

中医外治法治疗糖尿病足溃疡的研究进展

唐华艺^{1*}, 刘影哲^{2#}

¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院内分泌科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年7月1日; 录用日期: 2024年7月26日; 发布日期: 2024年8月6日

摘要

糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)是糖尿病最常见、最严重的并发症之一, 具有治疗难度大、住院时间长、创面愈合慢、致残率高等特点。近年来, 中医外治法在缩小DFU患者创面面积、促进创面愈合方面取得了显著成效。故分析整理近5年中医外治法治疗DFU的文献, 从中医外治法的理论基础、中药外敷、外洗、熏蒸、针灸和作用机制等方面阐述中医外治法治疗DFU的研究进展, 旨在为临床治疗及深入研究提供思路与方法。

关键词

糖尿病足溃疡, 中医外治法, 中药外敷, 研究进展

Research Progress of the External Therapy of Traditional Chinese Medicine for the Treatment of Diabetic Foot Ulcer

Huayi Tang^{1*}, Yingzhe Liu^{2#}

¹First Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jul. 1st, 2024; accepted: Jul. 26th, 2024; published: Aug. 6th, 2024

Abstract

Diabetic foot ulcer (DFU) is one of the most prevalent and serious complications of diabetes, char-

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 唐华艺, 刘影哲. 中医外治法治疗糖尿病足溃疡的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 209-216.
DOI: 10.12677/acm.2024.1482202

acterized by its difficulty in treatment, extended hospitalization periods, slow wound healing, and high disability rates. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) external treatment methods have achieved remarkable effectiveness in reducing the wound size and promoting wound healing in patients with DFUs. Therefore, this paper conducts a comprehensive review and analysis of literature from the past five years regarding the application of TCM external therapies in DFU treatment. It aims to elucidate the research progress in this field, covering aspects such as the theoretical foundation, external application of Chinese herbal medicine, external washing of traditional Chinese medicine, fumigation, acupuncture, and underlying mechanisms. By providing insights and methodologies, this paper seeks to facilitate both clinical treatment and in-depth research in this area.

Keywords

Diabetic Foot Ulcer, External Therapy of Traditional Chinese Medicine, External Application of Traditional Chinese Medicine, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)是指糖尿病与其周围神经病变和周围血管病变相关的足部感染、溃疡形成和深层组织破坏[1],是导致糖尿病患者住院、截肢和死亡的重要原因之一[2]。流行病学研究表明,临床上10%至15%的糖尿病患者会出现足部溃疡,DFU患者的5年死亡率为50%,截肢后增加到80%[3]。由于DFU的发病机制尚不明确,现代医学治疗DFU的方法主要集中于胫骨横向骨搬运、负压引流、自体富血小板凝胶、表皮生长因子、高压氧等西医外治领域[4],一些治疗方法存在着疗效不稳定,复发率高,治疗价格昂贵的问题[5]。近年来,随着祖国中医药事业的不断传承发展,越来越多的中医药疗法被应用到DFU的治疗中,其中中医外治法在改善DFU局部症状,加速DFU愈合、减少DFU患者医疗费用,提高DFU患者生活质量方面体现出了明显的特色与优势[6]。故笔者将近5年中医外治法治疗DFU的相关研究文献进行综述,以期提供较为有效的治疗方案。

2. 中医学对DFU的认识

古代文献中并没有直接针对DFU的记载,但依照该病的临床症状,可与中医“脱疽”相对应。《灵枢·痈疽篇》云“发于足趾,名脱疽。其状赤黑,死不治;不赤黑,不死。不衰,急斩之,不则死矣”,这是目前最早有关于DFU的中医记载。《医宗金鉴·脱疽》中注“未发疽之先,烦躁发热,颇似消渴,日久始发此患[7]。初生如粟,黄疱一点”,这一描述与DFU的起病与发病情况极为相似。《外科正宗·脱疽论第十七》中认为脱疽的病因为“此因平昔厚味膏粱熏蒸脏腑,丹石补药消烁肾水,房劳过度……终成燥热火症,其毒积于骨髓者,终为疽毒阴疮”,描述了脱疽与消渴之间的并发关系。中医学认为脱疽的病机无非气血阴阳亏虚,湿热火毒之邪入体,致气血凝滞,虚、毒、瘀相互交结,虚实错杂,终而致疽[8]。其治疗原则以活血化瘀通络为主,标本兼施,内治外治并用[9]。

3. 理论渊源

中医外治法是指在中医理论的指导下,除口服药物以外的治疗方法,包括针灸、推拿、针刀、中药

熏洗、膏药、耳穴疗法等多种治疗方法[10]。最早记述中药外治作用的史籍当属《山海经》，书中有“熏草佩之，已疫”的记载，另有用名为黄藿的草来洗浴治疗疥疾的描述[11]。《周礼·天官》中描述了用外敷药物治疗疮疡的方法[12]，说明在当时外敷药已然应用于外科疾病的治疗当中。汉代张仲景的《伤寒论》中也记载有针、灸、摩、敷、熏等外治法及外治技术[13]。宋代官修方书《圣济总录》中指出：“治外者，由外以通内，膏熨蒸浴粉之类，藉以气达者是也”，初步探讨了中医外治法的作用机理。清代外治法专著《理瀹骈文》云“外治之理，即内治之理，外治之药，亦即内治之药，所异者，法耳”[14]，认为中医外治与中医内治在医理与药性上并无二致，只是在运用的方法上更加变通灵活，其中“外治必如内治者，先求其本。本者何？明阴阳，识脏腑也”，亦强调了中医外治法中脏腑辨证的重要性。《外科真诠》云：“脱疽之生，止四余之末，气血不能周到”，指出该病发于四肢末端，仅仅依靠内服药很难直达病所，体现了中医外治法在脱疽治疗中不可或缺的作用。

4. 临床研究进展

4.1. 中药外敷

中药外敷疗法以传统中医理论为基石，用醋、黄酒、食用油等将不同中药进行调制，做成膏、丹、丸、散、糊、锭等剂型[15]，敷于体表相应的部位或穴位。该疗法减少了药物对胃肠道的刺激，有效避免了药物内服带来的胃肠道不适及药物内服的毒副作用，具有简便易行、起效迅速、绿色安全的特点。施陈燕等[16]认为在常规清创消毒的基础上加用奚氏中医外科技术联合紫朱软膏(主要由土槿皮、地骨皮、白鲜皮、地肤子、蛇床子、五味子、苦参、黄柏等组成)外敷，可有效减少 DFU 的创面脓性分泌物，加快坏死组织的脱落，促进肉芽组织生长。方中药物共用起到拔毒祛腐、收湿止痒、敛疮生肌的作用，使腐去则新肉生，再联合奚氏中医箍围药(金黄散：大黄、黄柏、姜黄、白芷、天南星、陈皮、苍术、厚朴等)加强生肌收口之功，促进溃疡愈合。鲁铭等[17]将 DFU 患者 70 例随机分为对照组与实验组，两组基础治疗均一致，实验组采用黄连紫草湿性敷料(主要由紫草、黄连、黄柏、生黄芪、党参、金果榄、赤芍、甘草等组成)纱条外敷，对照组采用碘伏消毒配合康复新液湿敷，结果显示实验组的创面愈合效果优于对照组，实验组患者血清 CRP、IL-6 和 TNF- α 水平显著低于对照组，表明黄连紫草湿性敷料在糖尿病早期溃疡中应用可加快创面愈合，减轻炎症指标，改善足背动脉血流学指数。方中所用之紫草在清朝《得配本草》中记载其可托痘疹、化紫斑，其性甘、咸、寒，具有凉血活血、解毒透疹的功效，在临床可借鉴使用。王彬等[18]认为在四畔理论指导下对 DFU 疮周用八味箍围膏(主要由大黄、黄柏、白芷、儿茶、血竭、乳香、冰片等组成)外敷，对于湿热毒盛型 DFU 疮面、疮周色泽和疮周肿势的治疗效果显著，且无明显不良反应。四畔理论是指通过病灶四畔的特征来辨识不同疾病、不同证候及其善恶顺逆转归。因为四畔的变化是一个动态的过程，所以能及时反映疮疡的病理变化及病情的转归。

4.2. 中药外洗

中药外洗疗法是将各种具有清热解毒，消肿止痛，祛风除湿，杀虫止痒等功效的中药煎成汤剂，让患者趁热熏洗和浸泡患病部位，借药力使气流畅，腠理疏通，以达到促进溃疡愈合，加速创面生长的目的[19]。周影剑等[20]将 30 例 DFU 患者进行在自然重建与动静结合理论下运用胫骨横向骨搬运术后联合海桐皮汤熏洗治疗。方中海桐皮、川椒、透骨草、威灵仙奏温经散寒之功，配合乳香、没药、川芎、红花、当归行活血化瘀之效，又入甘草、白芷、防风祛风除湿，对于糖尿病足气阴亏虚、瘀血阻络之症有明显疗效。研究表明，患肢外周血管修复再生和外周神经功能均得到有效恢复，且复发率低。林立英等[21]认为在西药常规治疗的基础上加用益气活络生肌汤(主要由红花，当归，桂枝，川芎，赤芍，地龙，桃仁，细辛，透骨草，海桐皮等组成)熏洗治疗 DFU，能够有效改善足部微循环，促进溃疡面的愈

合和肉芽组织的生长。方中红花养血活血, 当归调经止痛, 桂枝温经通脉, 与芍药配伍, 调节营卫, 川芎行气开郁, 赤芍清热凉血, 地龙清热定惊, 海桐皮清热解毒, 诸药共用, 方显益气活血、通络止痛之功。韩庆龙等[22]认为在常规治疗基础上加用足疗一号(主要由苏木、细辛、艾叶、当归、桃仁、红花、川牛膝、赤芍、桂枝、黄芪等药物组成)外洗治疗 DFU, 不仅能有效抑菌抗炎, 而且在缩小溃疡面积, 加速溃疡愈合方面具有显著成效。方中桃仁、红花、赤芍、当归活血通络, 祛瘀生新, 马钱子通络止痛, 再与川牛膝、当归等活血化瘀药配伍, 入血分, 通利血脉, 走而能补, 更好促进 DFU 创面的愈合。

4.3. 中药熏蒸

中药熏蒸是指通过中医辨证论治选用相应的处方, 再利用中药煮沸后产生的蒸气来熏蒸机体, 从而起到发汗解表、活血化瘀、温经通络、祛风除湿、散寒止痛等作用的中医外治方法[23]。张艳红等[24]通过对比单纯西医治疗与西医联合中药熏蒸治疗的临床疗效, 发现中药熏蒸(熏蒸处方: 透骨草、鸡血藤、没药、附片、艾叶、桂枝、丹参、赤芍、川芎、当归等)治疗可以加快炎症的吸收, 改善患肢血液循环, 方中赤芍、鸡血藤、丹参为活血化瘀之主药, 透骨草走经络, 艾叶温中散寒, 桂枝温经通络, 附子助阳。诸药合用, 不仅缓解局部疼痛, 而且熏蒸的水蒸气可以打开足部毛孔, 让更多的药物成分进入皮肤, 熏蒸产生的热力还可以缓解肌肉痉挛, 减轻患者痛苦。白现花等[25]认为在常规治疗的基础上结合中药熏蒸(熏蒸处方: 桃仁、吴茱萸、红花、当归、透骨草、川芎、桂枝、细辛、赤芍、海桐皮等)治疗 DFU 可有效减少溃疡创面渗出液中的 MMP-2 含量, 增加 VEGF 及 TIMP-1 的含量, 从而有效促进 DFU 创面的愈合。本方中桂枝、鸡血藤、红花、乳香具有活血通络之功, 透骨草、吴茱萸等除湿解毒止痛, 经煎煮后蒸汽熏蒸于患处可以达到活血化瘀、通痹止痛的功效, 有效减轻患处麻木、疼痛的症状。王麒又等[26]将 72 例糖尿病足患者根据数字奇偶法分为治疗组与对照组, 2 组均给予控制血糖、抗感染、超声清创等常规处理。对照组给予硫酸注射液, 治疗组在对照组基础上给予中药熏蒸(处方: 金银花、蒲公英、黄芪、川芎、红花、制大黄、桃仁、川牛膝等)治疗。结果显示中药熏蒸联合西药能够有效促进患者溃疡面愈合, 改善患肢血流速度及血管病变。其熏蒸处方中, 黄芪益卫固表, 川芎行气开郁, 熟地养阴生津, 红花活血通经, 制大黄清热泻火, 桃仁活血祛瘀, 蒲公英清热解毒, 诸药合用, 起到活血化瘀、通经止痛之功。

4.4. 针刺疗法

近年来, 针刺疗法在糖尿病足的治疗中应用越来越广泛, 具有疗效显著, 操作方便、副作用小的优点, 值得临床借鉴使用[27]。何飞等[28]认为治疗湿热血瘀型 DF 时, 在常规治疗的基础上给予针刺联合中药熏洗的方式, 对于 DF 所导致的疼痛、麻木、皮肤发红等临床症状具有良好的治疗作用。其针刺穴位有足三里、合谷、解溪、太溪、膈腧。足三里为足阳明经之合穴, “合治内腑”皆可用, 具有调理脾胃、调畅气血之功。解溪条畅气机, 清热解表, 可用于治疗气滞血瘀, 湿阻中焦等病症。太溪是人体腧穴之一, 具有滋补肾阴、益精填髓的作用。合谷属手阳明大肠经原穴, 取下病上治之理。膈腧活血通络, 祛瘀止痛。诸穴合用, 达到温通经络, 清热解毒的功效, 利于患肢功能恢复。崔银璐[29]等认为在对气阴两虚型 DF 患者给予西洛他唑治疗的基础上进行针刺(关元、阳陵泉、足三里、丰隆、三阴交)治疗, 能够有效改善临床症状。诸穴中, 关元为三焦气之所出, 可培补先天, 为固本之穴; 足三里是胃经合穴; 阳陵泉为足少阳胆经上的常用穴, 筋病要穴。三阴交为足三阴经交会的穴位, 起到滋阴的作用, 以上穴位联用, 调节一身经脉的气血, 有效改善了疾病症状。

4.5. 艾灸疗法

作为传统中医外治法之一的艾灸疗法, 是指用艾在人体特定的部位温、烫、烧、灼, 借助火热之力与经络传导作用达到温通气血, 扶正祛邪, 防病治病的目的[30]。孙雅斯[31]通过艾灸(涌泉、阴陵泉、阳

陵泉、太溪、解溪、足三里、三阴交)联合中药熏蒸治疗 DF, 能够有效促进毛细血管扩张, 改善微循环, 使局部的皮肤组织代谢能力加强, 从而使得应用艾灸联合中药熏蒸治疗的患者下肢缺血程度较单纯中药熏蒸治疗组明显改善, 促进了炎症产物的消散吸收, 患者的炎症因子水平显著降低。陈俊欧[32]认为采用艾灸局部熏烤伤口结合紫草油包扎固定的方式来治疗 DFU, 可加速恢复时间, 提高治愈疗效。张凌锋等[33]在观察艾灸治疗糖尿病足溃疡的对照试验中发现, 使用艾灸联合中药足浴治疗较单纯足浴治疗能加快溃疡愈合速度, 提高神经传导效率, 改善足部血液循环。综上所述, 艾灸治疗 DFU 效果显著, 但操作时应注意观察, 避免烧烫伤。

5. 机制研究进展

5.1. 影响碱性成纤维细胞生长因子

碱性成纤维细胞生长因子(Basic Fibroblast Growth Factor, bFGF)是一种促有丝分裂因子, 也是形态发生和分化的诱导因子。其不仅可作为血管生长因子, 而且可以促进创伤愈合与组织修复[34]。陈盛业等[35]选用 50 只 SD 大鼠制备糖尿病足模型, 大鼠足部溃疡处对照组覆盖凡士林纱布, 实验组覆盖生肌玉红膏油纱布; 分别于造模后 3、7、14 天取大鼠足创面局部组织标本, 运用免疫组化法分别观察 bFGF、HIF-1 α 及 VEGF 表达水平。结果显示使用生肌玉红膏的大鼠足创面局部组织中 bFGF、HIF-1 α 及 VEGF 表达均高于凡士林组, 说明生肌玉红膏对创面局部组织中 bFGF、HIF-1 α 及 VEGF 的表达有促进作用, 与凡士林相比, 其对于改善 DFU 缺血缺氧状态, 缩短创面愈合时间具有明显优势。石慧青等[36]在观察生肌象皮膏促进糖尿病大鼠溃疡愈合的机制实验中发现, 与凡士林组、生理盐水组比较, 生肌象皮膏可以上调 2 型糖尿病大鼠溃疡创面肉芽组织中 bFGF 表达水平, 提高 p-丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的含量, 同时抑制了半胱氨酸天冬氨酸酶-9 的表达, 从而说明生肌象皮膏可通过激活 bFGF/Akt/Caspase 通路, 上调 bFGF 表达水平来促进 DFU 的愈合。

5.2. 提高血管内皮生长因子水平

VEGF 是一种促内皮生长因子, 具有促进细胞增殖, 增加血管通透性, 改善创面微循环等作用[37]。研究表明, 刺激 VEGF 的表达可以促进 DFU 创面的愈合[38]。王开欣等[39]将 108 例患者随机分为中药联合组和对照组, 每组 54 例, 对照组给予常规治疗(甲钴胺片联合硫辛酸胶囊口服), 中药联合组在对照组基础上加用芍药甘草汤加味联合中药熏洗治疗, 疗程为 3 个月。研究结果表明, 芍药甘草汤加味联合中药熏洗治疗阴虚血瘀型 DPN 患者临床效果显著, 能够有效改善临床症状, 提高神经传导功能, 抑制血清 VEGF-B、ESM-1 水平, 临床安全性良好, 值得临床进一步推广应用。孙之中等[40]在观察象皮生肌膏对糖尿病足溃疡大鼠创面组织内转化生长因子- β 1、胰岛素样生长因子-1、纤维结合蛋白表达的影响, 以及在愈合过程中上皮-间质转化过程的过程中发现, 治疗组 VEGF 含量高于对照组、模型组, 可能是与象皮生肌膏能够提升血管内皮生长因子水平有关。

5.3. 调控缺氧诱导因子-1 α

缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia Inducible Factor-1 α , HIF-1 α)是一种核转录因子, 在提高细胞代谢水平, 参与氧化应激, 调控炎症反应等方面起到关键作用, 并且与氧平衡的调控密切相关[41] [42]。巴元明等[43]在观察天楼解毒消肿散治疗糖尿病足的可能作用机制的对照实验中发现, 天楼解毒消肿散组的大鼠足背动脉 HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达及 MVD 较其他对照组明显升高, 且其溃疡愈合效果最佳, 溃疡面积最小。这表明天楼解毒消肿散治疗糖尿病足的可能机制之一是其能够上调 HIF-1 α , VEGF 蛋白表达及 MVD, 使机体在高血糖的抑制状态下仍然能够形成新生血管, 改善组织循环, 加快创面愈合。

5.4. 干预 Wnt/ β -Catenin 通路

wnt/ β -catenin 信号通路被大量研究证实其具有影响细胞增殖、促进组织损伤修复、促进血管新生等功能,在糖尿病足溃疡愈合中发挥着重要作用[44] [45]。王双勋等[46]在基于 wnt/ β -catenin 通路探讨拔毒生肌散对糖尿病大鼠皮肤溃疡愈合的促进作用的实验中发现,与正常对照组比较,糖尿病组大鼠的肉芽组织 wnt/ β -catenin mRNA 表达水平较低,AGEs 蛋白、RAGE、GSK-3 β 蛋白和 mRNA 含量较高。与模型组比较,拔毒生肌散组第 7、14 天创面愈合率较高;肉芽组织 AGEs 蛋白、RAGE、GSK-3 β 蛋白和 mRNA 含量较低, wnt/ β -catenin mRNA 表达水平较高,说明拔毒生肌散能够有效地促进糖尿病大鼠皮肤溃疡的愈合,其作用的机制与调控 Wnt/ β -catenin 通路有关。

5.5. 抑制炎症 NF- κ B、JNK、PI3K 信号通路

有研究表明,糖尿病足溃疡愈合过程中创面愈合延迟的重要原因之一是其溃疡面炎症反应较高[47]。韩强等[48]在研究紫朱软膏对金黄色葡萄球菌感染糖尿病足溃疡炎症反应及 NF- κ B/JNK/PI3K 信号表达的影响中发现金黄色葡萄球菌感染的大鼠糖尿病足溃疡模型较普通溃疡模型炎症水平更高;紫朱软膏能够通过降低金葡菌感染的糖尿病足溃疡炎症水平、抑制炎症 NF- κ B、JNK、PI3K 等炎症相关信号通路激活、增加血管生成因子 CD34 和 VEGF 刺激创面血管新生等途径促进组织修复,改善创面愈合,显示出紫朱软膏是一种安全有效的治疗糖尿病足溃疡的药物,具有良好的应用前景。

5.6. 降低 IFN- γ 的表达、增强 IL-4 的表达

IFN- γ 作为反应型辅助性 T 细胞(Th1)功能的重要因子之一,有着参与介导过敏反应发生、在炎症早期促进 Th1 细胞的成熟、抑制 Th2 细胞增殖及炎症因子 IL-4 的分泌的作用[49]-[51]。李月炜等[52]将 30 只糖尿病溃疡大鼠随机分为对照组、模型组、冲和膏组、改良冲和膏方I组(冲和膏 + 黄芪、虎杖)、改良冲和膏方II组(冲和膏 + 黄芪、白术)等 5 组,每组 6 只,连续给药 14 d,观察大鼠创面致敏情况。研究结果显示冲和膏、改良冲和膏方I、改良冲和膏方II均具有皮肤致敏性低、对皮肤刺激性小的特点,均可降低 IFN- γ 的表达、增强 IL-4 的表达,其中改良冲和膏方I效果最优。说明改良冲和膏方对糖尿病溃疡大鼠的作用机制与 IFN- γ 和 IL-4 密切相关。

6. 讨论与展望

综上所述,近年来,中医外治法治疗 DFU 的临床效果较为显著,不仅强调局部辨证论治,也注重把中医学的整体观念融合在中医外治的方剂配伍之中,相比较西医外治法,中医外治法有着治疗价格低廉,并发症少,副作用小,治疗方式更易被患者接受等优点。在中医外治法的作用机制方面,众多实验研究也证实通过中药外敷及外洗能够使细胞因子(炎症因子、生长因子)、信号通路(MAPK/NF- κ B、PI3K/AKT、HIF-1 α)等通过靶向作用于 DFU。然而,目前中医外治法对 DFU 的研究仍然存在一些短板,比如中医辨证分型与治疗标准还未建立,过于依赖以往经验治疗,研究多为短期临床疗效观察,缺乏长远的疗效随访,且中医外治相关作用机制的研究相对较少等。总而言之,我们还需要对中医外治法治疗 DFU 的临床研究进一步深化,不断挖掘有效防治 DFU 的中药单体或复方,深入探究其作用机制,逐步形成一个完善的诊断治疗规范,以更好地指导临床应用。

基金项目

- 1) 全国中医临床特色技术传承骨干人才培养项目(国中医药人教函[2019]36 号);
- 2) 黑龙江省中医药管理局中医药科研课题项目(ZHY2022-156)。

参考文献

- [1] 杨九一, 陈岚, 文奕舒, 张嗣兰, 罗恩艳. 张嗣兰辨证论治糖尿病足溃疡经验[J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(3): 496-497.
- [2] Perez-Favila, A., Martinez-Fierro, M.L., Rodriguez-Lazalde, J.G., Cid-Baez, M.A., Zamudio-Osuna, M.D.J., Martinez-Blanco, M.D.R., et al. (2019) Current Therapeutic Strategies in Diabetic Foot Ulcers. *Medicina*, 55, Article 714. <https://doi.org/10.3390/medicina55110714>
- [3] Dixon, D. and Edmonds, M. (2020) Managing Diabetic Foot Ulcers: Pharmacotherapy for Wound Healing. *Drugs*, 81, 29-56. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01415-8>
- [4] 王轩宇, 阙华发. 糖尿病足溃疡的中西医治疗研究进展[J]. 江西中医药大学学报, 2020, 32(2): 122-124.
- [5] 王景, 张海丽, 于洋. 中医药治疗糖尿病足临床研究新进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(12): 184-187.
- [6] 李远翔, 黄仁燕, 樊伟静, 柳国斌. 不同流派治疗糖尿病足溃疡的学术思想特点比较[J]. 山东中医杂志, 2022, 41(9): 1015-1020.
- [7] 沈稼轩, 宋渊, 梁旭东, 等. 2000-2021 年中医药治疗糖尿病足溃疡文献可视化分析[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2022, 46(5): 21-28.
- [8] 李文豪, 陈奕, 李少娟. 浅析中医外科明清三大流派辨治脱疽之异同[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(19): 46-48, 83.
- [9] 王明晨, 李大勇. 中西医治疗糖尿病足研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(3): 73-78.
- [10] 王秋苑, 刘又文, 岳辰, 张雪. 近 10 年中医外治法治疗类风湿关节炎的知识图谱可视化分析[J]. 中医药导报, 2022, 28(9): 114-119.
- [11] 高晴倩, 万华, 陈筱筱. 中医外治法源流探析[J]. 中医文献杂志, 2021, 39(3): 49-51.
- [12] 孙占学, 李曰庆, 张丰川, 等. 中医外治法源流[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4416-4419.
- [13] 柴可夫, 仇世美. 仲景外治法探讨[J]. 中医外治杂志, 1995(3): 27-29.
- [14] 张浩, 刘冲霄, 张宏利, 等. 中医外治法治疗糖尿病周围神经病变研究进展[J]. 河北中医, 2022, 44(2): 341-345, 352.
- [15] 杨文倩, 孙子渊. 中药外敷的临床应用进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(28): 80-81.
- [16] 施陈燕, 黄仁燕, 黄何尘, 等. 紫朱软膏联合奚氏中医外科技术治疗糖尿病足溃疡 36 例临床观察[J]. 中医杂志, 2022, 63(10): 956-961.
- [17] 鲁铭, 马湘玉, 张婧, 等. 黄连紫草湿性敷料对糖尿病足早期溃疡的炎性指标及足背动脉血流指标影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(8): 1931-1932.
- [18] 王彬, 张筱杉, 赵亚男, 张玉冬, 刘明. 四畔理论指导下八味箍围膏治疗湿热毒盛型糖尿病足溃疡效果观察[J]. 山东医药, 2019, 59(26): 68-70.
- [19] 谢颂苗, 史汉金, 朱珂, 等. 陈汉章应用中药外洗法治疗皮肤疾病经验[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(7): 1673-1676.
- [20] 周影剑, 李树冬, 邝涛, 唐成剑, 周长征. 自然重建与动静结合理论下运用海桐皮汤熏洗治疗糖尿病足溃疡疗效研究[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(1): 130-134.
- [21] 林立英, 陈雪芳. 益气活络生肌汤促糖尿病足溃疡面的愈合作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(4): 255-258.
- [22] 韩庆龙, 张高峰, 徐峰, 朱国龙, 覃佐涛. 足疗一号外洗治疗糖尿病足临床研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(3): 672-673.
- [23] 钱超, 罗文, 李宗武. 三黄汤联合生肌玉红膏治疗糖尿病足溃疡临床研究[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(11): 1823-1824.
- [24] 张艳红. 中药熏蒸治疗护理糖尿病足临床观察[J]. 光明中医, 2021, 36(4): 648-650.
- [25] 白现花, 尹兰英, 杨海庆, 高俊香, 李练, 宋登浩, 高铎. 中药熏蒸联合西医常规治疗对糖尿病足溃疡愈合及创面渗出液中 VEGF、MMP-2 及 TIMP-1 的影响[J]. 中医杂志, 2018, 59(20): 1763-1765, 1782.
- [26] 王麒又, 王国华, 李四化. 中药熏蒸联合西药治疗糖尿病足临床研究[J]. 新中医, 2023, 55(5): 112-116.
- [27] 史娇妮, 刘倩, 曹淼, 等. 基于数据挖掘的针刺治疗糖尿病足选穴规律分析[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(11): 34-38.
- [28] 何飞, 吕延伟, 李大勇, 温旭. 针刺联合中药熏洗治疗湿热血瘀型糖尿病足病[J]. 吉林中医药, 2018, 38(4):

- 468-471.
- [29] 崔银璐, 王新, 邹本宏. 针刺联合自拟通痹汤治疗气阴两虚型糖尿病足临床观察[J]. 光明中医, 2020, 35(23): 3764-3766.
- [30] 尤琴, 管玉香. 艾灸联合穴位按摩对 Wagner0 级糖尿病足患者的效果观察[J]. 实用糖尿病杂志, 2018, 14(2): 32-33.
- [31] 孙雅斯, 马建春. 艾灸联合中药熏蒸对糖尿病足患者炎症因子水平的影响[J]. 中医外治杂志, 2020, 29(5): 34-35.
- [32] 陈俊欧. 紫草油联合艾灸对糖尿病足伤口溃疡的护理效果观察[J]. 糖尿病新世界, 2020, 23(7): 169-171.
- [33] 张凌峰, 王亚迪, 李赛. 艾灸联合中药足浴治疗糖尿病足患者的效果[J]. 中国民康医学, 2023, 35(1): 122-124.
- [34] 颜征, 陈萍. 中医药治疗糖尿病足溃疡机制的研究进展[J]. 中医临床研究, 2019, 11(30): 124-125, 129.
- [35] 陈盛业, 甘宇. 生肌玉红膏对大鼠糖尿病足溃疡组织 bFGF、HIF-1 α 及 VEGF 表达的影响[J]. 西部中医药, 2021, 34(9): 23-26.
- [36] 石慧青, 李巧芬, 翟仰魁, 等. 从 bFGF/Akt/Caspase 通路探讨生肌象皮膏促进糖尿病大鼠溃疡愈合的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(4): 108-114.
- [37] 郭晶, 徐强, 张朝晖. 基于血管内皮生长因子(VEGF)相关调控途径探讨糖尿病足中医药治疗研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(9): 61-65.
- [38] 刘涛, 魏晓涛, 何志军, 等. 血管新生在糖尿病溃疡中的作用及中药干预研究进展[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(7): 1731-1738.
- [39] 王开欣, 罗涛, 魏从兵. 芍药甘草汤加味联合中药熏洗治疗阴虚血瘀型糖尿病周围神经病的临床研究[J/OL]. 辽宁中医药大学学报: 1-9.
https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=O_Pen4SgC0A0kBKqNJeH76Pw1O5B3GT3dx5ZoTKyw7Gk4YABn-D-R-BqTTAkXC0U-q2ZQXqpRyNjmNW1wVWrLlxW1Bl9M-P8nDLR8S0ozU4gXaYj6tpWT8piR6BJk-TupO1jnaOFNakwjaM2RX6v4UBj3d7ys4mw6-nJtQr9nS-w=&uniplatform=NZKPT, 2023-04-01.
- [40] 孙之中, 刘朝红, 陈其华, 等. 象皮生肌膏对糖尿病足溃疡大鼠创面组织内上皮-间质转化过程的影响[J]. 陕西中医, 2022, 43(12): 1664-1668.
- [41] 赵欣梅, 魏翠英. HIF-1 α 在糖尿病患者认知损伤中的作用机制[J]. 糖尿病新世界, 2018, 11(2): 192-193.
- [42] 罗鸿, 桂福强, 刘洪, 等. 低氧条件下沉默 HIF-1 α 与 TNF- α 、IL-6 的相关性研究及人真皮微血管内皮细胞生物学行为的变化[J]. 中国细胞生物学学报, 2018, 40(1): 62-70.
- [43] 巴元明, 胡锦庆, 姜楠, 李鸣, 石钺, 马速. 天楼解毒消肿散对糖尿病足大鼠足背动脉 HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达及 MVD 的影响[J]. 中医杂志, 2017, 58(21): 1864-1868.
- [44] 张宁芳, 高鹏飞, 成志敏, 等. Wnt 信号通路对细胞增殖的调控[J]. 生命科学, 2018, 30(5): 551-558.
- [45] 杨鑫, 李思洁, 赵玮. Wnt 信号通路在调控牙髓干细胞多向分化及炎症损伤修复中的作用[J]. 国际口腔医学杂志, 2018, 45(3): 286-290.
- [46] 王双勋, 李大勇. 基于 Wnt/ β -catenin 通路探讨拔毒生肌散对糖尿病大鼠皮肤溃疡愈合的促进作用[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(2): 115-119.
- [47] Bitto, A., Irrera, N., Minutoli, L., Calò, M., Lo Cascio, P., Caccia, P., et al. (2013) Relaxin Improves Multiple Markers of Wound Healing and Ameliorates the Disturbed Healing Pattern of Genetically Diabetic Mice. *Clinical Science*, **125**, 575-585. <https://doi.org/10.1042/cs20130105>
- [48] 韩强, 柳国斌, 秦亮, 等. 紫朱软膏对金黄色葡萄球菌感染糖尿病足溃疡炎症反应及 NF- κ B/JNK/PI3K 信号表达的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(2): 226-234.
- [49] Sica, A. and Mantovani, A. (2012) Macrophage Plasticity and Polarization: *In Vivo* Veritas. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 787-795. <https://doi.org/10.1172/jci59643>
- [50] Wang, F., Zha, W., Zhang, J., Li, S., Wang, H., Ye, L., et al. (2014) Complement C3a Binding to Its Receptor as a Negative Modulator of Th2 Response in Liver Injury in Trichloroethylene-Sensitized Mice. *Toxicology Letters*, **229**, 229-239. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.06.841>
- [51] Mirzoeva, S., Yang, Y., Klopotev, A., Budunova, I. and Brown, M.A. (2021) Early Stress-Response Gene REDD1 Controls Oxazolone-Induced Allergic Contact Dermatitis. *The Journal of Immunology*, **207**, 1747-1754. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100279>
- [52] 李月炜, 师建平, 刘钰, 等. 改良冲和膏对糖尿病溃疡大鼠皮肤致敏性的研究[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(4): 955-964.