

中药单体治疗糖尿病足的研究进展

胡柔¹ 赵胜^{2*} 夏进² 王力欣² 郑炯² 赵美²

1. 贵州中医药大学 贵州贵阳 550025

2. 仁怀市中医院 贵州仁怀 564500

摘要：目的 综述中药单体治疗糖尿病足溃疡（DFU）的研究进展，总结治疗糖尿病足溃疡的中药用药特点，以期为 DFU 的临床治疗提供思路参考。方法 查阅近几年国内外相关的文献资料并梳理中药单体治疗 DFU 相关的实验研究及临床研究。结果 中药单体治疗糖尿病足溃疡具有独特的优势，多种中药有效成分通过多信号通路、多靶点促进足部溃疡愈合，取得良好的临床疗效。结论 中药目前治疗糖尿病足溃疡的实验研究及临床研究都逐步趋于精准化，为糖尿病足溃疡的治疗提供了准确的依据。

关键词：糖尿病足；中药单体；研究进展

引言

中药单体是指从单味中药中所提取的有效化学成分，由现代医学与祖国传统医学相结合而成。相较于中药复方，中药单体的成分单一、化学结构明确，使药物的疗效更加具体清晰。近年来，中药复方制剂治疗糖尿病足的临床疗效越来越得到大家认可，但复方中各味药的相互作用机制仍未完全明确，由此关于中药单体有效成分的研究逐渐成为新热点，加之网络药理学的盛行，有研究发现一些中药单体治疗糖尿病足时不仅可以通过多信号通路调节炎症因子释放，还可以通过上调 PTEN、抑制 mTOR 促进糖尿病伤口的愈合^[1]。中医药可以充分发挥药物之间的相互作用，促进溃疡愈合。因此本文以糖尿病足为中心，大量搜索、阅读中药治疗糖尿病足的相关的文献，以期为中医药临床治疗糖尿病足提供思路参考。

1. 中医药对糖尿病足的认识

糖尿病足在传统中医中被归类为“脱疽”，常出现在四肢的远端部位，严重情况下可能导致趾（指）节坏死并脱落，属于周围血管病变的一种^[1]。关于此病的最早记载，可追溯至《黄帝内经灵枢·痈疽篇》，其中提到“发于足趾，名曰脱疽。其状赤、黑、死、不治；不赤、黑、不死、不衰，急斩之，不则死矣”^[1]。而“脱疽”这一病名最早在晋代皇甫谧所著的《针灸甲乙经》中出现，书中描述为“发于足趾名曰脱疽，其状赤黑、不死、治之不衰、急斩去之、治不去必死矣”^[1]。该病的发病机理通常与“虚、邪、瘀”三者的

相互作用紧密相连，多由先天体质虚弱，正气不足，遭受寒湿邪气的侵袭，导致血脉瘀阻、血液循环受阻或痹阻不通，从而引起下肢发凉、麻木、间歇性跛行等症状，发展到后期则可能出现难以愈合的创口、趾节坏死、溃烂等症状，严重者甚至需进行截肢手术^[1]。临床上常用活血生肌、去腐生新等药物治疗。除了中药内服外临床也运用中药熏洗、复方贴敷、针灸、艾灸等外治治疗。

2. 现代医学对糖尿病足的认识

糖尿病引发的足部病变（简称糖足，医学术语为 DF）指的是糖尿病患者足踝以下区域的皮肤及其深层结构遭受破坏，通常伴随有感染问题以及下肢不同水平的动脉阻塞症状，情况恶化时甚至会影响肌肉与骨骼组织^[2]。在当代医疗领域，DF 溃疡（DFU）的确切成因还未完全探明，但研究表明，由屏障功能受损导致的微生物侵袭、细胞因子的异常分布、氧化应激反应以及血管新生障碍等，均可能是 DFU 的病理过程^[3]。此疾病难以康复，其关键影响因素包括炎症性细胞因子及生长因子的作用^[3]。因此，溃疡愈合失败与各种炎性细胞因子水平升高有关，促炎细胞因子可能由高血糖诱导，高血糖通过产生活性氧（ROS）和 TNF- α 增加氧化和炎症应激^[4]，从而导致糖尿病伤口的愈合时间较长。

流行病学调查显示，1.25% 糖尿病患者有发生糖尿病足溃疡风险，其中 2.85% DFU 患者可能导致截肢^[5]。有研究显示糖尿病足溃疡患者 1、2、5 年生存率分别为 80.80%、69.01%、28.94%^[6]。目前针对 DFU 的治疗，现代医学主要

集中在控制血糖、抗菌、血运重建以及骨搬运技术等；但上述治疗并不是适合每一位 DFU 患者。

3. 中药单体治疗糖尿病足溃疡的基础研究

3.1 三七

3.1.1 三七皂苷

五加科植物三七，通常具有散瘀止血，消肿止痛的作用，主要成分为人参皂苷、三七皂苷，其中三七皂苷可增强血小板聚集，并诱导培养的人脐静脉内皮细胞的增殖、迁移和管形成。戴西力^[7]等人通过实验表明三七总皂苷可上调 DFU 大鼠创面组织中血管内皮生长因子（vascula endothelial growth factor, VEGF）表达，有效抑制炎症反应，促进新生血管生成，从而加速创面的愈合。亦有研究表明三七皂苷可促进成纤维细胞增殖、增强血管生成和减弱炎症反应，这为 DFU 患者的临床提供了巨大的潜在应用^[8]。

3.2 黄芪

3.2.1 黄芪多糖

黄芪属于豆科类植物，它能够增益元气、提升阳气、驱除毒素、促进伤口愈合以及肌肉生长，其主要对抗糖尿病的活性成分包括多糖类、皂素和黄酮类物质^[9]。近期的研究成果^[9]显示，黄芪能够激发糖尿病足部溃疡处的成纤维细胞增长，同时还能促进胶原蛋白的形成，这有助于减少糖尿病足部溃疡成纤维细胞中的晚期糖基化终末产物 (AGEs) 含量以及降低 RAGE 信使 RNA 的表达水平，进而明显减少糖尿病足部溃疡患者的肉芽组织生成时间和伤口愈合期限^[9]。黄芪甲苷 IV (AS-IV) 已被证明可以增强免疫系统^[10]，在 Xi chen^[11]等人的实验中，通过使用大鼠皮肤切除模型，体内外分别评估了黄芪甲苷 IV 对伤口闭合、血管生成和胶原处境的调节，结果表明黄芪甲苷 IV 可提高修复皮肤的强度，促进血管生成和胶原蛋白合成，这对糖尿病足溃疡的愈合有一定帮助。

3.3 白芷

白芷 (Angelica dahurica, AD)，伞形科植物，具有消肿排脓的功效。Guo 等人在具有全层皮肤伤口的 db/db 小鼠模型中进行体内外的研究发现，使用白芷 70% 乙醇提取物处理可使小鼠伤口面积减少，加速血管生成和促进糖尿病伤口的血管生成。该团队同时使用人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 研究了其潜在机制，结果表明，白芷提取物通过激活 HIF-1 α /PDGF- β 信号通路刺激血管生成^[12]，

促进内皮细胞增殖和新生血管形成，有益于糖尿病小鼠模型血管再生障碍的伤口愈合。Liu 等人的研究指出白芷可以作为增强糖尿病伤口愈合中血管生成的治疗方法，在实验中可观察到 STZ+AD 大鼠的伤口面积明显窄于 STZ 大鼠。AD 增强了体内血毛血管形成，从而增强再生组织的血管化，促进体内伤口愈合^[13]。

3.4 西青果

西青果 (Chebulae Fructus Immaturus, CFI)，别名藏青果，为使君子科植物诃子的干燥幼果，早期有^[14]实验通过从西青果中的提取对 α -葡萄糖苷酶有抑制活性的物质，作用于麦芽糖 15g 混合蒸馏水灌胃处理的 SD 大鼠模型中，结果发现大鼠餐后 30min 的血糖显著降低，这进一步提示了西青果提取物可以有效控制血糖。近年，Qiu^[15]等人通过对 db/db 小鼠进行全层皮肤伤口，结合网药，通过测定 HUVECs 中相关蛋白的表达，发现 CFI 在体外可通过调节 PI3K/AKT、HIF-1 α /VEGF 通路，在体内外增加了 HIF-1 α 和 VEGF 的表达，同时增加内皮细胞血管形成能力，该项结果说明了 CFIE 在促进血管生成中的作用^[16]，这意味着 CFI 促进糖尿病创面的愈合进一步得到有力证实。

3.5 姜黄

姜黄 (Curcuma longa.L.)，中药姜黄具有活血行气、通经止痛的作用，姜黄素作为姜黄中的主要活性物质，具有抑制炎症因子释放、广谱抗菌、抗氧化应激等作用 [17-18]，梅希^[19]等人通过动物实验研究表明，姜黄素可以抑制 IL-1 和 TNF- α 等促炎因子在大鼠模型体内的释放，且姜黄素组的大鼠伤口愈合率明显高于模型组，该结果提示姜黄素具有明显抗炎作用。国外有研究者发现通过冻融法将氧化纤维素纳米纤维 -PVA 水凝胶结合姜黄素作用于糖尿病伤口时可以增加伤口的愈合速度^[20]。

3.6 白芍

芍药苷是中草药白芍的主要生物活性成分。许多基础研究表明，芍药苷具有抗炎、抗肿瘤和抗高血糖特性 [21-22]。芍药苷可诱导关键的促炎细胞因子的释放^[23]。SUN^[24]等人通过实验发现通过芍药苷处理的 DFU 大鼠中，IL-1 β 、IL-18 和 TNF- α 显著下调，可抑制 CXC 趋化因子受体 2 (CXC chemokine receptor 2, CXCR2) 以及抑制 NLRP3 介导的炎症。WANG^[25]等人研究也表明芍药苷可以缓解因高血糖波动而引起的血管损伤，抑制 TNF- α 、PECAM-1、氧化

应激的释放，以及 DM 大鼠中蛋白激酶 PKC β 1 的表达，通过抗氧化和抗炎作用改善血管内皮损伤，从而促进 DFU 的愈合。

4. 中药单体结合新技术治疗糖尿病足溃疡的临床研究

蒋蓝英团队通过临床观察患有 2 型糖尿病合并外周并发病的患者发现三七皂苷可通过降低炎症因子，减轻患者创面的炎症反应，一定程度上可以减缓糖尿病患者大血管病变的进程^[26]。Liu^[27] 等人制作了用姜黄素负载的 PLGA-壳聚糖微球封装的壳聚糖薄膜，用于皮肤再生。Karri^[28] 团队的研究有力表明了姜黄素对促进伤口愈合，恢复创面的疗效。Hajavi^[29] 等人研究证明姜黄素类化合物在 2 型糖尿病患者中可以改善胰岛素抵抗、降低葡萄糖和胰岛素水平、降低瘦素、抵抗素、白细胞介素（IL-6、IL-1 β ）和 TNF- α 的水平。

5. 小结与展望

糖尿病足作为糖尿病常见并发症之一，经久难愈，是目前糖尿病并发症防治领域面临的难题。加之现在尚未明确其发病机制，因此对该病的有效防治仍是目前临床亟需解决的重大问题。中医药在防治 DFU 方面疗效较为显著，能有效降低其疾病复发率，同时还能有效缓解其患者的经济压力，基于以上特点对糖尿病足患者来说有较长远的益处。综上所述，国内外已有大量基础研究证实中药单体以细胞因子、信号通路、抗氧化应激等为治疗靶向作用于糖尿病足，但笔者查阅相关文献资料，发现以下几个问题：1）在中药单体治疗糖尿病足的基础研究中，其影响因素过多，包括动物建模的风险、药剂的质量、仪器的选择及使用、实验室的环境皆可影响实验的数据，因此需将来进一步改善实验条件；2）中医讲究辨证论治，但在研究中可见一些实验方法并未对患者疾病进行中医辨证论治，未将中医临床施治的特色展现出来，且根据证候选择中药可增加其疗效，由此可见在将来的实验中，可先进行辨证再予以对症的中药进行实验；3）目前临床研究资料中，尚缺少随机对照性质的多中心、广泛规模的临床试验或大量样本研究，这导致高级别循证医学研究证据不足。针对中医药研究需加强，着力于探索中医药防治糖尿病足治疗的研究，发掘中药成分及配方，将成为未来研究的核心^[29]。

参考文献：

[1] 张志勇, 韦永明, 黄丽梅, 等. 中药多信号通路治疗糖尿病足溃疡的研究进展 [J/OL]. 中医临床研究, 1-9[2024-

05-28].

[2] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南 (2019 版) (I) [J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(2): 92-108.

[3] URGESS J L, WYANT W A, ABDO ABUJAMRA B, et al. Diabetic wound-healing science[J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57 (10): 1072.

[4] Morteza Najaf zadeh Gharaboghaz, Mohammad Reza Farahpour, Shahram Saghaie, Topical co-administration of Teucrium polium hydroethanolic extract and Aloe vera gel triggered wound healing by accelerating cell proliferation in diabetic mouse model, Biomedicine & Pharmacotherapy, Volume 127, 2020, 110189, ISSN 0753-3322.

[5] Forde H, Wrigley S, O' Murchadha L T, et al. Five-year outcomes of patients attending a diabetic foot clinic in a tertiary referral centre[J]. Irish Journal of Medical Science (1971-), 2020, 189: 511-515.

[6] BRENNAN MB, HESS TM, BARTLE B, et al. Diabetic foot ulcer severity predicts mortality among veterans with type 2 diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(3): 556-561.

[7] 戴酉力, 邓曦东, 牛伯晖, 等. 三七总皂苷复合纳米囊泡对糖尿病足溃疡大鼠皮肤创面愈合及血管生成的影响 [J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(1): 51-57.

[8] ZHANG E, GAO B, YANG L, et al. Notoginsenoside Ft1 Promotes Fibroblast Proliferation via PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway and Benefits Wound Healing in Genetically Diabetic Mice[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2016, 356(2): 324-32.

[9] 刁元元, 李玉梅, 李晓文, 等. 黄芪抗糖尿病并发症的研究进展 [J]. 中高比较医学杂志, 2021, 31(04): 123-128.

[10] JIANG C, ZHOU Z, LIN Y, et al. Astragaloside IV ameliorates steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by repolarizing the phenotype of pro-inflammatory macrophages[J]. Int Immuno pharmacol, 2021, 93: 107345.

[11] Xi Chen, Li-Hua Peng, Ni Li, Qi-Mei Li, Ping Li, Kwok-Pui Fung, Ping-Chung Leung, Jian-Qing Gao, The healing and anti-scar effects of astragaloside IV on the wound repair in vitro and in vivo, Journal of Ethnopharmacology, Volume 139, Issue 3, 2012, Pages 721-727, ISSN 0378-8741.

- [12] Jun Guo, Zhibo Hu, Fengjuan Yan, Sisi Lei, Ting Li, Xiaoyu Li, Chaoxi Xu, Bei Sun, Congqing Pan, Liming Chen, Angelica dahurica promoted angiogenesis and accelerated wound healing in db/db mice via the HIF-1 α /PDGF- β signaling pathway, *Free Radical Biology and Medicine*, Volume 160, 2020, Pages 447–457.
- [13] Junfen Liu, Wangna Tang, Cailing Gao et al. Angelica dahurica promoted angiogenesis and accelerated diabetic wound healing by regulating pericyte–endothelial cell crosstalk through Wnt4/ β -catenin signal pathway, 28 March 2023, PREPRINT (Version 1) available at Research Square.
- [14] 景赞, 曾维才, 罗静雯, 等. 西青果提取物对 α -葡萄糖苷酶抑制活性的研究 (III) [J]. *食品科学*, 2010, 31(07):284–287.
- [15] Feng Qiu, Shuyuan Fan, Yunpeng Diao, Jing Liu, Bin Li, Kun Li, Wei Zhang, The mechanism of *Chebulae Fructus Immaturus* promote diabetic wound healing based on network pharmacology and experimental verification, *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 322, 2024, 117579, ISSN 0378–8741.
- [16] 杨影, 陈东升, 赵艾艾, 等. TNF- α 和 VEGF 协同作用小鼠胚胎干细胞衍生的血管内皮祖细胞促伤口愈合 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2024, 40(02):240–250. DOI:10.13865/j.cnki.cjbmb.2023.12.1300.
- [17] Lindley, Linsey E. PhD; Stojadinovic, Olivera MD; Pastar, Irena PhD; Tomic-Canic, Marjana PhD. *Biology and Biomarkers for Wound Healing. Plastic and Reconstructive Surgery* 138(3S):p 18S–28S, September 2016.
- [18] Liu, L.; Sun, L.; Wu, Q.; Guo, W.; Li, L.; Chen, Y.; Li, Y.; Gong, C.; Qian, Z.; Wei, Y. Curcumin loaded polymeric micelles inhibit breast tumor growth and spontaneous pulmonary metastasis. *Int. J. Pharm.* 2013, 443, 175 – 182.
- [19] 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(03):285–287+292.
- [20] Shefa, A.A.; Sultana, T.; Park, M.K.; Lee, S.Y.; Gwon, J.; Lee, B. Curcumin incorporation into an oxidized cellulose nanofiber–polyvinyl alcohol hydrogel system promotes wound healing. *Mater. Des.* 2020, 186, 108313.
- [21] J.T. Lu, W. He, S.S. Song, W. Wei. Paeoniflorin inhibited the tumor invasion and metastasis in human hepatocellular carcinoma cells. *Bratisl. Lek. Listy*, 115 (2014), pp. 427–433
- [22] T. Chen, Z.P. Guo, X.Y. Jiao, Y.H. Zhang, J.Y. Li, H.J. Liu. Protective effects of paeoniflorin against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 89 (2011), pp. 445–453
- [23] 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.
- [24] SUN X, WANG X, ZHAO Z, et al. Paeoniflorin inhibited nod-like receptor protein-3 inflammasome and NF- κ B mediated inflammatory reactions in diabetic foot ulcer by inhibiting the chemokine receptor CXCR2 [J]. *Drug Dev Res*, 2021, 82 (3) : 404–411.
- [25] Jing-Shang Wang, Ye Huang, Shuping Zhang, Hui-Jun Yin, Lei Zhang, Yan-Hong Zhang, Ye-Wen Song, Dan-Dan Li, “A Protective Role of Paeoniflorin in Fluctuant Hyperglycemia-Induced Vascular Endothelial Injuries through Antioxidative and Anti-Inflammatory Effects and Reduction of PKC β 1” , *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2019, Article ID 5647219, 11 pages, 2019.
- [26] 蒋蓝英, 叶茂盛, 蔡萃, 等. 三七总皂苷对老年 2 型糖尿病合并外周动脉疾病患者炎症因子的影响 [J]. *中国现代医生*, 2021, 59(33):11–14.
- [27] Liu, X.; You, L.; Tarafder, S.; Zou, L.; Fang, Z.; Chen, J.; Lee, C.H.; Zhang, Q. Curcumin-releasing chitosan/aloe membrane for skin regeneration. *Chem. Eng. J.* 2019, 359, 1111 – 1119.
- [28] Karri, V.V.S.; Kuppusamy, G.; Talluri, S.V.; Mannemala, S.S.; Kollipara, R.; Wadhvani, A.D.; Mulukutla, S.; Raju, H.R.S.; Malayandi, R. Curcumin loaded chitosan nanoparticles impregnated into collagen–alginate scaffolds for diabetic wound healing. *Int. J. Biol. Macromol.* 2016, 93, 1519 – 1529.
- [29] Hajavi, J., Momtazi, A. A., Johnston, T. P., Banach, M., Majeed, M., and Sahebkar, A. (2017). Curcumin: a Naturally Occurring Modulator of Adipokines in Diabetes. *J. Cel Biochem* 118 (12), 4170 – 4182.

作者简介：

胡柔（1998—），女，土家族，贵州，硕士研究生在读，贵州中医药大学，中医药防治内分泌及代谢性疾病。

通讯作者：赵胜（1974—），男，侗族，贵州，硕士研究生学历，仁怀市中医院，主任医师，中西医结合防治内分泌及代谢性疾病。

基金项目：

1、丹黄膏通过 PI3K/AKT/HIF-1 α 信号通路调控血管新

生促进糖尿病大鼠溃疡创面愈合的机制研究，贵州省基础研究计划（科学技术基金）项目、黔科合基础-ZK[2022]一般553；

2、遵义市糖尿病足病中西医结合防治创新人才团队项目，遵义市科技计划项目，合同编号：遵市科合 HZ 字（2022）449 号；

3、贵州省中医药、民族医药重点学科建设项目，合同编号：QZYYZDXK(JS)-2023-11。