

## 中医药对糖尿病足溃疡相关细胞因子调控作用的研究进展

郭夏晴<sup>1</sup>, 杜娟娇<sup>2\*</sup>, 叶世青<sup>1</sup>, 王茜茜<sup>1</sup>, 曹妍<sup>1</sup>, 陈仲件<sup>1</sup>, 许东敏<sup>1</sup>, 杨莹<sup>1</sup>

(1. 广西中医药大学, 南宁 530001;

2. 广西中医药大学第一附属医院, 南宁 530023)

**[摘要]** 糖尿病足溃疡是糖尿病严重的破坏性并发症,致残率及致死率逐年增高,严重威胁人类身心健康。中医药治疗糖尿病足溃疡,注重辨证论治与整体观念相结合,不仅能改善中医证候,更能在加速创面愈合的同时减少创面的复发,一定程度上延缓了糖尿病足溃疡的进一步恶化,降低其致残率及致死率。现代研究发现,糖尿病足溃疡难以愈合与各种细胞因子如炎症因子、生长因子、趋化因子等分布异常密切相关;随着现代医学对中医药研究的不断深入,中药单体及复方调控细胞因子治疗糖尿病足溃疡已成为研究热点,该文通过对目前国内外研究现状进行归纳,得出以下总结:①芝麻酚、栀子苷、当归补血汤、紫朱软膏等调节肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-10等炎症因子,抑制创面炎症。②白芷、丹酚酸B、四效散、壮药拔毒生肌膏等调节血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生长因子(PDGF)、转化生长因子(TGF)、表皮生长因子(EGF)等生长因子,促进创面胶原沉积及血管新生。③芍药苷、隐丹参酮、蜂毒、回阳生肌汤等调节CXC趋化因子配体(CXCL)1、CXCL2、CC趋化因子配体(CCL)2、CCL3、基质细胞衍生因子-1 $\alpha$ (SDF-1 $\alpha$ )、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)等趋化因子,降低炎症反应,促进新生血管形成及创面肉芽组织形成。④中药单体及复方在治疗糖尿病足溃疡的过程中,其作用机制虽有所侧重但并非简单的单一对应,中医药多靶点的特点决定了其可作用于多种细胞因子以参与创面愈合的各个阶段从而发挥治疗作用。以上总结旨在为今后中医药治疗糖尿病足溃疡的实验研究及临床治疗提供思路。

**[关键词]** 中医药; 糖尿病足溃疡; 细胞因子; 炎症因子; 生长因子; 趋化因子

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R284;R587;R781.6+4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)03-0263-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20230392

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220712.1623.007.html>

**[网络出版日期]** 2022-07-13 11:11:12

### Regulation of Diabetic Foot Ulcer-related Cytokines by Traditional Chinese Medicine: A Review

GUO Xiaqing<sup>1</sup>, DU Juanjiao<sup>2\*</sup>, YE Shiqing<sup>1</sup>, WANG Xixi<sup>1</sup>, CAO Yan<sup>1</sup>,

CHEN Zhongjian<sup>1</sup>, XU Dongmin<sup>1</sup>, YANG Ying<sup>1</sup>

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

**[Abstract]** Diabetic foot ulcer is a serious and destructive complication of diabetes, with the rates of disability and mortality increasing year by year, which poses a serious threat to human physical and mental health. In the treatment of diabetic foot ulcer with traditional Chinese medicine (TCM), the combination of syndrome differentiation and overall concept can not only alleviate TCM syndrome but also accelerate wound healing, reduce wound recurrence, delay the further deterioration of diabetic foot ulcer, and decrease the rates of disability and mortality. Modern studies have demonstrated that the difficult healing of diabetic foot ulcer is

**[收稿日期]** 2022-05-15

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81360572)

**[第一作者]** 郭夏晴,在读硕士,从事烧伤与体表溃疡的中医治疗研究,E-mail:763165130@qq.com

**[通信作者]** \*杜娟娇,硕士,主任医师,从事中医外科学的临床、教学及科研工作,E-mail:dujuanjiao@126.com

closely associated with the abnormal distribution of cytokines such as inflammatory cytokines, growth factors, and chemokines. With the deepening of modern medical research on TCM, the treatment of diabetic foot ulcer via regulation of cytokines by Chinese medicinal monomers and prescriptions has become a research focus. This paper summarizes the current research status at home and abroad and draws the following conclusions. ① Sesamol, geniposide, Danggui Buxuetang, and Zizhu ointment can regulate tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL)-1, IL-6, IL-10 and other inflammatory cytokines to inhibit wound inflammation. ② Angelicae Dahuricae Radix, salvianolic acid B, Sixiao powder, Badu Shengji ointment (Zhuang medicine), etc., regulate vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor (TGF), epidermal growth factor (EGF) and other growth factors to promote collagen deposition and angiogenesis on wound surface. ③ Paeoniflorin, cryptanshinone, bee venom, and Huiyang Shengji decoction regulate CXC chemokine ligand (CXCL) 1, CXCL2, C-C chemokine ligand (CCL) 2, CCL3, stromal cell-derived factor-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ), monocyte chemoattract protein-1 (MCP-1) and other chemokines to reduce inflammatory response and promote neovascularization and wound granulation tissue formation. ④ In the treatment of diabetic foot ulcer, Chinese medicinal monomers and prescriptions have different and complicated mechanisms. The multi-target treatment manner determines that Chinese medicines can act on a variety of cytokines to participate in various stages of wound healing and thus play a therapeutic role. The conclusion above aims to provide ideas for the experimental research and clinical treatment of diabetic foot ulcer with TCM in the future.

**[Keywords]** traditional Chinese medicine; diabetic foot ulcer; cytokine; inflammatory cytokine; growth factor; chemokine

糖尿病足溃疡(DFU)是糖尿病严重的破坏性并发症之一。研究发现,10%~15%糖尿病患者会出现DFU,而全世界每年有100万糖尿病患者因DFU截肢,约占据DFU人数的五分之一,且DFU患者5年内死亡风险比没有溃疡的糖尿病足患者高2.5倍;其居高不下的致残率和致死率对患者及社会造成严重的负面影响<sup>[1]</sup>。目前DFU的发病机制尚不明确,研究显示屏障破坏引起微生物感染、各种细胞因子分布异常、氧化应激、血管生成障碍等是DFU可能的病理机制<sup>[2]</sup>。

DFU在中医属于“脱疽”范畴,其病机为气血阴阳亏虚为本,湿热火毒、气血凝滞为标,虚、毒、瘀相互交结,虚实错杂,缠绵难愈。目前,西医对于DFU的治疗主要包括早期、及时的清创(手术清创、水刀或超声清创、蛆虫生物清创等),预防、治疗感染(抗生素的使用),应用适当的创面敷料(液体敷料、水胶体敷料、藻酸盐敷料,抗菌敷料等),高压氧治疗、局部使用外源性生长因子、植皮及皮瓣移植、创面封闭负压引流技术、光子疗法、酶学疗法,基因疗法等,其价格较昂贵,且治疗后难以避免其再次复发,加重患者的经济负担及心理负担<sup>[3-4]</sup>。中医对于DFU的治疗主要以益气养阴、调补肝肾、温经活血通络、清热利湿解毒为主,注重辨证论治与整体

观念相结合,不仅能改善中医证候,更能在加速创面愈合的同时减少创面的复发<sup>[5]</sup>。中医药对DFU的治疗作用已经被大量实验研究证实,多靶点调控相关细胞因子是中医药治疗本病的特色所在,具有广阔前景。本文通过对中医药调控DFU相关细胞因子促进创面愈合的机制进行归纳总结,旨在为其实验研究及临床治疗提供更充足的客观依据。

细胞因子(cytokine)<sup>[6]</sup>是指由免疫细胞和某些非免疫细胞经刺激而合成或分泌的一类生物活性物质,多属小分子多肽;主要包括白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、生长因子(GF)、趋化因子和集落刺激因子(CSF);具有介导免疫应答、调节炎症反应、促进靶细胞增殖、分化、刺激造血、促进组织修复等多种生物学作用。

## 1 炎症因子

**1.1 炎症因子与DFU创面愈合的关系** 根据细胞因子调节炎症反应的作用,炎症细胞因子分为促炎细胞因子和抗炎细胞因子;促炎细胞因子如IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-12、TNF- $\alpha$ 和IFN等,主要促进创面急性期炎症反应以保护宿主免受刺激;而抗炎细胞因子如IL-4、IL-6、IL-10、IL-11、IL-13、IL-1受体拮抗剂(IL-1RA)等可发挥抗炎作用抑制过度的炎症反应<sup>[7]</sup>。创面的愈合阶段包括止血、炎症、增殖、重塑,

是一个动态连续且相互协调的过程<sup>[8]</sup>;炎症阶段是创面愈合的关键,促炎因子导致的过度炎症会使DFU等慢性创面持续停留在炎症阶段,无法进入增殖、重塑阶段,从而迁延不愈。炎症细胞促进炎症因子释放在慢性创面的炎症阶段起着重要的作用,其中以巨噬细胞调节为中心。巨噬细胞有M1型和M2型之分,是调节创面愈合的重要炎症细胞,其中活化的M1型巨噬细胞合成和分泌IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 以介导炎症反应,而M2型巨噬细胞则合成和分泌IL-10以发挥抗炎作用<sup>[9]</sup>。有实验证实DFU延迟愈合可能与巨噬细胞表型和转化异常,以及促炎因子和抑炎因子间的动态失衡有关,DFU创面中TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6含量过多,而IL-10含量过少,导致局部过度的炎症反应,使得创面无法顺利进入增殖、重塑阶段,从而形成了慢性溃疡<sup>[10-11]</sup>。

TNF- $\alpha$ 是一种经典的多效性促炎细胞因子,当组织损伤后,由活化M1型巨噬细胞释放并引发早期炎症<sup>[12]</sup>。有研究显示对慢性创面模型下调血清TNF- $\alpha$ ,可阻止体内炎症级联反应以促进创面愈合<sup>[13]</sup>。IL是由多种细胞产生的一类细胞因子,因其最初发现由白细胞产生且作用在白细胞而得名,并沿用至今。随着对IL研究的不断深入,目前IL主要指一类分子结构明确,具有调节功能的细胞因子;而与DFU延迟愈合相关的IL包括IL-1、IL-6、IL-10<sup>[11]</sup>。IL-1包括IL-1 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ ,是局部和全身炎症的主要细胞因子,可诱导炎症反应以及中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞的募集和激活,而IL-1 $\beta$ 可能通过调节炎症和免疫细胞浸润来影响DFU的愈合过程,且有研究表明,IL-1与TNF- $\alpha$ 具有相互协同作用<sup>[14]</sup>。IL-6是公认的炎性疾病相关的细胞因子,既有促炎作用,又有抗炎作用,在机体损伤早期,IL-6通过激活中性粒细胞和延缓吞噬细胞对衰老及丧失功能的中性粒细胞的吞噬以促进炎症介质产生发挥促炎作用,而在机体损伤后期,IL-6通过减弱IL-1与TNF- $\alpha$ 作用发挥抗炎作用<sup>[15]</sup>。IL-10具有抗炎活性,在糖尿病创面早期阶段,若其表达过度会抑制相关信号通路的表达导致巨噬细胞及白细胞反应延迟,从而引起创面不愈合,而在创面晚期阶段,IL-10高表达可发挥抗炎作用促进糖尿病创面愈合<sup>[16]</sup>。综上,研究者通过实验研究发现调节DFU相关的炎症因子水平,可促进DFU创面的愈合。

**1.2 中医药治疗DFU与炎症因子的关系** 芝麻酚是芝麻的主要生物活性成分之一,是一种酚类化合

物,具有很强的抗氧化能力,研究证实芝麻酚可通过调节炎症因子的转录发挥抗炎作用<sup>[17]</sup>。在评估芝麻酚纳米混悬剂加速糖尿病大鼠创面愈合的实验中<sup>[18]</sup>,研究者发现芝麻酚纳米混悬剂干预创面时持续释放的芝麻酚能够明显下调TNF- $\alpha$ 表达以减少炎症细胞浸润并上调热休克蛋白-27(HSP-27)、血小板源性生长因子(PDGF)和血管内皮生长因子(VEGF)的表达以改善新生血管发育,促进成纤维细胞迁移及胶原蛋白沉积,加速创面上皮再形成,证实芝麻酚可以通过下调TNF- $\alpha$ ,上调HSP-27、PDGF、VEGF从而治疗DFU。LIU等<sup>[19]</sup>发现芝麻酚掺入醋酸纤维素-玉米醇溶蛋白复合纳米纤维膜中对糖尿病小鼠创面有治疗作用,使用芝麻酚复合纳米纤维膜可上调IL-6、TGF- $\beta$ 、骨膜蛋白(POSTN)、 $\alpha$ -平滑肌动蛋白、1型胶原蛋白(COL1)、3型胶原蛋白(COL3)的表达及下调TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-1 $\beta$ 、一氧化氮合酶2(NOS2)的表达,说明芝麻酚复合纳米纤维膜可通过调控糖尿病小鼠创面的炎症反应,增强TGF- $\beta$ 信号通路的转导促进成纤维细胞增生以加速糖尿病小鼠创面的闭合;同时芝麻酚复合纳米纤维膜在促进1型、3型胶原蛋白形成过程中,以上调3型胶原蛋白为主,调整了创面1型、3型胶原蛋白的比例,减少创面的疤痕形成。综上得出,芝麻活性成分芝麻酚结合现代纳米技术,可协同作为伤口敷料以促进DFU的愈合。梔子苷是梔子中的主要活性成分环烯醚萜苷,有文献报道梔子苷通过调节丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路发挥抗炎作用<sup>[20]</sup>。DFU难以愈合的原因是创面持续存在的慢性炎症,有研究证实梔子苷的抗炎作用可促进糖尿病大鼠伤口愈合,其作用机制可能与其能降低糖尿病创面组织的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6的水平及提高IL-10的水平相关;同时该研究也表明梔子苷可通过剂量依赖改善大鼠空腹血糖(FBG)水平<sup>[21]</sup>。乳香酸是乳香经过提纯后的产物,在评估乳香酸对糖尿病大鼠创面愈合潜力的实验中发现<sup>[22]</sup>,乳香酸通过剂量依赖下调TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、NF- $\kappa$ B、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)mRNA表达及上调血管生成素-1(Ang-1)、内皮细胞TEK酪氨酸激酶2(Tie2)、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、VEGF和COL1 mRNA的表达,以减轻炎症、抑制细胞凋亡、促进血管新生及胶原沉积以加速糖尿病大鼠创面的愈合。研究发现鸡血藤水提物亦能有效降低糖尿病大鼠血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、C反应蛋白(CRP)含量,以减轻创面

炎症,发挥其对糖尿病创面的治疗作用<sup>[23]</sup>。姜黄素是姜黄提取出的酚性结构色素,已被证实具有抗炎、抗氧化应激等多种药理作用,梅希等<sup>[24]</sup>研究证实,姜黄素可降低糖尿病大鼠血浆中IL-1、TNF- $\alpha$ 、丙二醛(MDA)水平,升高血浆中超氧化物歧化酶(SOD)活性,同时增加创面新生毛细血管数的密度,在发挥抗炎、抗氧化应激的同时,亦能促进局部毛细血管增生,达到治疗糖尿病创面的目的。

通过检索发现,有大量文献显示中药复方以炎症因子作为靶点对DFU产生作用,如黄强等<sup>[25]</sup>研究发现,使用当归补血汤治疗糖尿病大鼠创面后,发现其血清中TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 含量下降,而VEGF含量上升,对创面肉芽组织进行分析亦发现,其创面组织中TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-1 $\beta$  mRNA的表达下降,而VEGF mRNA表达升高,说明当归补血汤在治疗糖尿病大鼠创面时具有抑制炎症反应,促进血管新生的作用。紫朱软膏是上海中医药大学附属曙光医院的院内制剂,已有大量文献对其治疗DFU的疗效进行报道,均疗效满意。韩强等<sup>[26]</sup>运用低、中、高剂量的紫朱软膏治疗糖尿病大鼠创面发现,对于其降低CRP、IL-6、一氧化氮(NO)水平时,显示出剂量依赖,但在中等剂量组其白细胞分化抗原34(CD34)、VEGF、E-钙黏蛋白含量及表达增高最明显,且其低、中、高剂量均可明显下调NF- $\kappa$ B、应激活化c-Jun氨基末端酶(JNK)信号通路的表达;结合该研究对紫朱软膏Hg含量安全性分析结果,表明中等剂量紫朱软膏可通过抗炎、促进血管生成和组织再生达到治疗糖尿病创面的目的,且安全性较高。回阳生肌膏是首都医科大学附属北京中医医院的院内制剂,应用于临床多年,疗效确切。吴黎等<sup>[27]</sup>通过体内外实验探讨回阳生肌膏治疗DFU的作用机制发现,回阳生肌膏可降低TNF- $\alpha$ 、IL-6的表达以降低炎症反应;并升高内皮型一氧化氮合酶(eNOS)表达量,促进NO生成与VEGF偶联以维持血管内皮细胞稳定;在体内实验中降低糖尿病大鼠组织中TNF- $\alpha$ 的表达,升高VEGF的表达,不仅维持内皮细胞正常功能及结构,并能促使内皮细胞增殖、迁移以促进血管新生,从而达到修复创面的目的。解毒生肌膏是湖南中医药大学第一附属医院院内制剂,具有解毒祛瘀生肌之效,实验研究表明该方亦可通过下调IL-6、TNF- $\alpha$ 的表达,以减轻创面炎症反应,同时能促进创面肿胀消退、使创缘结构保持完整、均一,并促进成纤维细胞、毛细血管增生,从而达到治疗糖尿病创面的作用<sup>[28]</sup>。

## 2 生长因子

**2.1 生长因子与DFU创面愈合的关系** 生长因子是指能够在细胞再生和组织修复过程中刺激各种细胞增殖、迁移、分化和多细胞形态发生的一种关键肽类因子<sup>[29]</sup>。创面愈合和组织修复过程中最常见的GF类型包括PDGF、表皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、转化生长因子(TGF)、VEGF和肝细胞生长因子(HGF)等<sup>[30]</sup>。PDGF包括PDGF-AA、PDGF-AB、PDGFBB、PDGF-CC、PDGF-DD,是贮存在血小板中的一种调节因子,当机体组织受到损伤时可释放入血,与靶细胞上的PDGF受体相结合以诱导巨噬细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞等向损伤部位聚集、促进细胞有丝分裂、加快细胞增殖分化,促进毛细血管再生,从而促进创面组织的修复<sup>[31]</sup>。EGF是一种非糖基化蛋白质,主要由循环的血小板、巨噬细胞和单核细胞分泌,DFU创面组织中晚期糖基化终产物(AGE)堆积,竞争性与EGF受体结合,使内源EGF的表达下降,故受损血管内皮细胞和成纤维细胞的凋亡增加及胶原蛋白的产生减少,导致DFU延迟愈合<sup>[32]</sup>。FGF也是一种肽类生长因子,可影响多种细胞的增殖,包括内皮细胞、平滑肌细胞和脂肪细胞等,同时FGF也参与其他生物过程,如细胞存活、代谢、分化、胚胎发育、血管生成、组织修复和再生<sup>[33]</sup>。研究发现,与DFU相关的FGF有酸性成纤维细胞生长因子(即FGF-1或aFGF)、碱性成纤维细胞生长因子(即FGF-2或bFGF)、卡波西肉瘤成纤维生长因子(即FGF-4)、角质形成细胞生长因子(即KGF-1或FGF-7)、FGF-16、FGF-21、FGF-23等<sup>[34]</sup>。TGF包括TGF- $\alpha$ 和TGF- $\beta$ ,其中TGF- $\beta$ 家族在伤口愈合中起重要作用,有TGF- $\beta_1$ 、TGF- $\beta_2$ 和TGF- $\beta_3$ 之分,TGF- $\beta_1$ 存在于血小板、单核细胞和巨噬细胞中,TGF- $\beta_1$ 的释放促使成纤维细胞迁移、增殖和细胞外基质(ECM)成分的分分泌增加等,而DFU难愈合的原因与TGF- $\beta_1$ 低表达有关<sup>[35]</sup>。VEGF在创面修复的不同阶段发挥的作用不同,在炎症阶段,VEGF提高血管通透性,影响内皮细胞选择素和细胞间黏附分子的表达,促进炎症细胞向损伤部位募集;而增殖阶段其通过刺激内皮细胞的增殖、调节内皮细胞迁移;最后在重塑阶段诱导内皮细胞组装以促进血管腔的形成<sup>[36]</sup>。

**2.2 中医药治疗DFU与生长因子的关系** 白芷为伞形科植物,《本草蒙筌》中记载:“外散乳痈背疽,内托肠风痔瘻。排脓消毒,长肉生肌,一切疮疡,并用调治。”现代药理研究发现,白芷有抗炎、镇痛、

舒张血管、抗氧化等功效<sup>[37]</sup>。GUO等<sup>[38]</sup>研究者在探讨白芷对糖尿病创面的治疗机制中发现,在体外实验中,白芷可激活磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(PKB或Akt)信号通路,并在缺氧条件下诱导缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )核转位增加,同时上调PDGF- $\beta$ 蛋白表达,通过HIF-1 $\alpha$ /PDGF- $\beta$ 通路的信号传导以促进内皮细胞增殖和新生血管形成;而在体内实验,白芷通过上调PDGF- $\beta$ 表达,激活PI3K/Akt信号通路并增强创面中HIF-1 $\alpha$ 的合成,有效地增强再生组织中的血管形成以促进创面的愈合,因此,白芷可治疗血管生成障碍的糖尿病创面。丹参是常见中药,《大明本草》明确指出丹参有“排脓,止痛,生肌,长肉”的功效,可以用治“恶疮”,丹酚酸B是丹参的主要成分,现代药理研究表示其具有抗凝血、抗炎、抗氧化等作用<sup>[39]</sup>。探究丹酚酸B对糖尿病小鼠慢性伤口创面修复机制时发现,丹酚酸B可以上调创面组织bFGF、TGF- $\beta_1$ 蛋白表达以增加创面组织中bFGF、TGF- $\beta_1$ 含量,同时使创面中致密及规则的成纤维细胞、毛细血管增加,以达到治疗糖尿病创面的目的<sup>[40]</sup>。橙皮苷是陈皮、青皮、枳壳等中药的主要成分,现代药理显示,橙皮苷具有抗氧化、抗菌、抗炎,改善糖尿病大鼠胰腺 $\beta$ 细胞功能障碍等作用<sup>[41]</sup>。研究者通过研究橙皮苷对糖尿病大鼠创面愈合机制时发现,橙皮苷能有效降低糖尿病大鼠血糖水平,且提高创面组织中VEGF-c、TGF- $\beta$ 、Ang-1/Tie2、Smad2/3 mRNA的表达,从而促进血管生成加速糖尿病创面愈合<sup>[42]</sup>。同样的,有研究发现,黄芩苷可通过抗氧化应激、促进创面血管新生、胶原沉积从而加速糖尿病创面的愈合,其作用机制可能与上调SOD、谷胱甘肽(GSH)、羟脯氨酸水平,下调MDA、NO水平;且上调细胞外调节蛋白激酶(ERK)、磷酸化(p)-ERK、HSP27、p-HSP27蛋白表达及Ang-1、VEGF-c、TGF- $\beta$ 、Tie2、Smad2/3的mRNA表达有关<sup>[43]</sup>。三七皂苷R<sub>1</sub>是三七的主要生物活性之一,临床上常用于维持人体微循环稳态和控制各种疾病,其被证实对糖尿病及其临床并发症具有保护作用<sup>[44]</sup>。CAO等<sup>[45]</sup>通过研究表明三七皂苷R<sub>1</sub>作用于糖尿病大鼠创面可以增加TGF- $\beta_1$ 和基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)、CD31表达及ECM分泌,并降低胱天蛋白酶-3(Caspase-3)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、IL-1 $\beta$ 及IL-6表达;提示三七皂苷不仅可以促进创面组织细胞增殖及胶原合成、减少DFU创面的细胞凋亡、增加血管生成,还

可以减轻创面的慢性炎症,达到治疗糖尿病创面的作用。

四效散源于《回回药方》的《金疮门》,研究者通过该方对糖尿病大鼠创面进行治疗得出,四效散可以显著升高糖尿病大鼠血清中bFGF、EGF的含量,增加创面中成纤维细胞及毛细血管数量,利于创面肉芽组织生长;其次上调CD34、增殖细胞核抗原(PCNA)的表达,促进血管新生及细胞增殖,利于糖尿病创面修复<sup>[46]</sup>。壮药拔毒生肌膏是广西中医药大学第一附属医院已故老中(壮)医外科主任医师梁锡恩的经验方,已有相关文献对其治疗慢性难愈性体表溃疡的疗效进行报道,均疗效明显。周翠萍等<sup>[47]</sup>运用壮药拔毒生肌膏治疗糖尿病大鼠创面发现,该方不仅可以减轻创面炎症反应及创面组织水肿,促进坏死组织溶解,还利于肉芽生长及上皮爬行以改善创面愈合情况,并且该方通过升高血清中EGF、VEGF、溶菌酶含量,增加创面组织中EGF、VEGF表达,促进创面血管新生,发挥治疗糖尿病创面的作用。

### 3 趋化因子

**3.1 趋化因子与DFU创面愈合的关系** 趋化因子是一类具有定向趋化作用的小分子蛋白,被分为4个主要亚家族,即CC、CXC、CX3C和XC。趋化因子在创面愈合的各个阶段均发挥重要作用,大量研究发现,与糖尿病溃疡密切相关的趋化因子主要有CC及CXC。CXC基序趋化因子主要对中性粒细胞有趋化作用,其根据有无谷氨酸-亮氨酸-精氨酸(ELR)可分为ELR+CXC和ELR-CXC两类,其中ELR+CXC可促进血管生成,ELR-CXC则与之相反<sup>[48]</sup>。研究表明,在CXC趋化因子配体(CXCL)中,CXCL12及受体CXCR4与DFU创面愈合密切相关,CXCL12又称基质细胞衍生因子-1(SDF-1),与其受体相结合后,可招募造血细胞至损伤创面,对损伤组织的血管及胶原蛋白新生有重要作用<sup>[49-50]</sup>。亦有研究发现,调节CXCL1、CXCL2、CXCL5表达可促进糖尿病性溃疡的愈合<sup>[51]</sup>。CC基序趋化因子或CC基序趋化因子配体(CCL)对单核巨噬细胞有定向趋化作用,研究表明,在正常小鼠创面中,炎症型Ly6C<sup>hi/+</sup>型单核细胞可顺利向促炎型Ly6C<sup>low/-</sup>型单核细胞转化,以促进创面正常愈合,而在糖尿病小鼠创面中,由于单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1或CCL2)的趋化作用下,Ly6C<sup>hi/+</sup>型单核细胞难以向Ly6C<sup>low/-</sup>型单核细胞转化,故创面难愈合,而使用了MCP-1抑制剂后,其创面愈合加速<sup>[52]</sup>。亦

有研究表明,链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病小鼠创面组织中CCL2表达下降及巨噬细胞浸润减少,而局部使用CCL2后,糖尿病小鼠创面巨噬细胞增多、VEGF、TGF- $\beta$ 表达上升,创面愈合时间缩短;提示CCL2治疗可促进血管及胶原蛋白生成以闭合创面,达到治疗糖尿病性溃疡的目的<sup>[53]</sup>。文献显示,CCL3有多个辅助受体,如CCR1、CCR4和CCR5等,在高血糖情况下表达不受影响,但CCL3表达下降,配体与受体结合减少,间接导致糖尿病创面中性粒细胞趋化减少,而局部应用CCL3治疗后,糖尿病创面中性粒细胞增多且感染得到控制,加速了创面愈合<sup>[54]</sup>。综上可知,糖尿病创面与CC、CXC基序趋化因子配体及受体相关,以CC、CXC基序趋化因子的相关配体、受体为治疗靶点,或许可为治疗DFU提供思路。

**3.2 中医药治疗DFU与趋化因子的关系** 白芍是临床常用的中药,具有养血敛阴,柔肝缓急止痛的功效,常用于治疗慢性疾病。而白芍的主要成分芍药苷具有抗炎、抗氧化、调节免疫、止痛等作用<sup>[55]</sup>。SUN等<sup>[56]</sup>通过体内外实验研究发现,与空白组相比,芍药苷干预组可以降低IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$ 的含量;并降低CXCR2、NF- $\kappa$ B蛋白、磷酸化NF- $\kappa$ B抑制蛋白(p-I $\kappa$ B)表达,增加I $\kappa$ B水平;同时芍药苷干预组中NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLPR3)炎症小体活性及Caspase-1裂解受到抑制,表明芍药苷通过抑制CXCR2有效地减轻了DFU中NF- $\kappa$ B和NLRP3介导的炎症反应,发挥了抗炎作用,达到治疗DFU的目的。隐丹参酮是中药丹参提取的一种二萜醌化合物。SONG等<sup>[57]</sup>通过研究表明隐丹参酮作用于糖尿病小鼠创面可以抑制白细胞浸润和趋化因子CXCL1、CXCL2表达,增加eNOS磷酸化、VEGF、Ang-1蛋白表达,抑制MMP-2和MMP-9蛋白表达,从而使创面炎症减少、血管新生、胶原沉积及上皮形成,达到治疗糖尿病创面的作用。蜂蜜用于治疗体表溃疡的历史悠久,现代研究显示,蜂蜜具有良好的抗炎、抗氧化、刺激免疫反应的生物活性<sup>[58]</sup>。李岚<sup>[59]</sup>使用蜂蜜对糖尿病大鼠创面模型进行研究,发现使用蜂蜜外敷后,大鼠外周血中骨髓来源的内皮祖细胞(EPC)数量增加且其组织中SDF-1 $\alpha$ 表达上调,表明蜂蜜可通过上调SDF-1 $\alpha$ 表达以促进EPC增加,从而促进创面血管新生,达到治疗DFU的作用。姜黄素是姜黄、郁金等中药的主要生物活性物质,具有抑制炎症、抗氧化应激、降血脂等作用。有研究者通过实验研究发

现姜黄素可以上调糖尿病大鼠创面中SDF-1 $\alpha$ 、HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、TGF- $\beta$ <sub>1</sub>的表达,促进糖尿病大鼠创面新生血管生成,加速创面愈合<sup>[60]</sup>。蜂毒(BV)是蜂蜜毒腺分泌的一种复杂化学物质,因其具有抗炎、抗氧化、抗菌、止痛、调节免疫等生物学作用,已广泛应用于DFU创面愈合的治疗<sup>[61-62]</sup>。有实验研究得出,在糖尿病小鼠创面模型中皮下注射BV,可上调CCL2、CCL3、CXCL2、CD31表达,同时恢复创面Ang-1/Tie-2血管生成信号传导和上调 $\beta$ -防御素-2(BD-2)、核因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)、Akt/eNOS和ERK表达,加快巨噬细胞向损伤部位募集及血管生成,以达到治疗DFU的作用<sup>[63]</sup>。

回阳生肌汤是名老中医赵炳南、王玉章临床经验方,后经吕培文教授改良发展而来,具有回阳生肌的功效,常用于“阴证”为主的慢性创面。有实验研究证实,回阳生肌汤治疗后的糖尿病小鼠创面组织中,MCP-1、IL-1 $\beta$ 、IL-1 $\alpha$ 、 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )、TNF-R II的表达受抑制,其中M1型巨噬细胞数量下降,M2型巨噬细胞升高,且Ly6C<sup>hi</sup>单核细胞比例下降,Ly6C<sup>low</sup>单核细胞比例升高,而骨髓与之相反,得出该方可通过抑制相关细胞因子,调节循环中Ly6C<sup>hi</sup>/Ly6C<sup>low</sup>核细胞比例,促进创面组织向M2型巨噬细胞转化以治疗糖尿病创面<sup>[64]</sup>。

中药单体治疗DFU的相关机制见表1,中药复方治疗DFU的相关机制见表2。

#### 4 思考与展望

DFU作为糖尿病严重的破坏性并发症,其确切的发病机制目前尚未完全明了,但其所带来的健康困扰不容忽视。寻求有效防治DFU的策略是目前临床亟需解决的问题。目前已有大量实验研究证实中药单体及复方以细胞因子(炎症因子、生长因子、趋化因子)、信号通路(MAPK/NF- $\kappa$ B、PI3K/Akt、HIF-1 $\alpha$ /PDGF- $\beta$ 、Ang-1/Tie2)等为治疗靶向作用于DFU。通过总结得出,中药单体及复方治疗DFU并非以单一细胞因子或单一信号通路为靶点,而是以多靶点、多信号共同调控以发挥治疗作用。DFU具有起病慢,病程长,易反复,难于根治的特点。中医药在防治DFU方面疗效显著,不仅改善其中医证候,也能减少其复发,对DFU患者来说有较长远的益处。基于以上特点,深入研究中医药防治DFU的相关靶点,深度挖掘有效防治DFU的中药单体或复方是今后研究的重点。但目前的实验研究仍存在以下不足,首先,关于中医药内服及外用治疗DFU的实验研究中仅有少部分进行了安全性分析,DFU

表1 中药单体治疗DFU的机制

Table 1 Mechanism of traditional Chinese medicine monomer in treating DFU

中药单体	模型(药物用法)	作用机制
芝麻酚 <sup>[18-19]</sup>	高脂饮食结合STZ诱导的糖尿病大鼠(外用)	降低创面组织中的TNF- $\alpha$ 水平,增加HSP-27、ERK、PDGF-B和VEGF的表达,从而减轻炎症细胞浸润,改善新生血管发育,促进成纤维细胞迁移及胶原蛋白沉积,加速创面上皮再形成
	STZ诱导的糖尿病小鼠(外用)	上调IL-6、TGF- $\beta$ 、POSTN、平滑肌肌动蛋白 $\alpha$ ( $\alpha$ -SMA)、COL1、COL3表达;下调TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-1 $\beta$ 、NOS2表达,从而调控糖尿病小鼠创面的炎症反应,增强TGF- $\beta$ 信号通路的转导促进成纤维细胞增生,促进COL1、COL3形成,以上调COL3为主,调整了创面COL1、COL3的比例,减少创面瘢痕形成
栀子苷 <sup>[21]</sup>	高脂饮食结合STZ诱导的糖尿病大鼠(口服)	通过剂量依赖改善大鼠FBG;但对糖化血红蛋白(HbA1c)无明显改善作用;降低创面组织的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6的水平,提高IL-10的水平,表明栀子苷抑制炎症以发挥治疗作用
乳香酸 <sup>[22]</sup>	STZ诱导的糖尿病大鼠(口服)	通过剂量依赖下调TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、NF- $\kappa$ B、Bax mRNA表达及上调Ang-1、Tie2、TGF- $\beta$ 、VEGF和COL1 mRNA的表达,以减轻炎症、抑制细胞凋亡、促进血管新生及胶原沉积
鸡血藤水提取物 <sup>[23]</sup>	高脂饮食结合STZ诱导的糖尿病大鼠(外用)	通过剂量依赖降低TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP含量,以减轻创面炎症
姜黄素 <sup>[24]</sup>	高脂饮食结合STZ诱导的糖尿病大鼠(口服)	降低血浆中MDA、IL-1、TNF- $\alpha$ 水平,升高血浆中SOD活性、同时增加创面新生毛细血管数密度,以发挥抗炎、抗氧化应激、促进局部毛细血管增生的作用
白芷 <sup>[38]</sup>	人脐静脉内皮细胞	激活PI3K/Akt信号通路,并在缺氧条件下诱导HIF-1 $\alpha$ 核转位增加,同时上调PDGF- $\beta$ 蛋白表达,通过HIF-1 $\alpha$ /PDGF- $\beta$ 通路的信号传导以促进内皮细胞增殖和新生血管形成
	db/db糖尿病小鼠(口服)	上调PDGF- $\beta$ 表达,激活PI3K/Akt信号通路并增强创面中HIF-1 $\alpha$ 的合成,有效地增强再生组织中的血管形成并促进体内伤口愈合
丹酚酸B <sup>[40]</sup>	db/db糖尿病小鼠(外用)	上调创面组织bFGF、TGF- $\beta_1$ mRNA的表达,增加创面组织bFGF、TGF- $\beta_1$ 含量,同时使创面致密及规则的成纤维细胞、毛细血管增加
橙皮苷 <sup>[42]</sup>	STZ诱导的糖尿病大鼠(口服)	降低糖尿病大鼠血糖水平,上调创面组织VEGF-c、Ang-1/Tie2、TGF- $\beta$ 、Smad2/3 mRNA的表达,从而促进血管生成加速糖尿病创面愈合
黄芩苷 <sup>[43]</sup>	STZ诱导的糖尿病大鼠(口服)	上调SOD、GSH、羟脯氨酸水平,下调MDA和NO水平,以发挥抗氧化应激作用;上调p-ERK、ERK、HSP27、p-HSP27蛋白表达及Ang-1、VEGF-c、TGF- $\beta$ 、Tie2、Smad2/3的mRNA表达,促进血管新生及胶原蛋白沉积,以促进糖尿病创面愈合
三七皂苷R <sub>1</sub> <sup>[45]</sup>	高脂饮食结合STZ诱导的糖尿病大鼠(口服)	减少Caspase-3,增加ECM分泌和CD31表达,以减少细胞凋亡,促进血管新生;增加TGF- $\beta_1$ 、TIMP1表达,降低组织中IL-1 $\beta$ 、IL-6、MMP-9、MMP-3的表达,以减轻炎症及促进胶原蛋白沉积
芍药苷 <sup>[56]</sup>	人类永生表皮细胞	下调细胞中CXCR2、NF- $\kappa$ B、p-I $\kappa$ B的表达,增加I $\kappa$ B的表达,抑制NLRP3/凋亡相关斑点样蛋白(ASC)活性及Caspase-1的裂解
	高脂饮食结合STZ诱导的糖尿病大鼠(口服)	剂量依赖性降低糖尿病大鼠空腹血糖水平;下调创面组织中IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$ 、CXCR2、NF- $\kappa$ B、p-I $\kappa$ B的表达,增加I $\kappa$ B的表达,抑制NLRP3活性及Caspase-1的裂解,从而抑制糖尿病创面炎症反应
隐丹参酮 <sup>[57]</sup>	人脐静脉内皮细胞	增强VEGF表达,并提高血管形成活性,提示隐丹参酮具有促血管生成能力
	db/db糖尿病小鼠(口服)	下调CXCL1、CXCL2的表达,减轻创面炎症;并上调p-eNOS、VEGF和Ang-1蛋白的表达,增加创面毛细血管密度;也能促进成纤维细胞转化、抑制MMP-2和MMP-9表达以增强ECM,从而促进肉芽组织形成、缩小上皮间隙,促进组织再上皮化
姜黄素 <sup>[60]</sup>	STZ诱导的糖尿病大鼠(外用)	使用姜黄素可在一定时间内上调SDF-1 $\alpha$ 、HIF-1 $\alpha$ 、e-NOS、VEGF、TGF- $\beta_1$ 表达,促进成纤维细胞增殖,新生血管形成,胶原蛋白沉积以达到治疗糖尿病创面的目的
蜂蜜 <sup>[59]</sup>	STZ诱导的糖尿病大鼠(外用)	上调创面组织中SDF-1 $\alpha$ 的表达,激活SDF-1 $\alpha$ /CXCR4通路,促进EPC动员及归巢,促进糖尿病创面血管新生
蜂毒 <sup>[63]</sup>	STZ诱导的糖尿病大鼠(皮下注射)	上调胶原蛋白和BD-2的表达,恢复Ang-1、Nrf2的水平以增强Tie2下游信号传导(如eNOS、Akt、ERK的磷酸化及CCL2、CCL3、CXCL2表达水平)

患者大多数糖尿病病史长,且多以中老年患者为主,存在不同程度的肝肾损害,因此在实验研究中进行安全性分析可为推广中医药安全有效的临床特色提供客观证据。其次,中医药治疗DFU的实验研究中,仅有极少数研究者考虑到按中医辨证依据的相关证型进行造模,而目前多数研究者仅根据疾

病进行造模,脱离中医理论辨证体系,不利于临床推广应用,下一步应根据中医证型进行动物造模,发挥中医辨证论治的特色理论。最后,关于DFU中医药治疗的研究,大多数仍停留在实验阶段,缺乏临床研究的验证,应开展相应的临床研究,深挖中医药的药用价值。

表2 中药复方治疗DFU的机制

Table 2 Mechanism of traditional chinese medicine prescription in treating DFU

中药复方	模型(药物用法)	作用机制
当归补血汤 <sup>[25]</sup>	高脂饮食结合STZ诱导的糖尿病大鼠(口服)	降低血清中TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 含量,增加血清中VEGF含量;降低创面肉芽组织中TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-1 $\beta$ mRNA的表达,增加创面肉芽组织中VEGF mRNA表达;以抑制炎症反应,促进血管新生
紫朱软膏 <sup>[26]</sup>	高脂饮食结合STZ诱导的糖尿病大鼠(外用)	剂量依赖性降低CRP、IL-6、NO水平,中等剂量可增加CD34、VEGF、E-钙黏蛋白含量及表达,其低、中、高剂量均可下调NF- $\kappa$ B、JNK信号通路的表达;发挥了抗炎、促进血管生成和组织再生的作用
回阳生肌膏 <sup>[27]</sup>	血管内皮细胞	降低TNF- $\alpha$ 、IL-6的表达以降低炎症反应;升高eNOS表达量,促进NO生成与VEGF偶联以维持血管内皮细胞稳定
	糖尿病大鼠皮肤溃疡阴证模型(外用)	降低TNF- $\alpha$ 表达量,升高VEGF的表达量,维持内皮细胞正常功能及结构,并促进内皮细胞增殖、迁移以促进血管新生
解毒生肌膏 <sup>[28]</sup>	高脂饮食结合STZ诱导的糖尿病大鼠(外用)	改善创面愈合情况,如促进创面肿胀消退、使创缘结构完整、均一,及成纤维细胞、毛细血管增生;下调IL-6、TNF- $\alpha$ 的表达,以减轻炎症促进糖尿病创面愈合
四效散 <sup>[46]</sup>	高脂饮食结合STZ诱导的糖尿病大鼠(外用)	升高糖尿病大鼠血清中bFGF、EGF的含量,增加创面中成纤维细胞及毛细血管数量,利于创面肉芽组织生长;其次上调CD34、PCNA的表达,促进血管新生及细胞增殖,利于创面修复
壮药拔毒生肌膏 <sup>[47]</sup>	STZ诱导的糖尿病大鼠(外用)	升高血清中EGF、VEGF、溶菌酶含量,创面组织中EGF、VEGF表达上调;改善创面愈合情况,如炎症反应少,创面组织水肿轻,促进坏死组织溶解,利于肉芽生长及上皮爬行
回阳生肌汤 <sup>[64]</sup>	db/db糖尿病小鼠(口服)	抑制糖尿病小鼠创面组织中MCP-1、IL-1 $\beta$ 、IL-1 $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、TNF-R II的表达,降低M1型巨噬细胞数量,升高M2型巨噬细胞数量,同时调节血液及骨髓中Ly6C <sup>hi</sup> /Ly6C <sup>low</sup> 单核细胞的比例,以促进创面组织向M2型巨噬细胞转化达到治疗糖尿病创面的目的

[参考文献]

- [1] TAO F, TANG X, TAO H, et al. Surgical treatment of diabetic foot ulcers during the COVID-19 pandemic in China [J]. *J Diabetes Complications*, 2020, 34 (9) : 107622.
- [2] BURGESS J L, WYANT W A, ABDO ABUJAMRA B, et al. Diabetic wound-healing science [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(10):1072.
- [3] 刘旭盛. 慢性创面的诊断与治疗进展 [J]. *中华损伤与修复杂志:电子版*, 2013, 8(6):8-12.
- [4] 高仪轩, 周彪, 巴特, 等. 新型敷料在创面修复中的应用与进展 [J]. *中华损伤与修复杂志:电子版*, 2022, 17(1):68-71.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南(2019版)(V) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(6):387-397.
- [6] 曹雪涛. 医学免疫学 [M]. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2018:49-56.
- [7] LIU C, CHU D, KALANTAR-ZADEH K, et al. Cytokines: From clinical significance to quantification [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(15):e2004433.
- [8] WANG Z, QI F, LUO H, et al. Inflammatory microenvironment of skin wounds [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:789274.
- [9] LI M, HOU Q, ZHONG L, et al. Macrophage related chronic inflammation in non-healing wounds [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:681710.
- [10] ABD EL-KHALIK S R, HAFEZ Y M, ELKHOLY R A. The role of circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 in patients with diabetic foot ulcer: A possible mechanism of pathogenesis via a novel link between oxidative stress, inflammation and angiogenesis [J]. *Microvasc Res*, 2020, 130:103987.
- [11] 张臻, 阙华发. 糖尿病大鼠与正常大鼠在创面愈合不同阶段炎症因子动态变化的差异性研究 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2021, 27(5):693-698.
- [12] OLIVEIRA B V, BARROS SILVA P G, NOJOSA JDE S, et al. TNF-alpha expression, evaluation of collagen, and TUNEL of *Matricaria recutita* L. extract and triamcinolone on oral ulcer in diabetic rats [J]. *J Appl Oral Sci*, 2016, 24(3):278-90.
- [13] YASEEN H S, ASIF M, SAADULLAH M, et al. Methanolic extract of *Ephedra ciliata* promotes wound healing and arrests inflammatory cascade *in vivo* through downregulation of TNF- $\alpha$  [J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(6):1691-1704.
- [14] GAN M S, YANG B, FANG D L, et al. IL-1B can serve as a healing process and is a critical regulator of diabetic foot ulcer [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(4):179.
- [15] KANG S, NARAZAKI M, METWALLY H, et al. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(5):e20190347.
- [16] ROY R, ZAYAS J, MOHAMED M F, et al. IL-10 dysregulation underlies chemokine insufficiency,

- delayed macrophage response, and impaired healing in diabetic wounds[J]. *J Invest Dermatol*, 2022, 142(3 Pt A):692-704.
- [17] BOSEBABU B, CHERUKU S P, CHAMALLAMUDI M R, et al. An appraisal of current pharmacological perspectives of sesamol: A review[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2020, 20(11):988-1000.
- [18] GOURISHETTI K, KENI R, NAYAK P G, et al. Sesamol-loaded PLGA nanosuspension for accelerating wound healing in diabetic foot ulcer in rats [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15:9265-9282.
- [19] LIU F, LI X, WANG L, et al. Sesamol incorporated cellulose acetate-zein composite nanofiber membrane: An efficient strategy to accelerate diabetic wound healing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 149:627-638.
- [20] YUAN J, ZHANG J, CAO J, et al. Geniposide alleviates traumatic brain injury in rats via anti-inflammatory effect and MAPK/NF- $\kappa$ B inhibition[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(4):511-520.
- [21] CHEN X Y, JIANG W W, LIU Y L, et al. Anti-inflammatory action of geniposide promotes wound healing in diabetic rats[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1):294-299.
- [22] PENGZONG Z, YUANMIN L, XIAOMING X, et al. Wound healing potential of the standardized extract of *Boswellia serrata* on experimental diabetic foot ulcer via inhibition of inflammatory, angiogenic and apoptotic markers [J]. *Planta Med*, 2019, 85(8):657-669.
- [23] 梁田, 郝文立, 甘永康, 等. 鸡血藤水提物对糖尿病足模型大鼠炎症因子的影响[J]. *天津药学*, 2020, 32(1):1-3.
- [24] 梅希, 曾俊, 唐明薇, 等. 姜黄素对糖尿病足溃疡小鼠氧化应激、细胞炎症因子和创面血管新生的影响[J]. *成都医学院学报*, 2021, 16(3):285-287, 292.
- [25] 黄强, 常金霞, 郑硕, 等. 当归补血汤对糖尿病足大鼠模型血管生成和炎症反应的影响[J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(6):101-106.
- [26] 韩强, 柳国斌, 严仕梦, 等. 紫朱软膏通过抑制炎症反应促进糖尿病足溃疡愈合的研究[J]. *海南医学院学报*, 2020, 26(21):1617-1624, 1629.
- [27] 吴黎, 郭卉, 杨易森, 等. 回阳生肌膏治疗糖尿病足溃疡的作用机制探讨[J]. *北京中医药*, 2021, 40(9):956-962.
- [28] 黄洁雅, 陈丽, 周忠志, 等. 解毒生肌膏对糖尿病溃疡大鼠创面局部IL-6、TNF- $\alpha$ 表达的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(10):1567-1571.
- [29] REN X, ZHAO M, LASH B, et al. Growth factor engineering strategies for regenerative medicine applications [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 7:469.
- [30] DOLATI S, YOUSEFI M, PISHGAHI A, et al. Prospects for the application of growth factors in wound healing [J]. *Growth Factors*, 2020, 38(1):25-34.
- [31] 谢瑞敏. SD大鼠糖尿病足发病过程中HMGB1及PDGF的表达及意义[D]. 兰州:兰州大学, 2020.
- [32] ZHANG J, HU W, DIAO Q, et al. Therapeutic effect of the epidermal growth factor on diabetic foot ulcer and the underlying mechanisms [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3):1643-1648.
- [33] FAROOQ M, KHAN A W, KIM M S, et al. The role of fibroblast growth factor (FGF) signaling in tissue repair and regeneration[J]. *Cells*, 2021, 10(11):3242.
- [34] LIU Y, LIU Y, DENG J, et al. Fibroblast growth factor in diabetic foot ulcer: Progress and therapeutic prospects[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2021, 12:744868.
- [35] JUDE E B, BLAKYTNY R, BULMER J, et al. Transforming growth factor-beta 1, 2, 3 and receptor type I and II in diabetic foot ulcers[J]. *Diabet Med*, 2002, 19(6):440-447.
- [36] HUANG X, LIANG P, JIANG B, et al. Hyperbaric oxygen potentiates diabetic wound healing by promoting fibroblast cell proliferation and endothelial cell angiogenesis[J]. *Life Sci*, 2020, 259:118246.
- [37] 韩李阳, 鄢良春, 田韦韦, 等. 都梁方制剂的现代药理学、药理学及临床应用研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(5):205-213.
- [38] GUO J, HU Z, YAN F, et al. *Angelica dahurica* promoted angiogenesis and accelerated wound healing in db/db mice via the HIF-1 $\alpha$ /PDGF- $\beta$  signaling pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160:447-457.
- [39] 冯科冉, 李伟霞, 王晓艳, 等. 丹参化学成分、药理作用及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J]. *中草药*, 2022, 53(2):609-618.
- [40] 刘青武, 张金超, 陈佳, 等. 丹酚酸B对糖尿病小鼠创面愈合及局部碱性成纤维细胞生长因子、转化生长因子- $\beta_1$ 的影响[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2021, 27(3):388-393.
- [41] 宋星卓, 孙惠惠, 蒋坤秀, 等. 橙皮苷防治糖尿病视网膜病变药效及网络药理学机制研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(1):150-154, 221.
- [42] LI W, KANDHARE A D, MUKHERJEE A A, et al. Hesperidin, a plant flavonoid accelerated the cutaneous

- wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats: Role of TGF- $\beta$ /Smads and Ang-1/Tie-2 signaling pathways[J]. *EXCLI J*,2018 ,17: 399-419.
- [43] MAO X, LI Z, LI B, et al. Baicalin regulates mRNA expression of VEGF-c, Ang-1/Tie2, TGF- $\beta$  and Smad2/3 to inhibit wound healing in streptozotocin-induced diabetic foot ulcer rats [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021,35(11): e22893.
- [44] LIU H, YANG J, YANG W, et al. Focus on notoginsenoside R<sub>1</sub> in metabolism and prevention against human diseases [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020,14:551-565.
- [45] CAO G, XIANG C, ZHOU R, et al. Notoginsenoside R<sub>1</sub> facilitated wound healing in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*,2022,2022:2476493.
- [46] 郑琪,李友山. 四效散对糖尿病足溃疡大鼠创面愈合的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*,2017,23(22): 114-118.
- [47] 周翠萍,张力,江志雄. 壮药拔毒生肌膏对糖尿病大鼠创面愈合及表皮生长因子、血管内皮生长因子、溶菌酶表达水平的影响[J]. *广西医学*,2020,42(12): 1539-1544.
- [48] RAJARATHNAM K, SCHNOOR M, RICHARDSON R M, et al. How do chemokines navigate neutrophils to the target site: Dissecting the structural mechanisms and signaling pathways[J]. *Cell Signal*,2019,54:69-80.
- [49] CHEN H, LI G, LIU Y, et al. Pleiotropic roles of CXCR4 in wound repair and regeneration [J]. *Front Immunol*,2021 ,12:668758.
- [50] XU J, HU J, IDLETT-ALI S, et al. Discovery of small molecule activators of chemokine receptor CXCR4 that improve diabetic wound healing[J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(4):2196.
- [51] JIN Q, MA P X, GIANNOBILE W V. Platelet-derived growth factor delivery via nanofibrous scaffolds for soft-tissue repair [J]. *Adv Skin Wound Care*, 2010, 1: 375-381.
- [52] KIMBALL A, SCHALLER M, JOSHI A, et al. Ly6C<sup>hi</sup> blood monocyte/macrophage drive chronic inflammation and impair wound healing in diabetes mellitus[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(5):1102-1114.
- [53] ISHIDA Y, KUNINAKA Y, NOSAKA M, et al. CCL2-mediated reversal of impaired skin wound healing in diabetic mice by normalization of neovascularization and collagen accumulation [J]. *J Invest Dermatol*, 2019,139(12):2517-2527.
- [54] ROY R, ZAYAS J, SINGH S K, et al. Overriding impaired FPR chemotaxis signaling in diabetic neutrophil stimulates infection control in murine diabetic wound[J]. *Elife*,2022,11:e72071.
- [55] ZHOU Y X, GONG X H, ZHANG H, et al. A review on the pharmacokinetics of paeoniflorin and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects [J]. *Biomed Pharmacother*,2020,130:110505.
- [56] SUN X, WANG X, ZHAO Z, et al. Paeoniflorin inhibited nod-like receptor protein-3 inflammasome and NF- $\kappa$ B-mediated inflammatory reactions in diabetic foot ulcer by inhibiting the chemokine receptor CXCR2[J]. *Drug Dev Res*,2021,82(3):404-411.
- [57] SONG M, CHEN L, ZHANG L, et al. Cryptotanshinone enhances wound healing in type 2 diabetes with modulatory effects on inflammation, angiogenesis and extracellular matrix remodelling [J]. *Pharm Biol*,2020,58(1):845-853.
- [58] 郭娜娜,赵亚周,王凯,等. 蜂蜜对创伤愈合的作用及机理研究进展[J]. *中国农业科技导报*,2021,23(2): 123-133.
- [59] 李岚. 蜂蜜对糖尿病创面的治疗作用及其机制的研究[D]. 西安:第四军医大学,2010.
- [60] KANT V, GOPAL A, KUMAR D, et al. Curcumin-induced angiogenesis hastens wound healing in diabetic rats[J]. *J Surg Res*,2015,193(2):978-88.
- [61] BADR G, HOZZEIN W N, BADR B M, et al. Bee venom accelerates wound healing in diabetic mice by suppressing activating transcription factor-3 (ATF-3) and inducible nitric oxide synthase (iNOS)-mediated oxidative stress and recruiting bone marrow-derived endothelial progenitor cells [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(10):2159-2571.
- [62] ALHAKAMY N A, CARUSO G, EID B G, et al. Ceftriaxone and melittin synergistically promote wound healing in diabetic rats [J]. *Pharmaceutics*, 2021,13(10):1622.
- [63] HOZZEIN W N, BADR G, BADR B M, et al. Bee venom improves diabetic wound healing by protecting functional macrophages from apoptosis and enhancing Nrf2, Ang-1 and Tie-2 signaling [J]. *Mol Immunol*, 2018,103:322-335.
- [64] 陈佳,刘青武,韩旭阳,等. 回阳生肌汤对糖尿病小鼠皮肤创面愈合及单核巨噬细胞表型转化的影响[J]. *中国病理生理杂志*,2021,37(6):1055-1066.

[责任编辑 王鑫]