张萌, 等. 基于“肠道菌群-胆汁酸-法尼醇 X 受体”探讨中药治疗代谢相关脂肪性肝病 [J]. *上海中医药杂志*, 2025, 59(6):89-93.
- ZHOU W H, ZHAO M, ZHANG M, et al. Exploring Chinese materia medica in the treatment of metabolic associated fatty liver disease based on "gut microbiota-bile acid-Farnesoid X receptor" [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2025, 59(6): 89-93.
- [30] 高悦. 益生菌 *Lactobacillus reuteri* 及其后生元通过“肠道菌群-胆汁酸”轴改善 II 型糖尿病 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2025.
- GAO Y. *Lactobacillus reuteri* and its postbiotics ameliorate type 2 diabetes via "gut microbiota-bile acid" axis [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2025.
- [31] LEBOWITZ D, GARIANI K, KRESSMANN B, et al. Are antibiotic-resistant pathogens more common in subsequent episodes of diabetic foot infection? [J]. *Int J Infect Dis*, 2017, 59:61-64.
- [32] MALONE M, BOWLING F L, GANNASS A, et al. Deep wound cultures correlate well with bone biopsy culture in diabetic foot osteomyelitis [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2013, 29(7):546-550.
- [33] GARDNER S E, FRANTZ R A, SALTZMAN C L, et al. Diagnostic validity of three swab techniques for identifying chronic wound infection [J]. *Wound Repair Regen*, 2006, 14

- (5):548-557.
- [34] MOFFARAH A S, AL MOHAJER M , HURWITZ B L, et al. Skin and soft tissue infections [J]. *Microbiology Spectrum*, 2016, 4(4):DMIH2-0014-2015.
- [35] RAHIM K, SALEHA S, ZHU X, et al. Bacterial contribution in chronicity of wounds [J]. *Microb Ecol*, 2017, 73 (3) : 710-721.
- [36] PEREIRA S G, MOURA J, CARVALHO E, et al. Microbiota of chronic diabetic wounds: Ecology, impact, and potential for innovative treatment strategies [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1791.
- [37] 赵亚男, 魏建梁, 李秋, 等. 基于16S rDNA测序及LC-MS技术探讨四妙勇安汤对糖尿病溃疡小鼠的促愈机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2025, 40(2): 893-900.
- ZHAO Y N, WEI J L, LI Q, et al. Promoting healing mechanism of Simiao Yong'an decoction in diabetic ulcer mice based on 16S rDNA sequencing and LC-MS technology [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2025, 40(2): 893-900.
- [38] WU S, ZHOU Z, LI Y, et al. Pretreatment of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes with quercetin enhances the healing of diabetic skin wounds by modulating host-microbiota interactions [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 12557-12581.
- [39] 王月. 二氢槲皮素复合纳米纤维膜的制备及其促进糖尿病伤口愈合作用研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2024.
- WANG Y. Preparation of taxifolin composite nanofiber membrane and its role on promoting diabetic wound healing [D]. Changchun: Jilin Agricultural University, 2024.
- [40] WANG M, HAN H, WAN F, et al. Dihydroquercetin supplementation improved hepatic lipid dysmetabolism mediated by gut microbiota in high-fat diet (HFD)-fed mice [J]. *Nutrients*, 2022, 14(24): 5214.
- [41] LU K, LI C, MEN J, et al. Traditional Chinese medicine to improve immune imbalance of asthma: Focus on the adjustment of gut microbiota [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1409128.
- [42] HU X L, WU X. Review of traditional Chinese medicines in ameliorating neuropsychiatric diseases by improving the levels of monoamine neurotransmitters via gut microbiota regulation [J]. *China J Chin Mater Med*, 2023, 48 (4) : 853-860.
- [43] ZHANG L, GONG X, ZHANG S, et al. Danshen polysaccharides alleviate AFB1 induced jejunal injury [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 285: 117115.
- [44] HUANG H, XIE Y, LI X, et al. Danggui Buxue decoction regulates the immune function and intestinal microbiota of cyclophosphamide induced immunosuppressed mice [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1420411.

[责任编辑 王鑫]