

中药复方治疗糖尿病足的研究进展

黄菁¹ 赵胜^{2*} 夏进² 王力欣² 余青青² 杨利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：以近5年来中药复方治疗糖尿病足（diabetic foot）的研究为切入点，以经方时方的作用途径及临床疗效为主线，对现代常用中药复方治疗糖尿病足的相关作用机理进行分析、归纳与总结，初步显示出现代中药复方在糖尿病足的治疗中具有多成分、多靶点的协同作用，对糖尿病足的治疗具有疗效稳定、综合收益度高的特点，有助于控制机体血糖稳态及改善胰岛功能，延缓糖尿病足的发生与发展。

关键词：糖尿病足；中药复方；发病机制

引言

2型糖尿病是临床中最常见的慢性代谢性疾病，病程几年至几十年不等，随着病程发展可对患者的大脑、神经、血管、心脏、肾脏等造成不可逆转的损害。其中，糖尿病足是2型糖尿病最常见的并发症之一，其致残率较高，危害极大，经过国内外研究发现，糖尿病足患者生活质量严重下降^[1]。DF是指由于2型糖尿病患者长期高血糖状态导致下肢远端神经病变合并下肢动脉粥样硬化性血管病变结果^[2]，出现足部感觉异常和血液循环障碍，使足部发生溃疡、感染和坏疽等病变，严重者甚至可能导致截肢，危及生命。根据流行病学的最新研究，大约有10%至15%的糖尿病患者遭受足部溃疡的困扰^[3]，而全球范围内，每年约有2000万糖尿病患者面临足部溃疡的挑战^[4]。研究指出，糖尿病足溃疡（DF）患者的五年生存率仅为50%，而一旦截肢，生存率会降至20%^[5]。与未患DF的患者相比，DF患者的死亡率高出2.5倍。此外，患者常因反复住院、复诊以及持续的伤口疼痛而生活质量严重受损。鉴于此，临床上迫切需要对DF的预防和治疗给予更多关注。近年来，中医药在糖尿病足治疗中的应用逐渐增多，中药治疗糖尿病足不仅效果显著，而且副作用较小，但相关研究仍需深入。本文旨在梳理中药复方在DF治疗中的研究进展，通过对文献的整理分类，将从经典方剂的实际作用机制和临床效果两个方面进行详细论述，以期中药复方在DF治疗中的应用及新药研发提供理论依据。

1. 糖尿病足的中医病机

在中医理论体系中，该病症被划归为“脉痹”、“消渴”、

“筋疽”、“脱疽”等类别^[6]。其最早文献记载可追溯至《灵枢·痈疽》^[6]篇，其中描述：“发于足指，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。”华佗在《神医秘传》中首次提到了口服四妙勇安散治疗脱疽的方法。《诸病源候论》则首次明确了该病与消渴病的紧密联系。孙思邈在《千金翼方》中提出了治疗痈疽的手术原则：“毒论肉则割，毒在骨则切”的手术原则。徐大椿在《徐医医书》中强调：“外科之法，最重外治”凸显了中医外治法的重要性。这表明我国古人对脱疽已经有了较为全面和深入的理解，并且中医在治疗糖尿病足（DF）方面起到了至关重要的作用。秦盼月等人研究指出^[7]，糖尿病的发生是由于长期消渴导致气阴两虚，气虚使得体内的津液和血液无法有效输送到四肢末端，加之阴虚导致津液不足，无法滋养受影响的脚部，从而引发“阴疽”。糖尿病引起的肢端坏疽与“邪气”（湿、热、毒）的关系密切，其中“正气不足、气阴两虚”是病因的根本，“气血瘀滞、络脉瘀阻、湿热火毒炽盛”则是其表象，病变部位涉及筋、脉、血、肉，呈现出本虚标实的病理特征^[7]。陈柏楠教授^[8]认为糖尿病足发病与瘀血形成有关。糖尿病患者久患消渴，本有气阴两虚。气阴两虚易致瘀血内停，瘀血又作为致病因素进一步阻碍机体气血运行。瘀血凝滞血脉、肌肤，四肢失于温煦而出现肢体发凉、怕冷；失于濡养而致皮肤干燥、脱屑，汗毛稀疏脱落，指（趾）甲干瘪，肌肉萎缩；脉道不通，甚或见肌肤甲错；肢端发绀不通则痛，故有肢体疼痛。随着病情进展，脏腑功能失调，瘀血不去，新血不生，瘀血内结，形成瘀毒。瘀毒积聚，阻滞气机，津

液运行阻滞，聚为水湿之邪。瘀血湿邪日久化热，湿热胶结，下注于肢体则表现为坏疽、溃烂、脓水淋漓。

2. 中药复方治疗糖尿病足的作用机理

2.1 四妙勇安汤

四妙勇安汤能有效调控神经生长因子（NGF）/蛋白激酶 B（Akt）/糖原合成酶激酶 3 β （GSK3 β ）通路^[9]，促进 NGF 的表达，从而促进 Akt 的表达、抑制 GSK3B 表达，达到调控 NGF/Akt/GSK33 通路的目的，进而促进糖原合成和葡萄糖转运，抑制下游糖原合成酶的活性，促进毛细血管生长，促进 VEGF 的表达，VEGF 作为最强的促血管生成因子，在促血管生成中发挥着极为关键的作用。它可为新生血管的生长提供营养，促进血管新生，加速创面血管的增生，促进微循环血流速度加快等，最终加速创面愈合，达到治疗糖尿病足的目的。

2.2 补阳还五汤

研究表明，史翠娟等人发现^[10]，使用补阳还五汤能够有效调节血糖水平，提升血小板内皮细胞黏附因子（PECAM-1，又称 CD31）及腓肠肌 α 平滑肌肌动蛋白（ α -actin）的含量，同时刺激血管新生，并调节内皮祖细胞（EPCs）表面的血管内皮生长因子（VEGF）和 CD34 的生成。EPCs 主要源自骨髓，一方面通过分泌 VEGF 等细胞因子，激发缺血组织的血管新生，优化糖脂代谢，缓解肢体疼痛，另一方面^[11]，EPCs 通过激活、迁移、归巢和分化等过程，参与受损血管的内皮化修复和血管新生。补阳还五汤能够提升缺血下肢 EPC 的生成，促进血管生成，进而改善糖尿病下肢动脉硬化引起的血管缺血性病变。此外，补阳还五汤通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶 / 蛋白激酶 B（PI3K/Akt）通路抑制自噬、凋亡和炎症反应进而对糖尿病周围神经病变发挥保护作用^[12]，可通过介导消减炎症因子的分泌保护糖尿病外周神经免受损伤。

2.3 桃红四物汤

研究表明^[13]，桃红四物汤能够抑制 Toll 样受体 4(TLR4) / 髓样分化因子 88(MyD88) / 核转录因子 κ B(NF- κ B) 通路，发挥抗炎作用。TLR4 介导信号通路能够通过 MyD88 依赖与非依赖途径诱导 NF- κ B 蛋白活化，NF- κ B 激活后促进下游释放大量的 TNF- α 、IL-13 及 IL-6 等炎症因子，进一步加重机体炎症反应，对坐骨神经造成损伤，加速糖尿病周围神经病变的发生与发展^[14]。通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B

通路，减少炎症因子的释放，降低炎症反应及改善血糖血脂水平，从而发挥抗炎作用，改善糖尿病周围神经病变的炎症反应，降低糖尿病足的发生与发展。

2.4 阳和汤

阳和汤加味可调控磷脂酰肌醇 3-激酶（PI3K）/蛋白激酶 B（AKT）/核因子 - κ B（NF- κ B）信号通路促进糖尿病足溃疡创面愈合^[15]。PI3K/AKT 和 NF- κ B 信号在炎症及血管生成中起关键作用。糖尿病高血糖状态会抑制 PI3K/AKT 通路，导致 NF- κ B 抑制性蛋白 I κ B α 表达下调，促进 NF- κ B 磷酸化，进而调节促炎因子的表达。实验证明，阳和汤加味可升高 DFU 大鼠创面组织中 p-PI3K、p-AKT、I κ B- α 蛋白表达水平，降低 p-NF- κ Bp65 蛋白表达，提示黄芪阳和汤可激活 PI3K/AKT 通路，抑制 NF- κ B 的活化。起到抑制局部炎症反应，促进血管新生及创面愈合。

3. 中药复方治疗糖尿病足的临床疗效

李晨阳等^[16]在收治湿热毒盛证糖尿病足溃疡（DFU）的 96 例病患，按照纳入标准，随机将患者分为对照组和观察组 48 例，在对照组西医常规治疗基础上，给予观察组穴位注射维生素 K1 结合四妙勇安汤辅助治疗。四妙勇安汤加味组成：金银花、玄参各 30g，当归、蒲公英各 15g，麦冬、白芍、炙甘草各 12g。实验表明，对照组和观察组在临床疗效、中医症候评分、足背动脉超声检查、踝肱指数及创面情况、血管内皮功能、血清炎症指标、复发率情况均有统计学差异（ $P < 0.05$ ）。观察组在上述这些方面均优于对照组。四妙勇安汤能够促进湿热毒盛证 DFU 血管生成、创面愈合和组织器官修复。陈啸^[17]等在运用四妙勇安汤原方治疗糖尿病足时发现，在总有效率、糖尿病足溃疡患者创面面积和 VAS 评分、糖尿病足溃疡患上皮组织覆盖率和上皮组织覆盖面积等方面均优于对照组，说明四妙勇安汤可提高糖尿病足溃疡治疗疗效、降低创面面积和创面疼痛、促进上皮组织覆盖。

在糖尿病足病治疗领域，采用补阳还五汤疗法的研究中，实验组采用了在常规西医治疗基础上加入针灸及调整后的补阳还五汤方案^[18]。调整后的补阳还五汤成分包括：黄芪 60 克、鸡血藤 20 克、白芍 20 克、赤芍 10 克、当归 10 克、川芎 10 克、地龙 10 克、牛膝 10 克、白芷 10 克、蒲公英 10 克、桃仁 10 克、红花 5 克。经过三个月的治疗，实验组患者的 C 反应蛋白（CRP）、白细胞（WBC）水平明显下降，创面

分泌物减少，疼痛缓解，凝血功能改善，炎症反应减轻，从而加速了糖尿病足创面的愈合过程^[18]。在针对气虚络阻型2型糖尿病合并下肢动脉病变患者的研究中，使用补阳还五汤与硫辛酸注射液联合治疗，治疗组患者体内的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)及超敏C反应蛋白 (hs-CRP)等炎症因子水平显著降低，下肢血液循环得到改善，血管内皮损伤和炎症反应得到抑制，血管内皮细胞得到保护^[19]。

在朱永芝等人的研究中^[20]，针对118名患有气阴两虚并伴有血瘀症状的糖尿病足患者，采用随机分组的方式，将他们分为两组，每组59人。对照组患者在接受血糖控制治疗的同时，接受甲钴胺0.5mg的静脉注射和硫辛酸胶囊2粒的口服治疗^[20]。而观察组的患者在对照组治疗基础上，额外服用经过调整的桃红四物汤^[20]。该汤剂包含桃仁、红花、川芎、当归、熟地黄、黄芪各12克，赤芍、白术、地龙各10克，乳香、没药、炙甘草各6克，采用水煎方式服用^[20]。经过四周的治疗，两组患者的炎症指标如IL-6、IL-12、TNF- α 、hs-CRP水平均有显著降低，血管直径和血流速度也得到明显改善，其中桃红四物汤组的改善效果更为突出^[20]。此外，采用桃红四物汤结合足底穴位按摩的糖尿病足患者，其治疗效果显著优于单纯使用降糖药或活血化瘀药的患者，能够有效改善病情，并提升踝肱指数^[21]。

阳和汤加味应用于Wagner 2~3级糖尿病足的治疗中，对照组用伤口治疗仪治疗，观察组内服阳和汤加味方，并联合伤口治疗仪治疗，两组均给予常规控制血糖、控制感染、改善血液循环、营养支持及清创换药等治疗，治疗4周，观察组临床疗效、创面愈合总有效率均高于对照组^[22]。经过探究，发现实验组在治疗的第七、第十四、第二十一日，其CRP、D-二聚体含量以及创面渗出液的pH值均较对照组低，同时，创面的菌种及数量也比对照组少^[23]。这表明，在常规治疗的基础上，结合阳和汤加味内服以及伤口治疗仪治疗阳虚寒凝夹瘀毒型的Wagner 2~3级糖尿病足患者，能够有效缓解疼痛，降低炎症程度，抑制细菌繁殖，优化愈合环境，调整血液的高凝状态，进而推动创面愈合^[23]。在糖尿病足溃疡的临床研究中^[23]，实验组的VEGF和HIF-1 α 水平显著高于对照组，而ES水平则低于对照组，这表明阳和汤加味与银离子敷料联合使用，能有效调整DF患者的VEGF、ES、HIF-1 α 水平，改善溃疡区的微炎症状态，

促进局部血液循环，扩张下肢毛细血管，缓解DF患者下肢的缺血症状，加快创面愈合速度^[23]。

中药复方不仅可单方应用，也可联合使用。蔡青青运用补阳还五汤合四妙勇安汤加减治疗糖尿病足时^[24]，按照纳入、诊断标准，将68例糖尿病患者等分对照为观察组与对照组，分别给予补阳还五汤合四妙勇安汤加减联合西医对症支持治疗、西医对症支持治疗，在观察的临床疗效时发现，观察组在降低糖尿病足患者足部和下肢症状如：麻木、疼痛、肿胀、皮肤紫黑、皮肤灼热或怕冷、足背和胫后动脉搏动强度减弱、运动障碍；促进伤口愈合等方面，疗效显著高于对照组。

4. 问题与展望

在当前阶段，中医药复合疗法在糖尿病足病的治疗领域，无论是在基础研究还是临床实践方面，都已经有了的进展和成效^[24]。然而，其中依旧存在不少亟待解决的问题。首先，尽管关于中医药复合疗法治疗糖尿病足病的研究数量不少，但这些研究的样本规模普遍偏小，并且缺少具有高证据级别、客观性的支撑^[24]。其次，由于中医药复合配方成分的多样化，其潜在的药理作用机制变得更为复杂，这给深入探究药物的具体作用机理带来了挑战^[24]。此外，鉴于中医治疗的个性化特点，方剂的组成和剂量往往具有主观性，这导致中医药复合配方难以制定出统一的质量和疗效评价标准，从而给其大规模应用和临床推广造成了障碍。最后，关于药物安全性的评估，缺乏足够的长期临床观察数据^[24]。

与此同时，随着对糖尿病足病发病机理的深入研究，现代中医药复合疗法在治疗该病的过程中，其作用路径和作用靶点的研究也在持续深入，并逐渐揭示了新的治疗可能性^[24]。通过对上述文献的学习、分析与总结，初步认为，现代中药复方治疗DF作用机制主要有四个方面：一是调控神经生长因子 (NGF) / 蛋白激酶 B (Akt) / 糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β) 通路，促进糖原合成和葡萄糖转运；二是调控内皮祖细胞 (EPCs) 表面标志物血管内皮生长因子 (VEGF) 和 CD34 的生成，改善糖脂代谢；三是调节磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 通路，抑制自噬、凋亡和炎症反应；四是抑制 Toll 样受体 4 (TLR4) / 髓样分化因子 88 (MyD88) / 核转录因子 κ B (NF- κ B) 通路，发挥抗炎作用。

自古以来，中医治疗糖尿病足症的历史已跨越数千年，

积累了大量的临床治疗与诊断智慧，构建了其独树一帜的理论架构。我们必须积极挖掘中医在糖尿病足治疗上的独到之处，大力推动中医治疗机理的研究，这对于促进中医现代化和全球化的步伐具有深远的影响^[24]。为了更好地运用现代中药复方的治疗特色，以下三个方面的工作不容忽视：首先，要迅速构建中药质量评估体系，加快质量标准化的步伐；其次，在循证医学的指导下，实施大规模、多中心的临床试验，通过真实世界的研究手段，寻找现代中药复方治疗糖尿病足的高质量证据及其安全性评估；最后，需要加强科研基础设施的建设，促进不同区域间的协作与交流，推动现代中药复方在区域内的广泛应用和疗效的再次评估^[24]。

参考文献：

- [1] 李永洁, 高原, 麦梨芳. 糖尿病足患者糖尿病痛苦现状及影响因素分析[J]. 岭南急诊医学志. 2023,10:497.
- [2] 符诗, 王永和, 陈奕奕. 2型糖尿病患者不同中医证型与其下肢动脉粥样硬化病变程度及足部微血管改变的相关性分析[J]. 广州中医药大学学报. 2023,11:2700.
- [3] Adeyemo AT, Kolawole B, Rotimi VO, et al. Multicentre study of the burden of multidrug-resistant bacteria in the aetiology of infected diabetic foot ulcers[J]. *Air J Lab Med*, 2021,10(1):1261.
- [4] Sorber R, Abularrage CJ. Diabetic foot ulcers: epidemiology and the role of multidisciplinary care teams[J]. *Semin Vasc Surg*. 2021,34(1):47-53.
- [5] Mishra SC, Chhatbar KC, Kashikar A, et al. Diabetic foot[J]. *BMJ*, 2017,359:j5064.
- [6] 魏芳. 糖尿病足的病因病机浅析[J]. 陕西中医研 (12): 1696-1697.
- [7] 秦盼月, 柯瑾, 李静平. 糖尿病难愈创面的中医研究进展[J]. 云南中医中药杂志. 2020,4:90-94.
- [8] 井娜, 王雁南, 丁皓. 陈柏楠教授辨证治疗糖尿病足经验[J]. 中国中西医结合外科杂志. 2024,4:279.
- [9] 任艳红, 狄会峰, 刘会. 等. 四妙勇安汤调控神经生长因子/蛋白激酶B/糖原合成酶激酶3 β 通路对糖尿病足大鼠血管生成和微循环及创面愈合的影响[J]. 中国医药. 2023,10:1552-1553.
- [10] 史翠娟, 邵天瑞, 吴深涛. 补阳还五汤对糖尿病下肢动脉硬化闭塞症大鼠腓肠肌新生血管生成的影响[J]. 中国老年学杂志. 2024,3:1159-1160.
- [11] 赵静, 张建, 胡爱民. 补阳还五汤对糖尿病周围神经病变大鼠的止痛作用及机制研究[J]. 广州中医药大学学报. 2024,04:1002-1009.
- [12] 赵静, 张健, 等. 补阳还五汤调控PI3K/Akt自噬通路改善糖尿病周围神经病变的机制研究[J]. 世界临床药物. 2024,01.
- [13] 王三强, 王磊, 许敏光, 等. 基于TLR4/MyD88/NF- κ B通路探究桃红四物汤对糖尿病周围神经病变大鼠炎症反应的影响[J]. 陕西中医. 2023,6:683-687.
- [14] Aghamiri SH, Komlakh K, Ghaffari M. The crosstalk among TLR2, TLR4 and pathogenic pathways: A treasure trove for treatment of diabetic neuropathy[J]. *Inflammopharmacology*, 2022,30(1):51-60.
- [15] 鲍亚玲, 雷慧, 马君. 黄芪阳和汤调控PI3K/AKT/NF- κ B信号通路促进糖尿病足溃疡大鼠创面愈合[J]. 天津医药. 2023,09:1697-1702.
- [16] 李晨阳, 赵刚, 李欣然, 等. 穴位注射结合四妙勇安汤辅助治疗糖尿病足溃疡临床效果观察[J]. 中国中西医结合外科杂志. 2024,02:18-23.
- [17] 陈啸, 李梅, 王兆伟, 等. 四妙勇安汤促进糖尿病足溃疡创面血管新生的运用分析[J]. 中华中医药学刊. 2022,03:64.
- [18] 黎永富, 洪佳伟, 林晓璇等. 针灸联合补阳还五汤加减治疗老年气虚血瘀型糖尿病足临床研究[J]. 中西医结合研究. 2023,15(04):222-265
- [19] 胡姗姗, 周全魁, 石和元等. 补阳还五汤联合硫辛酸注射液对气虚络阻型2型糖尿病合并下肢动脉硬化患者下肢循环指标及炎症因子的影响[J]. 河北中医. 2019,41(06):886-890+895.
- [20] 朱永芝, 曹培谦, 徐金平. 桃红四物汤治疗气阴两虚兼血瘀型糖尿病足临床研究[J]. 新中医. 2020,07:52-54.
- [21] 王岩. 桃红四物汤联合足底穴位按摩对糖尿病足的治疗效果探究[J]. 中国医药指南. 2020,01:179.
- [22] 李珍, 任红兵, 李燕辉, 等. 阳和汤加味联合伤口治疗仪治疗Wagner 2-3级糖尿病足临床研究[J]. 新中医. 2022,07:57-62.
- [23] 冯海霞, 彭新宇, 董峰. 阳和汤加减联合银离子敷料治疗糖尿病足溃疡临床研究[J]. 陕西中医. 2021,07:900-

902.

[24] 蔡青青. 补阳还五汤合四妙勇安汤加减在糖尿病足临床治疗中的应用价值 [J]. 糖尿病天地. 2020,11:25.

作者简介:

黄菁（1996—），女，汉族，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：QZYZZDXK(JS)-2023-11。