

中药及活性成分促进伤口愈合的研究进展

雷 蕾^{1,2}, 万果果^{1,2}, 耿小玉^{1,2}, 陈建都^{1,2}, 潘 正^{1,2*}

1. 重庆医科大学中医药学院, 重庆 400016

2. 中医药防治代谢性疾病重庆市重点实验室, 重庆 400016

摘 要: 由于生长因子类生物制剂药物在治疗伤口愈合中的局限性, 从传统中药中挖掘缓解炎症反应、促血管生成、重塑上皮组织、加速伤口愈合的中药及其活性成分, 对治疗慢性伤口有积极意义。除传统的活血止血类药物如丹参 *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*、三七 *Notoginseng Radix et Rhizoma*、姜黄 *Curcumae Longae Rhizoma*、乳香 *Olibanum* 等及其活性成分外, 清热药如积雪草 *Centellae Herba*、黄连 *Coptidis Rhizoma*, 补益药中黄芪 *Astragali Radix*、淫羊藿 *Epimedii Folium* 等及其活性成分, 复方托里消毒散、生肌化腐汤等在伤口愈合各阶段都具有积极的调控作用。通过对活血止血类、清热类、补益类药物及其活性成分和复方治疗伤口愈合作用机制进行综述, 为了解中药药效物质在治疗慢性伤口的相关研究提供参考和依据。

关键词: 丹参; 三七; 姜黄; 乳香; 黄连; 黄芪; 活性成分; 生长因子; 伤口愈合; 血管生成; 三七皂苷

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)06-2113-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.06.033

Research progress on promotion of wound healing of traditional Chinese medicines and active ingredients

LEI Lei^{1,2}, WAN Guoguo^{1,2}, GENG Xiaoyu^{1,2}, CHEN Jiandu^{1,2}, PAN Zheng^{1,2}

1. College of Traditional Chinese Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

2. Chongqing Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine for Prevention and Cure of Metabolic Diseases, Chongqing 400016, China

Abstract: Because of the limitations of growth factor-containing biologic drugs in the treatment of wound healing, the exploration of traditional Chinese medicines and their active ingredients which can alleviate inflammatory reactions, promote angiogenesis, remodel epithelial tissues and accelerate wound healing has positive significance in the treatment of the chronic wounds. In addition to traditional blood-activating and hemostatic drugs, such as Danshen (*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*), Sanqi (*Notoginseng Radix et Rhizoma*), Jianghuang (*Curcumae Longae Rhizoma*), Ruxiang (*Olibanum*) and their active ingredients, we also found that heat-cleansing drugs such as Jixuecao (*Centellae Herba*) and Huanglian (*Coptidis Rhizoma*), and tonic drugs such as Huangqi (*Astragali Radix*), Yinyanghuo (*Epimedii Folium*), as well as their active ingredients, and the compound formulas of tuolixiaodu (复方托里消毒散), Shengjihuayu (生肌化腐汤), all of which play an active role in the regulation of the various phases of the wound healing. The research progress of the mechanism of action of blood-activating and hemostatic drugs, heat-clearing and tonic drugs, their active ingredients and compound formulas in the treatment of wound healing is mainly reviewed, providing references and basis for understanding the related researches on the pharmacodynamic substances of traditional Chinese medicines in the treatment of chronic wounds.

Key words: *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*; *Notoginseng Radix et Rhizoma*; *Curcumae Longae Rhizoma*; *Olibanum*; *Coptidis Rhizoma*; *Astragali Radix*; active ingredients; growth factors; wound healing; angiogenesis; notoginsenoside

伤口愈合是一个复杂且动态的过程, 一般分为止血、炎症、组织形成及重塑 4 个阶段, 各阶段间高度协调^[1]。在生理条件下, 伤口止血炎症期, 巨噬细胞积累并吞噬细菌及损伤组织, 通常需要 72 h,

收稿日期: 2023-10-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81973567)

作者简介: 雷 蕾, 硕士研究生, 研究方向为药效物质基础。E-mail: yumeng202307@163.com

*通信作者: 潘 正, 博士, 硕士生导师, 从事药效物质基础研究。E-mail: 102796@cqmu.edu.cn

随后增殖期大量细胞、结缔组织的堆积、新生肉芽组织和血管形成^[2]。血管生成发生在组织损伤后的数小时至 4 d 内,创面形成后产生的血小板、细胞外基质、巨噬细胞等分泌生长因子,与其受体相结合^[3],激活细胞内信号级联,使活化的内皮细胞分泌蛋白水解酶,溶解基膜,刺激多种内皮细胞的增殖并迁移至伤口处,构筑血管管腔,形成新毛细血管,即“发芽”。新生毛细血管芽的管道相互连接,形成血管环,然后吸收周细胞、平滑肌细胞,分化为管壁成熟的动、静脉^[4],为后期胶原纤维形成、组织重塑提供物质基础,建立各阶段间的相互关联,动态修复,实现伤口的及时过渡。在病理状况下,组织修复进程受阻,创面愈合延缓,主要表现为长期不消退的炎症反应,伤口部位存在大量中性粒细胞和巨噬细胞,影响内源生长因子的表达,使内皮细胞增殖受限,导致血管生成不足,延缓后期组织再上皮化,阻碍角质细胞形成和成纤维细胞的蛋白质合成、迁移和增殖^[5]。同时由于血管网的缺失减少氧气、营养物质的输送和代谢废物的排出,使慢性创面微循环出现障碍,大量缺失的胶原纤维组织无法重构损伤部位,延迟伤口愈合^[6],出现慢性皮肤溃疡,若经久不愈则有癌变风险,增加了社会经济负担。因此在慢性溃疡的病理情况下,伤口愈合各阶段的及时完成对于损伤组织的修复尤为重要。

1 生物制剂类在伤口愈合中的应用现状

生物制剂类药物主要包括各种生长因子,以干粉剂配制溶液和凝胶剂外用剂型为主^[7]。仅有重组血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和重组人碱性成纤维细胞生长因子通过了美国食品药品监督管理局批准,用于治疗包括慢性伤口、溃疡、褥疮和烧伤等皮肤疾病^[8]。2005 年我国食品药品监督管理局批准重组人酸性成纤维细胞生长因子上市,用于治疗糖尿病溃疡^[9]。目前对生物制剂类药物的研究多采用联合用药方式修复创面,如前列地尔联合重组人表皮生长因子治疗糖尿病引起的皮肤溃疡^[10],纳米银敷料联合重组人表皮生长凝胶治疗深 II 度烧伤创面^[11],复方多黏菌素 B 软膏联合重组表皮生长因子治疗糖尿病皮肤难愈性溃疡^[12],或是重组人表皮生长因子联合光子嫩肤 M₂₂ 等治疗常见痤疮凹陷性瘢痕等在皮肤疾病中运用^[13]。

研究数据表明,含有血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、PDGF、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等生

长因子类生物制剂药物的动物实验结果与临床疗效间存在较大差异,临床中使用表皮生长因子外用制剂时,部分患者出现局部红斑、刺激、瘙痒等不良反应^[14],并且慢性伤口导致病程周期的延长,患者出现耐药情况^[15],同时长期病程加重了患者的心理及经济负担。截至目前,单一生长因子的疗效并未得到完全的肯定,临床中多种方案联合治疗成本有待进一步优化^[16]。

2 中药活性成分促进伤口愈合及其作用机制

《医宗金鉴》^[17]中有云:“今之正骨科,即古跌打损伤之证也。专从血论,须先辨或有瘀血停积,或为亡血过多,然后施以内治之法,庶不有误也。”因此在传统伤科用药中以活血祛瘀、止血养血中药为先。现代药理研究发现,止血药三七中提取的三七皂苷类[20(S)-原人参二醇、三七皂苷 Ft₁、三七皂苷 R₁、人参皂苷 Rg₁ 等]、白及提取物白及多糖、姜黄中提取的姜黄素、乳香提取物 α -乳香酸、没药中的没药甾酮、血竭提取物(血竭素、血竭素高氯酸盐)、丹参提取物(丹酚酸 B、丹参多酚酸等)、益母草中提取的益母草碱、独一味中所含的环烯醚萜苷类等活性成分具有镇痛、抗炎、促进组织形成的作用。另有研究数据显示,治疗糖尿病足的中药药性以寒性居多,药味以甘、苦、辛为主,其中活血药、清热药和补益药使用频次最高^[18]。如清热药积雪草中活性成分积雪草苷,黄连中黄连素能够治疗皮肤疾病,缓解创面早期炎症,利于血管生成及再上皮化。《医林改错》^[19]曰:“元气即虚,必能达于血管,血管无气,必停留而瘀。”现代研究表明补益药黄芪中黄芪多糖、黄芪甲苷,巴戟天的主要活性成分水晶兰苷,淫羊藿提取物淫羊藿苷均可缓解炎症反应,调节血管生成,修复创面组织,缩短伤口愈合时间。

2.1 活血止血药及活性成分促进伤口愈合的作用机制

2.1.1 止血药 Zhang 等^[20]研究发现三七中 20(S)原人参二醇皂苷 0.6、6.0、60.0 mg/mL 可以促进糖尿病小鼠模型血管生成,加速伤口愈合。体外实验表明,20(S)-原人参二醇皂苷 2.5 μ mol/L 通过调控磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol-3-kinases, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路和 Raf 蛋白激酶 1(Raf protein kinase 1, Raf1)/丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated

kinase, MEK)/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号级联激活 p70 核糖体蛋白 S6 激酶(p70 Ribosomal protein S6 kinase, p70S6K)酶增加 *VEGF* mRNA 和蛋白及缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)表达,促进人脐静脉内皮细胞增殖。进一步发现三七中三七皂苷 Ft₁ 10 $\mu\text{mol/L}$ 可通过调节 PI3K/Akt 和 Raf/ERK 信号通路促进血管生成^[21]。体内实验显示,三七皂苷 Ft₁ 6.7 mg/mL 可促进血管标志物 CD31 阳性表达,上调纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, *FGF*)、*PDGF*、*VEGF* mRNA 和 VEGF 蛋白表达水平,利于成纤维细胞增殖、迁徙,形成新生血管,加速组织修复,促进糖尿病小鼠创面愈合^[22]。Zhong 等^[23]研究发现从三七总皂苷中分离出的三七皂苷 R₁ 80、100 $\mu\text{mol/L}$ 可调节血管生成素-2(angiotensin-2, Ang-2)/酪氨酸激酶受体 2(tyrosine kinase receptors 2, Tie2)信号通路,激活 Akt 中 S473、T308 和 p70S6K 中 T389 磷酸位点,促进人脐静脉内皮细胞增殖、迁移及侵袭,显著增强毛细血管的发芽;体内实验表明,三七皂苷 R₁ 能够治疗血管生长因子受体抑制剂诱导的斑马鱼血管退行性病变。将三七中分离的人参皂苷 Rg₁ 纳入胶原蛋白/壳聚糖-明胶微球支架中,体外实验发现,人参皂苷 Rg₁ 50 $\mu\text{g/mL}$ 可促进人脐静脉内皮细胞的增殖、迁移及血管管腔形成,通过细胞周期与凋亡分析表明,从支架中释放出的人参皂苷 Rg₁ 使人脐静脉内皮细胞在增殖期(S 期和 G₂/M 期)数量增加,在静息期(G₀/G₁ 期)数量减少,与阳性对照组(标准人参皂苷 Rg₁)作用相似,表明人参皂苷 Rg₁ 可通过增加 S 期和 G₂/M 期细胞比例诱导内皮细胞增殖^[24]。

Zhao 等^[25]研究发现白及多糖 50 mg/kg 对糖尿病足小鼠血清中炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)水平没有显著影响,但可显著抑制皮肤创面组织中 TNF- α 、IL-1 β 释放,降低巨噬细胞 M₁ 标志物 CD68 阳性表达,增加血管标志物 CD31 的阳性表达,减少含 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)、IL-1 β 前体和裂解的 IL-1 β 等炎症小体,上调磷酸化 Akt 和糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)水平,改善创面部位巨噬细胞浸润和血管生成失衡;体外实验结果显示,白及多糖 5、10、20 $\mu\text{g/mL}$ 可

防止高糖诱导的细胞活力丧失,同时平衡活性氧,提高内皮细胞胰岛素敏感性,缓解伤口组织中的炎症反应,增强胰岛素敏感性,有效改善创面微环境。同样,在白及多糖与甲基纤维素和对羟基苯甲酸甲酯通过自组装路线制成水凝胶中,白及多糖水凝胶可更好地提高伤口愈合率,增加损伤部位血管,形成再上皮化,促进伤口愈合^[26]。

2.1.2 活血药 Dehghani 等^[27]采用 CD34 免疫组织化学染色法和鸡胚绒毛尿囊膜模型(chick embryo chorioallantoic membrane, CAM)实验证实,外用姜黄素 50 mg/kg 可增加肉芽组织中新生血管数量,促进糖尿病小鼠皮肤创面血管生成,但也发现局部给予姜黄素治疗未能促进巨噬细胞由 M₁ 向 M₂ 表型极化,表明姜黄素局部给药可促进伤口愈合中期血管生成,但对于早期抗炎及后期组织重塑具有一定的局限性。

研究表明乳香主要活性成分 α -乳香酸 200、400 mg/kg 可增加糖尿病大鼠创面组织中超氧化物歧化酶、还原型谷胱甘肽和羟(基)脯氨酸分泌,抑制丙二醛、一氧化氮、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等炎症因子释放和 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)相关 X 蛋白 mRNA 的表达,缓解伤口早期炎症反应,而增加 *Ang-1*、*Tie2*、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , *TGF- β*)、*VEGF* 和胶原 I mRNA 表达,减少创面组织中多形核中性粒细胞浸润,促进新毛细血管及上皮形成,并结合组织学验证 α -乳香酸对于伤口愈合后期组织形成和重塑具有重要意义^[28]。

Haffor 等^[29]研究发现没药能够刺激白细胞增殖,在伤口愈合的特异性免疫应答有效阶段起到抗炎刺激作用。有报道指出,没药甾酮 2.5~50.0 mmol/L 可通过抑制 NF- κ B 抑制蛋白 α 降解和阻断 NF- κ B 活化,调节脂多糖诱导的人中耳上皮细胞中炎症因子环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, *COX-2*)和 TNF- α mRNA 的产生^[30]。而没药中的主要药效物质 Z-没药甾酮 20 mmol/L 通过调节 ERK/p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,降低 IL-8、TNF- α 表达,减少炎症细胞浸润,增加 CD34 阳性表达,形成丰富的胶原纤维,新生肉芽组织,促进糖尿病足愈合^[31]。Suliman 等^[32]研究发现没药甲醇提取物 100、500 $\mu\text{g/mL}$ 可增加人单核巨噬细胞 M₁ 样表型标记物人白细胞抗原-DR 同型(27%)、CD11C(12%)及 M₂

样表型标记物 CD206 (33%) 的阳性表达, 动物实验结果显示, 没药提取物能够促进机械性损伤大鼠创面周围皮肤组织收缩、血管形成及动物毛发生长, 表明没药提取物能够调节巨噬细胞 M_1 和 M_2 表型, 促进细胞外基质形成, 分泌 PDGF 等生长因子。

张锡纯《医学衷中参西录》中含有乳香-没药共用方剂 21 首, 是书中方剂总量的 11.54%^[33]。据报道, 乳香-没药配伍方剂用于皮肤疾病的频次居首位, 其次用于内科疾病^[34]。现代药理学研究发现, 乳香-没药混合提取物 10 ng/mL 通过 MAPK 信号通路抑制炎症因子 $IL-1\beta$ 、 $IL-2$ 、 $IL-10$ 、 $IL-12$ 、 $TNF-\alpha$ 、 γ 干扰素 mRNA 的表达, 减轻炎症反应^[35]。同样, 乳香-没药精油 90 mg/kg 可以降低右后足炎症大鼠肿胀度及肿胀率, 减少大鼠血清中前列腺素、 $TNF-\alpha$ 和 $IL-6$ 表达, 缓解早期炎症, 利于创面及时过渡至组织形成和重塑阶段^[36]。

研究报道, 血竭素高氯酸盐 200 μ g/mL 可以抑制机械损伤大鼠创面组织中炎症因子 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\alpha$ 释放, 提高伤口愈合率, 并增加皮肤组织中 CD31 的阳性表达, 上调 $TGF-\beta$ 、VEGF 蛋白水平, 促进胶原沉积, 加速伤口愈合^[37]。结合体外实验显示, 血竭素高氯酸盐 7.5 μ mol/L 可以通过调控 Ras/MAPK 信号通路增加 VEGF 分泌, 促进低、高糖环境下人脐静脉内皮细胞增殖、迁移, 形成更加完整的分支管状结构, 促进伤口愈合^[38]。

吴峰等^[39]研究发现丹参多酚酸盐 1 mg/mL 可促进 VEGFA mRNA 的表达。在 CAM 实验结果中, 丹参多酚酸 100、300 mg/L 可增加血管密度, 另一方面, 促进内皮祖细胞、人脐静脉细胞融合细胞增殖、迁移, 增强细胞在组织中的黏附力^[40-41]。此外, 丹参提取物丹酚酸 B 能够上调 VEGF 表达, 促进 SD 大鼠血管的生成; 体外实验显示, 丹酚酸 B 0.1、1.0、10.0 μ mol/L 可以提高人脐静脉内皮细胞 DNA 合成率, 促进内皮细胞增殖、迁移及管腔形成, 因此, 认为其作用机制可能与上调 VEGF 的表达水平有关^[42]。

研究发现益母草碱 5、10、20 μ mol/L 可以通过上调 mTOR 和 ERK 的磷酸化水平促进人脐静脉内皮细胞增殖、迁移、增强细胞黏附能力, 形成血管管腔, 并增加皮肤组织中 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、胶原 I 和 III 的阳性表达, 促进胶原纤维形成^[43]。

有实验结果显示, 独一味胶囊 0.4 g/kg 可以减

少炎性细胞浸润, 增加 EGF、VEGF 阳性表达, 促进成纤维细胞增殖, 形成更加完整的皮下组织^[44]。从独一味中提取的总环烯醚萜苷类可以减少巨噬细胞表面 M_1 标志物 CD86 表达, 增加 M_2 标志物 CD206 表达, 减少炎症因子诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、 $IL-1\beta$ 、 $TNF-\alpha$ 释放, 增加 I 型胶原蛋白、 α -SMA、 $TGF-\beta$ 、VEGF、PDGF、EGF mRNA 表达, 显著缩小伤口面积, 主要通过调控 Ras/Raf1/MAPK/NF- κ B 信号通路实现^[45]。

当前, 活血止血药调控伤口愈合的主要信号通路集中于 PI3K/Akt/mTOR、Ras/Raf/MEK/ERK、Ras/p38 MAPK。研究发现, PI3K/Akt/mTOR 信号通路能够广泛调节细胞过程, 包括生存、增殖、生长、代谢、血管生成和转移, 而 Raf/MEK/ERK 是 PI3K/Akt/mTOR 通路的主要补偿通路之一, 通过相互协作对下游效应物进行调控^[46]。以三七、白及其活性成分为代表的止血药, 能够促进内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成, 在血管生成的基础上对早期炎症、后期组织形成有间接的促进作用, 从而加速伤口愈合; 而姜黄、乳香、没药及活性成分为主的活血药对伤口愈合的各个阶段进行直接干预。其中影响伤口愈合的主要信号通路 Ras/p38 MAPK/NF- κ B 已被证实是调节炎症的重要通路之一^[47], 因此, 活血止血药及其有效成分在促进血管生成的同时, 以更加直接的方式干预早期炎症, 抑制促炎因子释放, 促进后期胶原形成, 组织重塑。

2.2 清热药及活性成分促进伤口愈合的作用机制

研究显示积雪草苷 40~320 μ g 可以促进血管生成, 且较外源性 VEGF 作用更加显著^[48]。积雪草苷 10、20、50 mg/kg 可以激活 PI3K/Akt 信号通路, 上调 VEGF 和 VEGFR2 蛋白表达, 促进中动脉阻塞模型大鼠血管新生^[49]。Liu 等^[50]发现含积雪草苷的丝绸纳米纤维水凝胶 125、250、500 μ g/mL 对 RAW264.7、人真皮成纤维细胞和人脐静脉内皮细胞有相似的增殖作用, 并能够抑制促炎因子 $IL-6$ 、 $TNF-\alpha$ 释放, 同时分泌 VEGF, 使人脐静脉内皮细胞以动态方式调节血管生成; 体内实验表明, 含积雪草苷的丝绸纳米纤维水凝胶 250、500 μ g/mL 可促进巨噬细胞从 M_1 向 M_2 极化, 增加伤口部位肉芽组织, 血管生成和胶原形成, 加速大鼠伤口无疤痕皮肤再生。

黄连提取物 40 mg/kg 可促进全层皮肤切除模型小鼠创面血管生成, 主要通过调控 PI3K/Akt/内皮

型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 信号通路, 激活 Akt 中 S308 和 S4372 个位点磷酸化, 调节 eNOS、VEGFA 的蛋白表达, 促进 PDGF 和 bFGF 的生成^[51]。而黄连中黄连素 25、50 mg/kg 能够减少沉默调节蛋白 1 基因敲除小鼠血清中促炎因子单核细胞趋化蛋白-1、IL-6 和 TNF- α 的阳性表达, 同时减少巨噬细胞标志物 F4/80, 缓解炎症反应^[52]。

综上, 清热药主要通过调节 PI3K/Akt/VEGF/eNOS 信号通路促进伤口愈合。VEGF 与受体 VEGFR2 结合通过多种机制激活 eNOS, 促进一氧化氮释放^[53]。一氧化氮可通过 COX/前列腺素途径、炎症细胞迁移和细胞因子产生, 表现出促炎特性, 参与皮肤炎症反应^[54]。而清热药通过调控 PI3K/Akt/eNOS 信号通路, 抑制一氧化氮的产生及 IL-6、TNF- α 、等炎症因子表达, 缓解创面炎症反应。因此, 清热药及其活性物质促进伤口愈合, 与其参与早期炎症阶段的氧化应激过程有密切联系, 利于创面及时修复。

2.3 补虚药及活性成分促进伤口愈合的作用机制

黄芪多糖中分离的 P4、P5 (P4: 30、100 $\mu\text{g/mL}$; P5: 100、300 $\mu\text{g/mL}$) 可以通过调节 VEGF 相关基因表达, 使斑马鱼节间血管和背侧纵向吻合血管损伤显著减少^[55]。黄芪中的黄芪甲苷可以增加 CD31 阳性表达, 促进血管生成, 加速伤口愈合^[56-57]。黄芪中黄芪甲苷 IV 40 $\mu\text{mol/L}$ 可以通过增加破骨前细胞中血小板衍生生长因子 B 亚基 (Platelet-derived growth factor subunit B, PDGF-BB) 的分泌, 促进内皮细胞的增殖、迁移, 增加总管长度和分支点, 使内皮细胞的成管能力增强, 含有黄芪甲苷的成骨诱导培养基中的骨髓间充质干细胞增加了血管 *Ang-2*、*Ang-4*、基质细胞衍生因子 1、Slit 同源物 3 及 *VEGF* mRNA 的表达, 这与激活 Akt/GSK-3 β /连环蛋白 (β -catenin) 通路密切相关^[58]。此外, 黄芪甲苷 IV 5 ng/mL 能够诱导人脐静脉内皮细胞持续产生小的泛素化修饰物, 从而稳定低氧环境下的 HIF-1 α /VEGF 通路, 促进血管生成^[59]。Wang 等^[60]研究表明黄芪甲苷 IV 120 $\mu\text{mol/L}$ 可以通过激活 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) /信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 通路, 抑制内皮细胞一氧化氮释放, 增强人脐静脉内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成, 诱导血管生成。

淫羊藿中的主要活性成分淫羊藿苷能够增加血管数量, 促进血管生成, 可能与淫羊藿苷 5 $\mu\text{mol/L}$ 对 PI3K/Akt/eNOS 和 MEK/ERK 信号通路的直接调节有关, 从而促进人脐静脉内皮增殖、迁移和血管网形成^[61-62]。并且, 淫羊藿苷 2.5、5.0、10.0 $\mu\text{mol/L}$ 能够通过自噬激活诱导 TGF- β 1 升高, 促进人脐静脉细胞融合细胞增殖、迁移及管腔形成, 增加血管相关标志物 *VEGFA*、*VEGFR2*、*Ang-1*、*Ang-2* 和 *Tie2* mRNA 及蛋白水平^[63]。Mi 等^[64]研究证实淫羊藿苷 30 $\mu\text{mol/L}$ 可通过调节 Akt 和 ERK 信号通路促进人永生角质形成细胞增殖、迁移, 抑制促炎因子 IL-6、TNF- α 产生, 促进抗炎因子 IL-10 的表达, 加速机械损伤大鼠创面愈合。

水晶兰苷是巴戟天中主要的环烯醚萜苷提取物具有多种生物活性。水晶兰苷 25 mg/kg 能够通过调控内皮细胞中 Bcl-2 家族蛋白抑制线粒体诱导的凋亡, 并且通过上调 mTOR 蛋白磷酸化和其 2 个靶标 p70S6K 和真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 的磷酸化, 减少腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 磷酸化, 进而抑制内皮细胞的过度自噬, 促进 SD 大鼠创面组织中血管生成及胶原形成, 加速伤口愈合^[65]。

补虚药及活性成分促进伤口愈合的主要信号包括 Akt/GSK-3 β / β -catenin、HIF-1 α /VEGF、JAK2/STAT3、MEK/ERK 和 PI3K/Akt/eNOS、AMPK/mTOR 等。中医外科治疗痈肿疮疡有消、托、补 3 大法, 其中补养药物可恢复正气, 助疡新生, 常用于溃疡形成后期。而当前的研究发现, 黄芪甲苷 IV、淫羊藿苷和水晶兰苷能够促进内皮细胞增殖、迁移, 血管网的形成为组织修复提供氧气和营养物质, 并排出代谢产物, 加速组织新生。对此发现, 补虚药在参与促血管反应以外, 能够抑制 IL-6、TNF- α 的产生, 增加 IL-10、TGF- β 、 α -SMA 的表达, 结合研究表明, 补虚药不仅在于正虚邪去后期中的使用, 在伤口形成的炎症期和组织修复中也有明确的药效作用。

3 中药复方促进伤口愈合及其作用机制

中药复方是在中医辨证论治的基础上, 根据患者个体正邪盛衰不同, 选择性的将药物按一定的配伍原则进行组合, 是中医临床防治的主要应用形式。当下, 中药复方与现代药理学结合, 为中医临床配伍治疗疾病拓展思路, 对于传统中医药的发展具有重要作用^[66]。

托里消毒散(人参、黄芪、当归、川芎、芍药、白术、陈皮、茯苓、金银花、连翘、白芷、甘草)是治疗疮疡痈疽的经典名方,源于《陈氏小儿病源痘疹方论》:“一小儿头生一疖,出脓将愈,忽疖间肿胀,发痘二十余颗,遍身赤点,用快斑汤而渐出,用紫草散倍加参芪而出完,用托里消毒散而脓贯,用托里散而疮靨”。明代医家陈实功将托里消毒散的应用从痘疹延伸至痈,曾在《外科医宗》中论及:治痈疽已成不得内消者,宜服此药以托之,未成者可消,已成者即溃,腐肉易去,新肉易生,此时不可用内消泄气寒凉等药致伤脾胃为要。刘鹏等^[67]发现托里消毒散治疗结肠癌术后难愈伤口。通过分子对接及网络药理学技术分析,托里消毒散中所含有的黄酮、皂苷、香豆素、甾体类及萜类成分可通过调节 NF- κ B、PI3K/Akt/eNOS、MAPK 等相关信号通路,发挥抗菌、抗炎、免疫调节及促血管新生等作用^[68]。现代研究表明,托里消毒散能够减少分子标志物髓过氧化物酶和 CD86 阳性表达,减少中性粒细胞和巨噬细胞浸润,抑制炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 释放,增加血管生长因子 VEGF、PDGF-BB 及后期胶原的形成,促进糖尿病大鼠机械损伤创面愈合^[69]。李玉珠等^[70]发现托里消毒散精简方(当归 1.5 g/kg、黄芪 1.5 g/kg、白芷 1.2 g/kg、皂角刺 1.2 g/kg)能够更好地提高伤口愈合率,减少炎症细胞浸润,毛细血管增多,显示更大的血管内径,上调 Ang-1、Tie2 蛋白表达,下调 Ang-2 蛋白表达水平,有利于糖尿病大鼠溃疡面愈合。

以黄芪、丹参、大黄、血竭、紫草、白芷、珍珠母、炉甘石 8 味药组成的生肌化腐方能够提高大鼠伤口愈合率,形成再上皮化,降低活化素/卵泡抑素调控蛋白表达,抑制磷酸化 Smad2、NF- κ B p50 核染色阳性表达,治疗糖尿病小鼠皮肤创面^[71],通过核簇富集分析结合实验验证,生肌化腐方可调节神经活性配体-受体相互作用与环磷酸腺苷信号通路,改善糖尿病小鼠模型皮肤损伤^[72]。在生肌化腐方氯仿提取物治疗糖尿病大鼠机械损伤模型研究中发现,氯仿提取物使增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)细胞层更加清晰、规则,PCNA 阳性细胞增多,分泌更多的 VEGF 并伴有规律排列的内皮细胞,胶原纤维形成,促进损伤皮肤再上皮化,提高伤口愈合率^[73]。

在传统的伤科复方中发现,VEGF/VEGFR2 和 Ang-1/Ang-2/Tie2 信号通路扮演着重要角色。研究

证实,配体 Ang-1/Ang-2 与 Tie2 受体结合 Akt 主要调控不同下游信号通路,诱导促血管生成反应,包括促内皮细胞迁移、管腔的形成和存活^[74]。而托里消毒散上调 Ang-1、Tie2 蛋白,生肌化腐方促进 VEGF 与 VEGFR2 结合,促进大鼠伤口愈合中血管生成。综上,伤科复方托里消毒散、生肌化腐方主要以调节血管生成为主,并在一定程度上抑制炎症因子如 IL-1 β 、TNF- α 的表达,为后期创面组织的及时修复提供可能,防止伤口愈合时间延长。中药及活性成分促进伤口愈合的相关机制见图 1。

4 结语与展望

对 bFGF、VEGF、PDGF 等生长因子类药物制剂的临床研究发现,外源性生长因子存在耐药性、促进肿瘤生长、价格偏高等缺点,目前获批上市的相关制剂较少,无法满足临床需求。而传统中医药对于创伤修复的运用广泛,历史悠久,具有多成分、多靶点、多途径、成本较低、安全可靠等优势^[75],中药及活性成分通过调节内源性生长因子,结合受体,激活下游信号通路,在皮肤溃疡性疾病中发挥有效作用。

《普济方》^[76]中记载:“夫诸疮肿皆是风邪热毒所为。若重触风寒,即冷气入于疮,令血涩不行。其疮则常有脓水,不知痛痒,经久则疮口不合也。”慢性伤口经久不愈,中医认为主要是由于久病正虚,气血瘀滞,营卫不畅,复染邪毒所致,病机特点是虚实夹杂,本虚标实,正虚血瘀为其本,湿热毒蕴为其标^[77]。因此结合现代药理研究发现,散瘀止血药三七中的三七皂苷类 [20(S)-原人参二醇、三七皂苷 Ft₁、三七皂苷 R₁]、乳香中的 α -乳香酸、白及提取物白及多糖、血竭高氯酸盐、清热药积雪草中的积雪草皂苷、补益药淫羊藿提取物淫羊藿苷、黄芪甲苷、巴戟天提取物水晶兰苷等药物活性成分可以通过 PI3K/Akt、Ang-2/Tie2、Ras/Raf1/p38 MAPK/NF- κ B、HIF-1 α /VEGF、JAK2/STAT3 和 ERK1/2 信号通路,促进血管内皮细胞增殖、迁移、管腔形成^[78],增强血管通透性,科学阐释活血祛瘀以祛邪;活血药物中活性成分 α -乳香酸、没药甾酮、白及多糖、血竭高氯酸盐、姜黄素、独一味中的环烯醚萜苷类,清热类药物中的活性成分包括积雪草苷、黄连素,补益药类黄芪甲苷 IV、淫羊藿苷抑制促炎因子 IL-6、IL-8、TNF- α 、TNF- α 、iNOS、IL-1 β 表达,促进抗炎因子 IL-10 等释放,调节 eNOS,激活一氧化氮信号^[79],参与氧化应激炎症反应,这与 PI3K/Akt/

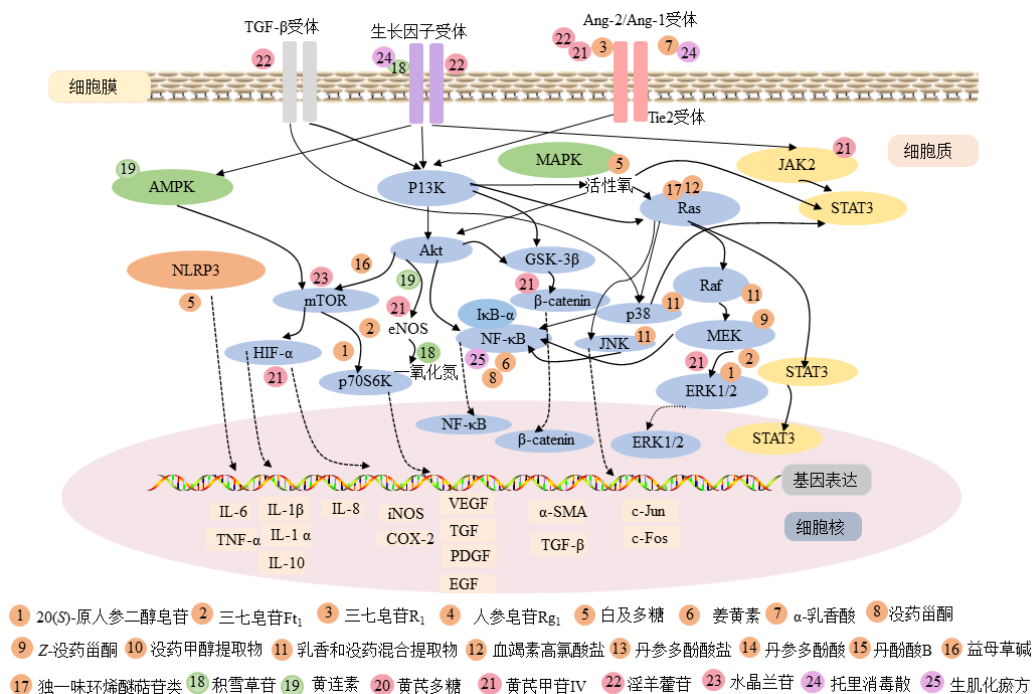


图 1 中药及活性成分促进伤口愈合的相关机制

Fig. 1 Mechanisms associated with wound healing promoted by traditional Chinese medicine and their active ingredients

mTOR/p70S6K、Raf/MEK/ERK、Ras/Raf1/p38 MAPK/NF-κB、AMPK 信号通路的调控有关，维持炎症相互作用平衡，以达清热祛湿解毒治其标；α-乳香酸、血竭高氯酸盐、益母草碱、独一味环烯醚萜苷、积雪草苷、水晶兰苷增加 TGF-β、α-SMA、胶原 I、III 表达，涉及 PI3K/Akt/mTOR/p70S6K、Raf/MEK/ERK、mTOR/ERK 信号通路，促进组织重塑，以助补益气血而扶正。总结后发现除传统伤科药物如三七、乳香、没药、血竭和相关复方外，清热和补益药中的活性成分也在伤口愈合中具有重要的药物疗效，特别是传统用于“补肝肾、强筋骨”的巴戟天、淫羊藿等补益类药，能够有效缓解损伤后的炎症反应，促进血管生成，增加后期胶原形成，作用于创面愈合的不同阶段，为临床治疗难愈性创面提供有益参考。此外，临床处理创伤主要以清创、缝合术及抗感染等为主，但仍然缺乏加速创伤愈合，防止愈合时间延长或伤口不愈的有效方法及安全有效修复伤口的活性物质，虽然近年来研究报道多种生长因子可促进伤口愈合，但这些药物制剂价格昂贵，剂量和安全问题难以把握；除生物制剂外，物理疗法如微波、超声、激光等，出现色素沉着、过敏和疗效不稳定等问题。中药及天然产物的药效成分，在多组分、多靶点协同作用下，调节身体机能，能够充分发挥其优势作用^[80]，根据局部及全身症状进行辨

证论治，调整用药，满足伤口愈合不同阶段的实际需求和微环境变化，为中药及天然产物治疗难愈创面提供了更多的临床及研究理论参考。

目前，就分子生物学而言，方药及中药活性成分治疗伤口愈合的分子机制取得一定的成果，但尚未完全清晰和深入，仍有待进一步探究，从而充分发挥中医药在促进伤口愈合中的高效作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang S J, Yang J, Zhao G C, *et al.* Current applications of platelet gels in wound healing-A review [J]. *Wound Repair Regen*, 2021, 29(3): 370-379.
- [2] Han G, Ceilley R. Chronic wound healing: A review of current management and treatments [J]. *Adv Ther*, 2017, 34(3): 599-610.
- [3] Karaman S, Leppänen V M, Alitalo K. Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease [J]. *Development*, 2018, 145(14): dev151019.
- [4] 何建成, 王利. 中医药对血管新生促进或抑制作用的研究进展 [J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2018, 39(6): 775-778.
- [5] Burgess J L, Wyant W A, Abdo Abujamra B, *et al.* Diabetic wound-healing science [J]. *Medicina*, 2021, 57(10): 1072.
- [6] Chereddy K K, Lopes A, Koussoroplis S, *et al.* Combined effects of PLGA and vascular endothelial growth factor

- promote the healing of non-diabetic and diabetic wounds [J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2015, 11(8): 1975-1984.
- [7] 中华医学会烧伤外科学分会,《中华烧伤杂志》编辑委员会. 皮肤创面外用生长因子的临床指南 [J]. 中华烧伤杂志, 2017, 33(12): 721-727.
- [8] Woodley D T, Wysong A, DeClerck B, *et al.* Keratinocyte migration and a hypothetical new role for extracellular heat shock protein 90 alpha in orchestrating skin wound healing [J]. *Adv Wound Care*, 2015, 4(4): 203-212.
- [9] Liu Y, Liu Y Q, Deng J Y, *et al.* Fibroblast growth factor in diabetic foot ulcer: Progress and therapeutic prospects [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 744868.
- [10] 卢治. 前列地尔联合重组人表皮生长因子治疗糖尿病性皮肤溃疡的效果评价 [J]. 糖尿病新世界, 2019, 22(17): 185-186.
- [11] 卢朋松, 倪鹏, 赵飞龙, 等. 纳米银敷料联合表皮生长因子凝胶制剂对深 II 度烧伤创面溶痂及愈合的影响 [J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(7): 902-905.
- [12] 杨德勇, 蔡雪桃, 李洁华, 等. 复方多黏菌素 B 软膏联合重组人表皮生长因子治疗糖尿病皮肤难愈性溃疡的疗效观察 [J]. 吉林医学, 2021, 42(5): 1053-1056.
- [13] 张兰, 郭玉冰, 王星, 等. 重组人表皮生长因子联合光子嫩肤 M₂₂ 对痤疮凹陷性瘢痕患者皮肤屏障功能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(21): 4175-4179.
- [14] 彭霖, 林彤. 表皮生长因子在皮肤科临床应用的安全性研究进展 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2018, 34(2): 118-121.
- [15] Das S, Singh G, Baker A B. Overcoming disease-induced growth factor resistance in therapeutic angiogenesis using recombinant co-receptors delivered by a liposomal system [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(1): 196-205.
- [16] Veith A P, Henderson K, Spencer A, *et al.* Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 146: 97-125.
- [17] 徐杰. 《医宗金鉴》伤科诊疗思想及用药特色研究 [J]. 山东中医药大学学报, 2012, 36(4): 327-328.
- [18] 张月, 朱思媛, 廖结英, 等. 中药治疗糖尿病足溃疡的配伍规律 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(6): 1346-1349.
- [19] 刘彬, 刘慰华, 张竞之, 等. 从 NK 细胞促心梗后血管新生探讨中医“气能行血”的内在机理 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(1): 51-53.
- [20] Zhang E Y, Gao B, Shi H L, *et al.* 20(S)-Protopanaxadiol enhances angiogenesis via HIF-1 α -mediated VEGF secretion by activating p70S6 kinase and benefits wound healing in genetically diabetic mice [J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(10): e387.
- [21] Shen K K, Ji L L, Gong C Y, *et al.* Notoginsenoside Ft₁ promotes angiogenesis via HIF-1 α mediated VEGF secretion and the regulation of PI3K/Akt and Raf/MEK/ERK signaling pathways [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(6): 784-792.
- [22] Zhang E Y, 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): 324-332.
- [23] Zhong J C, Lu W J, Zhang J Y, *et al.* Notoginsenoside R₁ activates the Ang2/Tie2 pathway to promote angiogenesis [J]. *Phytomedicine*, 2020, 78: 153302.
- [24] Zheng Y R, Feng Z Z, You C G, *et al.* *In vitro* evaluation of *Panax notoginseng* Rg₁ released from collagen/chitosan-gelatin microsphere scaffolds for angiogenesis [J]. *Biomed Eng Online*, 2013, 12: 134.
- [25] Zhao Y, Wang Q B, Yan S, *et al.* *Bletilla striata* polysaccharide promotes diabetic wound healing through inhibition of the NLRP3 inflammasome [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 659215.
- [26] Jakfar S, Lin T C, Chen Z Y, *et al.* A polysaccharide isolated from the herb *Bletilla striata* combined with methylcellulose to form a hydrogel via self-assembly as a wound dressing [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 12019.
- [27] Dehghani S, Dalirfardoue R, Jafari Najaf Abadi M H, *et al.* Topical application of curcumin regulates the angiogenesis in diabetic-impaired cutaneous wound [J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(5): 558-566.
- [28] Zhang P Z, Li Y M, Xiong X M, *et al.* Wound healing potential of the standardized extract of *Boswellia serrata* on experimental diabetic foot ulcer via inhibition of inflammatory, angiogenetic and apoptotic markers [J]. *Planta Med*, 2019, 85(8): 657-669.
- [29] Haffor A S. Effect of *Commiphora molmol* on leukocytes proliferation in relation to histological alterations before and during healing from injury [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2010, 17(2): 139-146.
- [30] Song J J, Kwon S K, Cho C G, *et al.* Guggulsterone suppresses LPS induced inflammation of human middle ear epithelial cells (HMEEC) [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010, 74(12): 1384-1387.
- [31] 李洋, 陈庆良, 张帆. Z-没药甾酮经 ERK/MAPK 通路对糖尿病大鼠皮肤溃疡的祛腐生肌作用及机制 [J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(6): 557-562.
- [32] Suliman R S, Alghamdi S S, Ali R, *et al.* The role of myrrh metabolites in cancer, inflammation, and wound healing: Prospects for a multi-targeted drug therapy [J].

- Pharmaceuticals*, 2022, 15(8): 944.
- [33] 魏晨阳, 范文涛, 王倩. 探析乳香、没药在《医学衷中参西录》中的用药规律 [J]. 吉林中医药, 2020, 40(12): 1651-1654.
 - [34] 宿树兰, 缪晓冬, 李佳响, 等. 乳香与没药相须配伍特征分析及其现代研究进展与展望 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(21): 5789-5796.
 - [35] Su S L, Duan J N, Chen T, *et al.* Frankincense and myrrh suppress inflammation via regulation of the metabolic profiling and the MAPK signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13668.
 - [36] 黎鹏, 程永婷, 马峰, 等. 乳香没药精油自微乳的制备与抗炎镇痛作用评价 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(4): 795-802.
 - [37] Jiang X W, Qiao L, Liu L, *et al.* Dracorhodin perchlorate accelerates cutaneous wound healing in Wistar rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 8950516.
 - [38] Li F, Jiang T, Liu W, *et al.* The angiogenic effect of dracorhodin perchlorate on human umbilical vein endothelial cells and its potential mechanism of action [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(2): 1667-1672.
 - [39] 吴峰, 王国坤, 安丽娜, 等. 丹参多酚酸盐对斑马鱼胚胎血管新生的影响及分子机制初步研究 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(36): 7005-7007.
 - [40] Li Y J, Duan C L, Liu J X, *et al.* Pro-angiogenic actions of salvianolic acids on *in vitro* cultured endothelial progenitor cells and chick embryo chorioallantoic membrane model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 131(3): 562-566.
 - [41] Shi H B, Chen J D, Chen X H, *et al.* Effects of salvianolic acid and notoginseng triterpenes on angiogenesis in EA-hy926 cells *in vitro* [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(3): 254-257.
 - [42] 许波华, 沈祥春, 张良, 等. 丹酚酸 B 对血管内皮细胞迁移及管腔形成的影响 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(4): 496-500.
 - [43] Wang C G, Zhang Z J, Xu T Z, *et al.* Upregulating mTOR/ERK signaling with leonurine for promoting angiogenesis and tissue regeneration in a full-thickness cutaneous wound model [J]. *Food Funct*, 2018, 9(4): 2374-2385.
 - [44] 黄英, 郭凯, 杨婷, 等. 独一味胶囊对大鼠机械性皮肤损伤的促愈合作用 [J]. 华西药理学杂志, 2008, 23(3): 288-291.
 - [45] Lei L, Wan G G, Geng X Y, *et al.* The total iridoid glycoside extract of *Lamiophlomis rotata* Kudo induces M2 macrophage polarization to accelerate wound healing by Ras/p38 MAPK/NF- κ B pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 307: 116193.
 - [46] Ersahin T, Tuncbag N, Cetin-Atalay R. The PI3K/Akt/mTOR interactive pathway [J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(7): 1946-1954.
 - [47] Liu D, Xu W, Tang Y, *et al.* Nebulization of risedronate alleviates airway obstruction and inflammation of chronic obstructive pulmonary diseases via suppressing prenylation-dependent Ras/ERK/NF- κ B and RhoA/ROCK1/MLCP signaling [J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 380.
 - [48] Phaechamud T, Yodkhum K, Charoenteeraboon J, *et al.* Chitosan-aluminum monostearate composite sponge dressing containing asiaticoside for wound healing and angiogenesis promotion in chronic wound [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2015, 50: 210-225.
 - [49] 李磊, 高绚照, 马连萍, 等. 积雪草苷通过激活 PI3K/Akt 信号通路缓解局灶性脑梗死大鼠脑组织损伤和诱导血管新生 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(17): 2068-2072.
 - [50] Liu L T, Ding Z Z, Yang Y, *et al.* Asiaticoside-laden silk nanofiber hydrogels to regulate inflammation and angiogenesis for scarless skin regeneration [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(15): 5227-5236.
 - [51] 张晓芬, 宋静, 李洪昌, 等. 黄连膏通过 PI3K/Akt/eNOS 通路促进模型小鼠创面血管生成的实验研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(4): 527-533.
 - [52] Shan Y, Zhang S C, Gao B, *et al.* Adipose tissue SIRT1 regulates insulin sensitizing and anti-inflammatory effects of berberine [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 591227.
 - [53] Wu Q H, Finley S D. Mathematical model predicts effective strategies to inhibit VEGF-eNOS signaling [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5): 1255.
 - [54] Man M Q, Wakefield J S, Mauro T M, *et al.* Regulatory role of nitric oxide in cutaneous inflammation [J]. *Inflammation*, 2022, 45(3): 949-964.
 - [55] Hu G, Mahady G B, Li S, *et al.* Polysaccharides from *Astragali Radix* restore chemical-induced blood vessel loss in zebrafish [J]. *Vasc Cell*, 2012, 4(1): 2.
 - [56] Chen X, Peng L H, Li N, *et al.* The healing and anti-scar effects of astragaloside IV on the wound repair *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(3): 721-727.
 - [57] Chen X, Peng L H, Shan Y H, *et al.* Astragaloside IV-loaded nanoparticle-enriched hydrogel induces wound healing and anti-scar activity through topical delivery [J]. *Int J Pharm*, 2013, 447(1/2): 171-181.
 - [58] Wang F, Qian H J, Kong L C, *et al.* Accelerated bone regeneration by astragaloside IV through stimulating the coupling of osteogenesis and angiogenesis [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(7): 1821-1836.

- [59] Wang B S, Zhang C Y, Chu D M, *et al.* Astragaloside IV improves angiogenesis under hypoxic conditions by enhancing hypoxia-inducible factor-1 α SUMOylation [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(4): 244.
- [60] Wang S G, Xu Y, Chen J D, *et al.* Astragaloside IV stimulates angiogenesis and increases nitric oxide accumulation via JAK2/STAT3 and ERK1/2 pathway [J]. *Molecules*, 2013, 18(10): 12809-12819.
- [61] 夏国莲, 黄兆铨. 淫羊藿苷促鸡胚绒毛尿囊膜血管生成的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2015, 22(5): 515-516.
- [62] Chung B H, Kim J D, Kim C K, *et al.* Icariin stimulates angiogenesis by activating the MEK/ERK- and PI3K/Akt/eNOS-dependent signal pathways in human endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 376(2): 404-408.
- [63] Li X L, Wen Y J, Sheng L Y, *et al.* Icariin activates autophagy to trigger TGF β 1 upregulation and promote angiogenesis in EA.hy926 human vascular endothelial cells [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 164-177.
- [64] Mi B B, Liu J, Liu G H, *et al.* Icariin promotes wound healing by enhancing the migration and proliferation of keratinocytes via the Akt and ERK signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(2): 831-838.
- [65] Wang C G, Mao C, Lou Y T, *et al.* Monotropein promotes angiogenesis and inhibits oxidative stress-induced autophagy in endothelial progenitor cells to accelerate wound healing [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(3): 1583-1600.
- [66] 字磊, 李艳娟, 李艳芹, 等. 中药复方配伍机制研究方法/策略进展 [J]. 中国药房, 2023, 34(11): 1393-1398.
- [67] 刘鹏, 尤海玲, 郭志英, 等. 托里消毒散治疗恶性肿瘤术后伤口愈合不良例析 [J]. 山东中医杂志, 2023, 42(6): 641-645.
- [68] 李依洋, 杨珍, 张晓娜, 等. 基于分子对接及网络药理学的托里消毒散精简方促糖尿病创面愈合作用机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(14): 3298-3308.
- [69] Zhang X N, Ma Z J, Wang Y, *et al.* The four-herb Chinese medicine formula Tuo-Li-Xiao-Du-San accelerates cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats through reducing inflammation and increasing angiogenesis [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 5639129.
- [70] 李玉珠, 张晓娜, 王颖, 等. 托里消毒散精简方对糖尿病皮肤溃疡大鼠创面愈合的影响及其机制 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1560-1566.
- [71] Kuai L, Zhang J T, Deng Y, *et al.* Sheng-ji Hua-yu formula promotes diabetic wound healing of re-epithelization via activin/follistatin regulation [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 32.
- [72] Jiang J S, Zhang Y, Luo Y, *et al.* The identification of the biomarkers of Sheng-ji Hua-yu Formula treated diabetic wound healing using modular pharmacology [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 726158.
- [73] Zhang J T, Wu M F, Ma M H, *et al.* Research on the wound healing effect of Shengji Huayu Formula ethanol extract-derived fractions in streptozotocin-induced diabetic ulcer rats [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 67.
- [74] Zhou H Y, Chen T T, Li Y J, *et al.* Glycation of Tie-2 inhibits angiopoietin-1 signaling activation and angiopoietin-1-induced angiogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7137.
- [75] 王莹, 宫玉锁, 刘晓婷, 元宝华. 中药调控相关生长因子及信号干预创面愈合的研究进展 [J/OL]. 天然产物研究与开发, [2023-08-16]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1335.Q.20230816.1426.004.html>.
- [76] 蒯仵, 费晓雅, 茹意, 等. 《普济方》治疗皮肤溃疡外用方药规律研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(11): 2792-2794.
- [77] 张云杰. 中医药治疗慢性皮肤溃疡研究概况 [J]. 山东中医杂志, 2014, 33(12): 1040-1042.
- [78] Tonnesen M G, Feng X, Clark R A. Angiogenesis in wound healing [J]. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2000, 5(1): 40-46.
- [79] Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, *et al.* The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals [J]. *Nat Med*, 2000, 6(9): 1004-1010.
- [80] 严红梅, 陈小云, 张振海, 等. 基于中药组分和“组分结构”理论的中药研究模式的探讨 [J]. 中草药, 2015, 46(8): 1103-1110.

[责任编辑 王文倩]