

· 综述 ·

中草药提取物治疗糖尿病溃疡的研究进展

陆涵之^a, 王 怡^a, 郭冬婕^a, 郭婉军^a, 朱建勇^b, 李福伦^a (上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院: a. 皮肤科; b. 药学研究室, 上海 200437)

[摘要] 皮肤溃疡是糖尿病最常见的并发症, 糖尿病溃疡患者死亡率远高于无溃疡糖尿病患者。近年来, 中草药因具有多成分、多靶点、多通路协同的治疗效应而受到广泛关注。临床实践证明, 中草药能有效促进糖尿病创面愈合, 并展现出良好的安全性。为系统评价中草药对糖尿病溃疡的治疗效应, 笔者通过检索文献, 回顾和总结了 15 种中草药提取物促进糖尿病创面愈合的作用机制, 并基于传统中医药理论进行分类讨论, 以期对糖尿病溃疡的精准治疗及新药研发提供参考。

[关键词] 中草药; 提取物; 糖尿病溃疡; 作用机制

[文章编号] 2097-2024(2023)06-0335-06 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202204111

Advances in the treatment of diabetic ulcers by Chinese herbal extracts

LU Hanzhi^a, WANG Yi^a, GUO Dongjie^a, GUO Wanjun^a, ZHU Jianyong^b, LI Fulun^a (a. Department of Dermatology; b. Department of Pharmacy Research, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

[Abstract] Skin ulcers are the most prevalent consequence of diabetes mellitus, and people with diabetic ulcers have a substantially greater death risk than those who do not have ulcers. Herbal medications have gained wide concern in recent years due to their multi-component, multi-target, and multi-pathway synergistic therapeutic effects. Clinical trials have demonstrated the safety and efficacy of herbal treatments in diabetic refractory ulcers. To systematically evaluate the healing effect of herbs on diabetic wounds, a literature search was conducted, the mechanism of action of 15 herbal extracts in promoting diabetic wound healing were reviewed, and the classification based on traditional Chinese medicine theory was discussed, which could provide a reference for the precise treatment and exploitation of herbal medicines for diabetic ulcers.

[Key words] Chinese herbal medicine; extracts; diabetic ulcers; mechanism of action

自 2013 年起, 我国已成为全球糖尿病患者最多的国家, 患病人数高达 1.2 亿, 患病率也以远超欧美国家的速度逐年增长^[1]。皮肤溃疡是糖尿病常见的并发症之一, 也是导致糖尿病患者截肢的首要原因, 糖尿病导致的皮肤溃疡住院患者的人数, 在我国各种体表难愈性溃疡住院总人数中居首位^[2], 具有高致残率和死亡率特征, 给家庭和社会造成沉重负担。据统计, 糖尿病溃疡患者在 5 年内的病死率是无溃疡糖尿病患者的 2.5 倍^[3]。因此, 积极

预防和管理体表慢性溃疡, 是降低糖尿病患者致残率和死亡率的首要任务。

糖尿病溃疡形成原因复杂, 确切机制仍不清楚, 成为阻碍精准医疗和新药研发的重要原因^[4]。西医治疗目前缺乏特效药物, 临床上普遍以局部使用生长因子制剂和抗生素为主^[5-6], 价格高昂, 但疗效有限, 且存在致癌风险和抗生素耐药等副作用。中医药是中华民族的瑰宝, 中草药作为中医天然药物资源的重要组成部分, 其疗效经长期实践, 得到普遍认可, 受到国内外研究者的广泛关注。与合成药物不同, 中草药一般含有多种活性成分, 可以同时作用于多个靶点, 产生协同效应。多项研究表明^[7-8], 中草药治疗难愈性皮肤溃疡疗效确切, 可以显著降低因糖尿病溃疡而导致的截肢风险。因此, 在中医创理论指导下, 积极挖掘中草药中活性成分群, 对于丰富现有治疗方案、延长患者寿命、提高患者生存质量具有重要意义。

近年来, 多种中草药活性成分对糖尿病溃疡创

[基金项目] 国家自然科学基金(82074428); 上海市科学技术委员会项目(20XD1423600, 20DZ2301900); 上海市卫生健康委员会中医药科研项目创新团队类项目(2022CX011); 上海市科学技术委员会启明星计划扬帆专项(22YF1449700); 国家中医药管理局皮肤病中医特色疗法循证能力建设项目; 国家中医药管理局“青年岐黄学者”项目。

[作者简介] 陆涵之, 硕士研究生, 住院医师, Email: hanzhi_lu@163.com

[通信作者] 李福伦, 博士, 主任医师、教授, 研究方向: 中医药防治皮肤病, E-mail: drlifulun@163.com

面愈合的影响已被报道,但缺乏较为系统的评价。故本综述总结了番红花、肉桂、黄芪、地黄等15种中草药的提取物对糖尿病创面愈合作用模式的相关研究(图1),并基于传统中医药理论进行分类讨论,以期对糖尿病溃疡的中草药精准治疗及新药研发提供参考。

1 清热解毒药

绞股蓝提取物^[9]含有甾醇、山柰酚和槲皮素等化合物。局部应用在糖尿病小鼠伤口皮肤上可以加速伤口愈合促进血管生成并诱导血管生成素(ANG)、表皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、转化生长因子- β (TGF- β)和血管内皮生长因子(VEGF)的表达。体外实验证明,绞股蓝提取物可以促进体外伤口愈合并增强在糖尿病条件下培养的人内皮细胞、成纤维细胞、角质形成细胞和肥大细胞的迁移和/或增殖,分别增加了1倍、3倍、12倍和10倍。

洋甘菊提取物(CT)^[10]具有良好的降血糖作用和较强的抗氧化能力。CT灌胃可以显著降低糖尿病小鼠空腹血糖值,改善糖耐量,升高血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)

含量,降低丙二醛(MDA)含量。在体外实验发现,1.0 mg/ml的CT对DPPH和超氧阴离子(O_2^-)自由基有一定的清除能力,但羟基自由基清除作用不明显,其抗氧化作用可能与其总黄酮成分有关。

岗梅提取物(LCE)^[11]促进糖尿病溃疡的愈合,其机制与抗高糖诱导血管内皮细胞损伤、促进溃疡面的血管生成以及胶原合成有关。岗梅提取物药膏外用治疗组与空白对照组比较,可以使糖尿病大鼠胶原合成量增多,创面愈合速度增快,且10%剂量组较5%剂量组创面愈合效果更佳。免疫组化染色的结果显示,10% LCE软膏组血管的内皮细胞膜CD31的阳性表达量明显高于莫匹罗星治疗组。体外对人脐静脉血管内皮(HUVECs)细胞实验^[12]显示,经50~100 mg/L LCE处理HUVECs的VEGF表达明显高于高糖对照组,25~100 mg/L处理的细胞VEGF R₁及VEGF R₂基因表达显著高于高糖对照组。

苎麻叶提取物^[13]主要存在酚类和黄酮类化合物。与对照组相比,提取物组第7d、第14d的炎症浸润评估,第7d的成纤维细胞定量,第14d、第21d的血管生成量显著增加,对糖尿病大鼠的组织修复和炎症细胞减少明显有效。

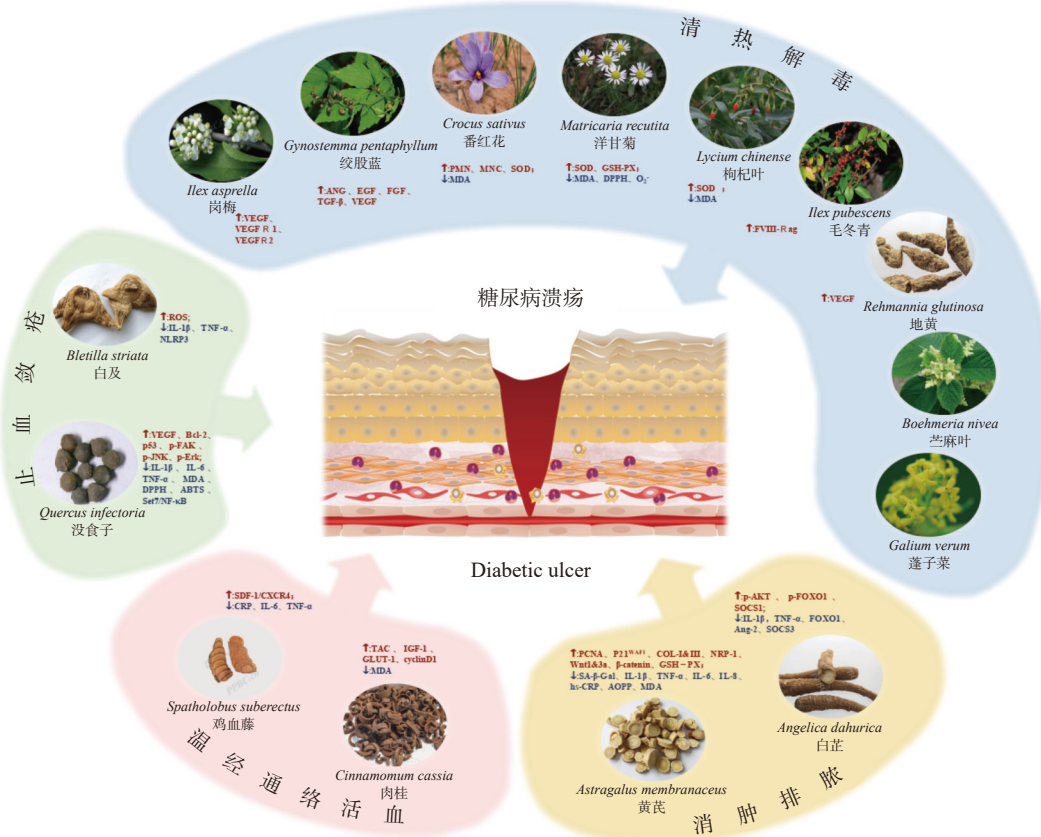


图1 15种中草药促进糖尿病创面愈合的作用机制

地黄提取物(RR)^[14]治疗组与空白对照组相比,第 4d 起开始有显著的 VEGF 表达,第 8d 伤口面积出现了显著差异,有更完整的疤痕、更连续的表皮和更多的毛细血管形成。此外,RR 提取物还显著缓解了角叉菜胶引起的炎症。

不同浓度蓬子菜溶液^[15]在治疗糖尿病大鼠溃疡面过程中,在同一时间点的创面面积均明显小于贝复济治疗组,其中 3mg/ml 浓度蓬子菜治疗组的创面缩小最为明显,创面愈合修复最好。

毛冬青浸膏^[16]外用对糖尿病小鼠溃疡具有较显著的修复作用,其作用可能与上调创面组织中增殖细胞核抗原第八因子相关抗原(FVIII-RAg)的表达有关,从而促进表皮细胞增殖和新生血管的形成。

慢性难愈性溃疡常伴有多重耐药菌感染,而据报道中药具有逆转抗生素耐药的作用^[17]。研究显示^[18]番红花叶提取物可以增加耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对甲氧西林的敏感度,对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染伤口有显著疗效。番红花叶提取物通过抑制菌落数量,增加多形核(PMN)和单核(MNC)细胞浸润,促进胶原蛋白沉积、成纤维细胞增殖和血管新生,避免急性出血、充血、水肿,减少肉芽组织的成熟时间,增强再上皮化,加速创面愈合,提高创面愈合质量。同时,提取物治疗组的 SOD 水平显著增高,MDA、羰基蛋白显著降低,提示番红花叶提取物还有抗氧化作用,可以保护组织免受氧化损伤,通过减轻组织应激,为组织愈合提供有利的环境。枸杞叶提取物^[19]也显示出类似的功效,此外枸杞叶提取物还可以增加胶原蛋白的交联促进成熟,提高修复过程中细胞和结缔组织在超微结构水平上的适应性,缩短创面愈合时间。

清热解毒药药性多为苦寒。中医认为,苦寒之品,能直折火势,清泻血热。其中,枸杞叶、绞股蓝、岗梅、地黄兼具甘味,故亦有清热滋阴养血之效。现代药理学研究发现,清热解毒单味药物提取成分促愈的主要机制为保护组织避免氧化损伤,并促进表皮、成纤维、血管上皮细胞增殖迁移。

2 温经通络活血药

肉桂提取物^[20]中肉桂醛(11.26%)和 2-羟基肉桂醛(6.7%)为主要成分。研究表明,肉桂提取物治疗组在伤口形成后第 7 d 和第 14 d 表现出较低的水肿评分和较少的炎症细胞浸润,在第 7 天有更好的血管形成和良好的肉芽组织,K-6 染色显示角蛋白的合成显著增加,第 14 d 观察到完全的上皮再形成。10% 浓度的肉桂提取物较 5% 浓度的治疗

效果更显著。肉桂的抗氧化特性被认为是促进伤口愈合的关键因素,伤口产生后第 3d 和第 7d,组织的总抗氧化能力(TAC)增加,MDA 水平降低,防止细胞 DNA、RNA 和蛋白质损伤。此外,肉桂提取物增强了胰岛素样生长因子(IGF-1)、葡萄糖转运蛋白-1(GLUT-1)和 cyclinD1 mRNA 的表达。IGF-1 和 GLUT-1 表达上调,加速葡萄糖转入细胞,并随之加快肉芽形成、重新上皮化和角蛋白的生物合成。cyclinD1 通过推进细胞增殖期间的 G1 期来加速成纤维细胞和上皮细胞增殖,促进细胞迁移和血管生成。

鸡血藤提取物^[21]可以促进糖尿病足大鼠溃疡愈合,显著降低 C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)及 α -肿瘤坏死因子(TNF- α)水平,其促愈机制可能与抗炎作用有关。鸡血藤提取物的促愈合作用还可能与激活基质细胞衍生因子(SDF-1)/趋化因子受体 4(CXCR4)轴有关。实验发现鸡血藤提取物可以提升大鼠外周血白细胞数量和骨髓、外周血中骨髓间充质干细胞(BMSCs)数量、造血干细胞(HSCs)数量和创面 HSCs 数量,促进血清中 SDF-1 和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的分泌,通过激活 SDF-1/CXCR4 轴,促进骨髓干细胞增殖、趋化迁移至皮肤创面而实现促进创面修复。体外实验亦证明鸡血藤提取物能够激活 SDF-1/CXCR4 信号轴,保护氧化损伤 BMSCs 的增殖活性,提升氧化应激状态下 BMSCs 的迁移和趋化能力^[22]。

温经通络活血药味多辛、苦,性多偏温。辛能散行,苦能通降,温能通畅血行,可使血脉温通,瘀滞消散。研究亦发现肉桂、鸡血藤可以有效减轻炎症反应,降低血糖,促进血管生成,激发干细胞迁移,进而促进糖尿病溃疡愈合。

3 消肿排脓药

黄芪注射液可以通过缩短细胞倍增时间、降低 G₁ 期阻滞、上调增殖细胞核抗原(PCNA)及细胞周期检查点控制基因 P21^{WAF1} mRNA 的表达,使变大的细胞体积逐渐缩小,扁平的细胞形态逐步恢复成梭形、放射状、旋涡状走形,帮助溃疡面成纤维细胞恢复至正常形态并促进细胞增殖^[23];上调成纤维细胞透明质酸合成酶的浓度,从而增加伤口透明质酸的浓度^[24];增加成纤维细胞 I 型和 III 型胶原蛋白的合成和分泌量^[25],改善伤口愈合条件。研究还发现,黄芪注射液的促愈作用可能与活化 Wnt/ β -catenin 信号通路有关,通过上调 Wnt1、Wnt3a、 β -catenin 的表达,启动通路下游靶基因 C-myc、Cyclin

D1 的转录, 提高 C-myc、CyclinD1 的表达, 调节 Wnt/ β -catenin 信号通路, 而起到促进创面肉芽组织增生, 促进表皮干细胞的增殖分化, 加快创面上皮化的进程的作用^[26]。另有临床血检发现, 使用黄芪注射液的患者炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6、白介素-8(IL-8)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP), 氧化应激反应相关因子隐性氧化蛋白产物(AOPP)、MDA 明显低于空白对照组, 而 GSH-PX 水平明显高于空白对照组^[27-28], 提示加速炎症因子吸收, 抑制氧化应激反应也是 APS 重要的促愈机制。翁鹤^[29]研究发现, 黄芪的水提取液可以促进人角质细胞形成细胞(HaCaT)增殖, 上调 HaCaT 细胞 NRP-1 mRNA 表达水平及 NRP-1 蛋白表达水平, 浓度在 5 mg/ml 作用最佳。进一步探究黄芪作用成分发现, 黄芪提取物中的主要作用成分多糖(APS)可以通过调控表皮干细胞的增殖、角质形成细胞和成纤维细胞的增殖、胶原蛋白的合成分泌等方式, 促进糖尿病溃疡的愈合。在体外实验中发现, 10 ~ 160 μ g/ml 剂量的 APS 呈量效、时效依赖性地促进糖尿病溃疡成纤维细胞增殖、增加胶原合成, 但过高浓度(> 640 μ g/ml)会出现抑制作用^[30-31]; 降低白介素-1 β (IL-1 β)的浓度和具有水解细胞外基质和基底膜蛋白的基质金属蛋白酶 MMP-2 和 MMP-9 的活性及蛋白表达, 以减少对成纤维细胞的增殖抑制作用和破坏^[32]; 降低 β -半乳糖苷酶, 延缓并抑制成纤维细胞的衰老和凋亡^[33]。

白芷提取物^[34]能在 2 型糖尿病小鼠创面愈合多个时期发挥积极作用, 在早期可减轻创面炎症细胞数量, 下调创面组织炎症因子 IL-1 β , TNF- α 表达, 其机制可能与调节细胞因子信号传导抑制分子 1(SOCS1)/细胞因子信号传导抑制分子 3(SOCS3)表达, 抑制糖尿病小鼠创面巨噬细胞向 M1 过度极化有关。在增殖阶段, 白芷能提高 2 型糖尿病小鼠创面及体外高糖缺氧下内皮细胞对周细胞的趋化募集作用, 促进内皮细胞-周细胞管状结构形成, 促进创面血管新生及成熟, 其相关机制可能与上调 p-AKT 促进叉头蛋白叉头转录因子 1(FOXO1)磷酸化, 抑制 FOXO1 激活, 降低血管生成素-2(Ang-2)表达有关。

黄芪、白芷善消肿排脓, 其中黄芪性甘温, 温中补气, 托毒排脓, 消肿生肌, 其提取物可帮助溃疡面细胞恢复正常形态、促进增殖、延缓衰老和凋亡, 并加速炎症因子吸收, 抑制氧化应激反应。白芷辛温解表, 消肿排脓, 其提取物可以抑制局部创面炎症, 趋化募集周细胞至创面, 促进创面愈合。

4 止血敛疮药

白及提取物(BSP)^[35]外用治疗的糖尿病小鼠溃疡创面愈合加速, 巨噬细胞浸润减少, 血管生成增加, 溃疡区 IL-1 β 和 TNF- α 含量减少, 并能抑制局部 NLRP3 炎症小体过度活化, 提高溃疡区胰岛素敏感性。离体细胞实验结果表明, BSP 干预处理可缓解高糖刺激导致的骨髓来源巨噬细胞(BMDMs)内活性氧(ROS)水平上升、NLRP3 炎症小体过度活化和 IL-1 β 释放量增多以及心肌微血管内皮细胞(CMECs)活力下降及胞内胰岛素信号传导受损; BMDMs-CMECs 共培养实验结果提示 BSP 干预对两种细胞的上述异常情况均有保护作用, 而加入 IL-1 β 可抑制 BSP 的上述作用。

没食子含有高含量的单宁(50% ~ 70%)以及没食子酸、鞣花酸和丁香酸等化合物。没食子提取物中总酚类化合物含量较高(954.07 mgGAE/100g), 接近标准没食子酸(960.85 mgGAE/100g)^[36]。没食子提取物外用治疗可显著缩小糖尿病小鼠伤口面积, 降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 浓度, 降低了 MDA 浓度并增加了总抗氧化能力^[37], 对自由基 DPPH 和 ABTS 的抑制率分别为 97.40% 和 98.70%^[36], 这可能是通过抑制 Set7/NF- κ B 信号通路^[38]。没食子提取物治疗组的肉芽组织发育丰富, 含有大量成纤维细胞、胶原蛋白、毛细血管^[36], 每平方毫米伤口组织的成纤维细胞分布、胶原沉积、快速上皮再形成增加, 且角质形成细胞分化更为规则, 并上调 VEGF、Bcl-2 和 p53 等相关 mRNA 的表达^[37], 这可能与激活粘着斑激酶(FAK)、c-Jun N 末端激酶(JNK)和细胞外信号调节激酶(Erk)在内的几条伤口愈合信号通路来加速细胞迁移有关^[39]。临床观察 51 例糖尿病溃疡患者^[40]发现, 没食子提取物处理的慢性创面愈合迅速, 伤口尺寸减少率比对照组高 15%, 治疗第 8 周, 完全愈合率高达 65.38%, 而对照组仅为 8%, 且观察组未发生感染、皮疹、发红、过敏等不良反应。

止血敛疮药药性苦、涩, 主燥湿收敛, 善止血收湿敛疮。白及、没食子主要通过抑制创面炎症, 改善创面愈合环境, 进而促进并丰富肉芽组织发育, 起到促进愈合的效果, 见表 1。

5 讨论

糖尿病溃疡具有病机复杂、病程较长等特点, 常迁延难愈, 并伴随多重耐药菌感染, 临床治疗颇为棘手。中医认为, 糖尿病溃疡的主要病机为血脉

表 1 15 种中草药提取物促进糖尿病创面愈合的作用机制

作用	中草药	靶点、作用机制	实验水平	给药途径、剂量
清热解毒	绞股蓝	↑:ANG、EGF、FGF、TGF-β、VEGF	动物(小鼠) 细胞(HUVECs、HaCaT、HF21)	0.5% 药膏外用 50、100 μg/ml ^[9]
	洋甘菊	↑:SOD、GSH-PX; ↓:MDA、DPPH、O ₂ -	动物(小鼠)	971、485、243 mg/kg灌胃 ^[10]
	岗梅	无	动物(大鼠)	5%、10%软膏外用 ^[11]
		↑:VEGF、VEGF R1、VEGF R2	细胞(HUVECs)	12.5、25、50、100 mg/L培养 ^[12]
	苎麻叶	无	动物(大鼠)	2%粗提取物外用 ^[13]
	地黄	↑:VEGF	动物(大鼠)	1.85 g/kg管饲 ^[14]
	蓬子菜	无	动物(大鼠)	30、3、0.3 mg/ml制剂外用 ^[15]
	毛冬青	↑:FVIII-Rag	动物(小鼠)	0.25、0.5、1.0 ml药膏外用 ^[16]
	番红花叶	↑:PMN、MNC、SOD; ↓:MDA	动物(大鼠)	2 g/100g药膏外用 ^[18]
	枸杞叶	↑:SOD; ↓:MDA	动物(大鼠)	1、2、4 g/100g药膏外用 ^[19]
温经通脉活血	肉桂	↑:TAC、IGF-1、GLUT-1、cyclinD1 ↓:MDA	动物(小鼠)	5%、10%软膏外用 ^[20]
	鸡血藤	↓:CRP、IL-6、TNF-α ↑:SDF-1/CXCR4	动物(大鼠)	2.0、1.0、0.5 g/ml药膏外用 ^[21]
		↑:PCNA、P21 ^{WAF1}	动物(大鼠)	1 ml/100g灌服 ^[22]
消肿排脓	黄芪	无	细胞(Fb)	20 g/L培养 ^[23]
		↑:COL- I、COL-Ⅲ	细胞(Fb)	20 g/L培养 ^[24]
		↑:Wnt1、Wnt3a、β-catenin	细胞(Fb)	20 g/L培养 ^[25]
		↓:TNF-α、IL-6、IL-8、hs-CRP、AOPP、MDA; ↑:GSH-PX ↑:NRP-1	动物(大鼠)	0.675 ml、1.39 ml、2.7 ml灌胃 ^[26]
			糖尿病溃疡患者	30 ml配以250 ml生理盐水静脉滴注 ^[27, 28]
		无	细胞(HaCaT)	0、0.1、0.5、1、5、10、20、50、100 mg/ml培养 ^[29]
		无	细胞(Fb)	10、40、160、640 μg/ml培养 ^[30]
		无	细胞(Fb)	10、40、160、640 μg/ml培养 ^[31]
		↓:IL-1β、MMP-2、MMP-9	细胞(Fb)	100 mg/L培养 ^[32]
		↓:SA-β-Gal	细胞(Fb)	10、40、160、640 μg/ml培养 ^[33]
止血敛疮	白芷	↓:IL-1β、TNF-α、FOXO1、Ang-2、SOCS3 ↑:p-AKT、p-FOXO1、SOCS1	动物(小鼠)	1.8、3.6、7.2 g/kg·d灌胃 ^[34]
	白及	↓:IL-1β、TNF-α、NLRP3 ↑:ROS	动物(小鼠)	50 μL5%制剂外用 ^[35]
	没食子	↓:DPPH、ABTS	动物(大鼠)	30%局部外用 ^[36]
		↓:IL-1β、IL-6、TNF-α、MDA; ↑:VEGF、Bcl-2、p53 ↓:Set7/NF-κB	动物(小鼠)	5%、10%软膏外用 ^[37]
		↑:p-FAK、p-JNK、p-Erk	动物(小鼠)	30%药物制剂局部外用 ^[38]
		无	细胞(HaCaT、MEF、HF21)	10、20、50、100和200 μM培养 ^[39]
			糖尿病溃疡患者	30%药物制剂局部外用 ^[40]

注: MEF,小鼠胚胎成纤维细胞; HF21,人成纤维细胞; Fb,成纤维细胞; COL- I、I 型胶原蛋白; COL-Ⅲ、Ⅲ型胶原蛋白; “↑”表示增加,“↓”表示减少。

瘀阻,一为肝肾亏虚,阴虚燥热,热盛伤阴致血脉涩滞;二为气血不足,血行无力致血脉瘀阻;三为脾肾阳虚,阳不通,血不行致血脉瘀阻。故而治疗原则应以清热解毒、滋阴养血、温经通络、活血化瘀为主。现代医学认为,伤口愈合主要涉及 3 个阶段:

炎症反应、细胞增殖和组织重塑^[41]。近年研究发现,不同的中草药提取物可以调节 Set7/NF-κB、Wnt/β-catenin、SDF-1/CXCR4 等信号通路,从而减少炎症浸润、逆转抗生素耐药性、促进表皮细胞增殖、恢复原有上皮结构、抑制瘢痕形成(表 1)。其

中,清热解毒药提取物的作用主要表现为保护组织避免氧化损伤,促进表皮、成纤维、血管上皮细胞增殖迁移;温经通络活血药提取物主要表现为减轻炎症反应、降低血糖、促进血管生成、激发干细胞迁移;消肿排脓药提取物主要表现为抑制局部创面炎症,趋化募集周细胞至创面,帮助溃疡面细胞恢复正常形态、促进增殖、延缓衰老和凋亡;止血敛疮药提取物主要表现为抑制创面炎症,改善创面愈合环境,进而促进并丰富肉芽组织发育。上述研究初步展现出中医药传统概念中清热解毒、温经通络活血、消肿排脓、止血敛疮药物对糖尿病溃疡愈合的不同阶段均有较好的疗效,显示出中草药多靶点的作用优势,富有临床应用前景,但其促进创面愈合的关键环节和作用机制仍有待进一步阐明。同时,中医治疗主张根据病因和症状的不同辨证论治,而现有的糖尿病溃疡模型较为单一,无法体现在不同证型条件下,不同特性中草药的差异、偏颇与优势,有待在将来的研究中进一步设立完善。未来,期待通过更多高质量的临床研究和真实世界数据来客观评价中草药治疗糖尿病溃疡的疗效和安全性。

【参考文献】

- [1] OGURTSOVA K, DA ROCHA FERNANDES J D, HUANG Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128: 40-50.
- [2] JIANG Y, HUANG S, FU X, et al. Epidemiology of chronic cutaneous wounds in China [J]. *Wound Repair Regen*, 2011, 19(2): 181-188.
- [3] CHENG B, JIANG Y, FU X, et al. Epidemiological characteristics and clinical analyses of chronic cutaneous wounds of inpatients in China: Prevention and control [J]. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 2020, 28(5): 623-630.
- [4] AL-WAHBI A M. Impact of a diabetic foot care education program on lower limb amputation rate [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2010, 6: 923-934.
- [5] YAZDANPANAH L, NASIRI M, ADARVISHI S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer [J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(1): 37-53.
- [6] SINWAR P D. The diabetic foot management - recent advance [J]. *Int J Surg*, 2015, 15: 27-30.
- [7] KUAI L, ZHANG J T, DENG Y, et al. Sheng-ji Hua-yu formula promotes diabetic wound healing of re-epithelialization via Activin/Follistatin regulation [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 32.
- [8] 黄仁燕, 柳国斌. 中医特色外治方案治疗 Wagner2~4 级糖尿病足溃疡临床观察 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(05): 2117-2120.
- [9] SUTTHAMMIKORN N, SUPAJATURA V, YUE H, et al. Topical *Gynura procumbens* as a Novel Therapeutic Improves Wound Healing in Diabetic Mice [J]. *Plants (Basel)*, 2021, 10(6): 1122.
- [10] 马红梅, 王莹, 兰卫. 洋甘菊提取物对 2 型糖尿病小鼠血糖的影响及其抗氧化作用研究 [J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(08): 77-82.
- [11] 周洁, 严鹏程, 魏克民. 岗梅提取物对糖尿病大鼠溃疡愈合的促进作用及其胶原、CD₃₁ 表达的影响 [J]. *中国中医药科技*, 2015, 22(02): 156-158.
- [12] 周洁, 杨钦钦, 倪茂巍, 等. 岗梅提取物对高糖损伤血管内皮细胞 VEGF 及其受体表达影响的研究 [J]. *中国中医药科技*, 2017, 24(02): 177-179.
- [13] CORREA A C L, OLIVEIRA A K M, DOURADO D M, et al. *Pouteria ramiflora* leaf extract on emulgel in wound healing activity in diabetic rats [J]. *Braz J Biol*, 2021, 82: e239378.
- [14] LAU T W, LAM F F, LAU K M, et al. Pharmacological investigation on the wound healing effects of *Radix Rehmanniae* in an animal model of diabetic foot ulcer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 123(1): 155-162.
- [15] 苑海刚, 赵钢, 贾振, 等. 蓬子菜水溶液治疗糖尿病性大鼠慢性皮肤溃疡的效果及其最佳治疗浓度研究 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(31): 26-29.
- [16] 罗骞, 涂星, 廖小红. 毛冬青浸膏对糖尿病溃疡模型小鼠创面修复作用及机制研究 [J]. *今日药学*, 2016, 26(10): 698-702.
- [17] LIU Q Q, HAN J, ZUO G Y, et al. Potentiation activity of multiple antibacterial agents by Salvianolate from the Chinese medicine Danshen against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, 131(1): 13-17.
- [18] ASHJA ZADEH M A, EBRAHIMI M, SALARIAN A A, et al. Evaluation of Beneficial Influence of Local Application of *Crocus Pallasii* Subsp. *Haussknechtii* Boiss. Extract on Healing of Full Thickness Excisional Infected Wounds in Diabetic Rats [J]. *Bull Emerg Trauma*, 2020, 8(3): 169-178.
- [19] NAJI S, ZAREI L, POURJABALI M, et al. The Extract of *Lycium depressum* Stocks Enhances Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2017, 16(2): 85-93.
- [20] DAEMI A, LOTFI M, FARAHPOUR M R, et al. Topical application of *Cinnamomum* hydroethanolic extract improves wound healing by enhancing re-epithelialization and keratin biosynthesis in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 799-806.
- [21] 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(01): 1-3.
- [22] 刘青武. 回阳生肌汤和鸡血藤对慢性皮肤溃疡愈合过程中 MSCs 趋化和迁移功能的调节作用研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [23] 邓家德, 李杨, 肖正华, 等. 黄芪对糖尿病足溃疡处成纤维细胞增殖作用的研究 [J]. *江西医学检验*, 2005, (05): 389-392.

(下转第 357 页)

- [44] YANG M, DU K Y, HOU Y R, et al. Synergistic antifungal effect of amphotericin B-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles and ultrasound against *Candida albicans* biofilms[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(4): e02022-e02018.
- [45] Gong-chang YU, Yong ZHANG, Ke NIE. Anti-emetic mechanisms of Xiaobanxia Tang Decoction on the chemotherapy-induced pica model in rats[J]. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2015, 29(S1): 84-85.
- [46] RADHAKRISHNAN V S, REDDY MUDIAM M K, KUMAR M, et al. Silver nanoparticles induced alterations in multiple cellular targets, which are critical for drug susceptibilities and pathogenicity in fungal pathogen (*Candida albicans*)[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 2647-2663.
- [47] LARA H H, LOPEZ-RIBOT J L. Inhibition of mixed biofilms of *Candida albicans* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by positively charged silver nanoparticles and functionalized silicone elastomers[J]. *Pathogens*, 2020, 9(10): 784.
- [48] GUERRERO D J P, BONILLA J J A, LÓPEZ C C O, et al. Encapsulation of silver nanoparticles in polylactic acid or poly(lactic-co-glycolic acid) and their antimicrobial and cytotoxic activities[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2019, 19(11): 6933-6941.
- [49] LEE B, LEE M J, YUN S J, et al. Silver nanoparticles induce reactive oxygen species-mediated cell cycle delay and synergistic cytotoxicity with 3-bromopyruvate in *Candida albicans*, but not in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 4801-4816.
- [收稿日期] 2021-12-07 [修回日期] 2022-09-06
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 340 页)

- [24] 罗开军, 邓家德. 黄芪对糖尿病足溃疡处成纤维细胞透明质酸合成酶 mRNA 及透明质酸的影响 [J]. *中国民族民间医药杂志*, 2007, (02): 110-112+124.
- [25] 邓家德, 肖正华, 凌艳英, 等. 黄芪对糖尿病足溃疡处成纤维细胞合成 I、Ⅲ型胶原的影响 [J]. *海南医学*, 2007, (04): 128-129.
- [26] 仇莲胤. 黄芪注射液介导 Wnt/ β -Catenin 信号通路调控表皮干细胞增殖分化促进糖尿病溃疡愈合的机制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [27] 赵玉阳, 勾宝晶. 黄芪注射液对糖尿病下肢皮肤溃疡患者血清炎症指标及氧化应激物水平的影响 [J]. *中国烧伤创疡杂志*, 2017, 29(02): 109-112.
- [28] 姑丽斯坦·阿不都热西提, 阿斯亚·麦麦吐逊, 阿依姆妮萨·阿卜杜热合曼. 黄芪注射液对糖尿病下肢皮肤溃疡患者血清炎症指标及氧化应激指标的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(30): 3393-3396.
- [29] 翁鹤. 黄芪提取液促 HaCaT 细胞增殖的实验研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2013.
- [30] 周倩, 肖正华, 陈定宇, 等. 糖尿病足截肢患者成纤维细胞生物学特性改变及黄芪多糖的影响 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(03): 185-188.
- [31] 周倩, 王燕, 肖正华, 等. 黄芪多糖对糖尿病足溃疡成纤维细胞胶原合成的影响 [J]. *解剖学研究*, 2011, 33(02): 135-137.
- [32] 张正军, 肖正华, 陈定宇, 等. 黄芪多糖对糖尿病足溃疡渗出液成纤维细胞 MMP-2、MMP-9 表达的影响 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2007, (04): 202-203.
- [33] 周倩, 肖正华, 陈定宇. 黄芪多糖对糖尿病足溃疡成纤维细胞 β -半乳糖苷酶的影响 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2010, 6(05): 33-35.
- [34] 雷思思, 胡志波, 郭俊, 等. 白芷提取物促糖尿病溃疡新生血管成熟作用及机制研究 [J]. *中草药*, 2020, 51(12): 3223-3233.
- [35] 韩振琦, 董敬蓉, 丁文斌. 白及提取物及其复方制剂的现代治疗应用 [J]. *中国农村卫生*, 2016, (20): 9-10.
- [36] CHOKPAISARN J, CHUSRI S, AMNUAIKIT T, et al. Potential wound healing activity of *Quercus infectoria* formulation in diabetic rats [J]. *PeerJ*, 2017, 5: e3608.
- [37] DARDMAH F, FARAHPOUR M R. *Quercus infectoria* gall extract aids wound healing in a streptozocin-induced diabetic mouse model [J]. *J Wound Care*, 2021, 30(8): 618-625.
- [38] CHOKPAISARN J, URAO N, VORAVUTHIKUNCHAI S P, et al. *Quercus infectoria* inhibits Set7/NF-kappaB inflammatory pathway in macrophages exposed to a diabetic environment [J]. *Cytokine*, 2017, 94: 29-36.
- [39] YANG D J, MOH S H, SON D H, et al. Gallic Acid Promotes Wound Healing in Normal and Hyperglucidic Conditions [J]. *Molecules*, 2016, 21(7): 899.
- [40] CHOKPAISARN J, CHUSRI S, VORAVUTHIKUNCHAI S P. Clinical randomized trial of topical *Quercus infectoria* ethanolic extract for the treatment of chronic diabetic ulcers [J]. *Journal of Herbal Medicine*, 2020, 21: 100301.
- [41] BARMAN P K, KOH T J. Macrophage Dysregulation and Impaired Skin Wound Healing in Diabetes [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 528.
- [收稿日期] 2022-04-26 [修回日期] 2022-08-09
[本文编辑] 费永和