

## 紫草及其外用制剂促创面愈合的研究进展

卢敏圆<sup>1,2</sup>, 王菁<sup>2</sup>, 舒郁平<sup>2</sup>, 汪昭楚<sup>2</sup>, 陈祖清<sup>2\*</sup>, 石荣<sup>2\*</sup>

1. 福建中医药大学附属福州中医院, 福建 福州 350001

2. 福建中医药大学附属人民医院, 福建 福州 350004

**摘要:** 创面愈合是一个由多种细胞与因子调控、涉及多条信号通路的复杂生物学过程。愈合延迟、迁延不愈及瘢痕过度增生等问题严重影响患者生活质量, 提升愈合速度与美学效果已成为临床研究的重点。紫草 *Arnebiae Radix* 作为凉血活血、解毒生肌的重要药物, 自古即广泛应用于疮疡溃烂、烧烫伤等创面治疗。现代研究表明, 其主要活性成分为萘醌类、多糖类及酚酸类化合物具有抗炎、抗菌、抗氧化、免疫调节、促进血管生成与再上皮化等多重药理作用。在创面愈合过程中, 紫草可通过多靶点、多阶段调控炎症反应, 促进肉芽组织成熟, 加速上皮再生, 并改善瘢痕结构, 从而全面促进创面愈合。系统梳理紫草及其外用制剂在创面愈合各阶段的作用机制, 并对其传统与现代剂型进行综述, 以期紫草在创面愈合领域的深入研究与临床应用提供参考。

**关键词:** 紫草; 创面愈合; 炎症调控; 血管生成; 再上皮化; 外用制剂

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)04-1570-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.04.032

## Research progress on *Arnebiae Radix* and its topical preparations in promoting wound healing

LU Minyuan<sup>1,2</sup>, WANG Jing<sup>2</sup>, SHU Yuping<sup>2</sup>, WANG Zhaochu<sup>2</sup>, CHEN Zuqing<sup>2</sup>, SHI Rong<sup>2</sup>

1. Fuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350001, China

2. People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350004, China

**Abstract:** Wound healing is a complex biological process regulated by multiple cells, factors, and signaling pathways. Delayed healing, non-healing wounds, and excessive scar formation seriously affect patients' quality of life. Therefore, accelerating the healing speed and improving aesthetic outcomes have become major clinical concerns. Zicao (*Arnebiae Radix*) is a traditional Chinese medicine with the effects of "cooling the blood, promoting circulation, detoxifying, and generating flesh," and has been widely used since antiquity to treat ulcers, burns, and other wounds. Modern studies have revealed that its main active components include naphthoquinones, polysaccharides, and phenolic acids, which exert multiple pharmacological effects such as anti-inflammatory, antibacterial, antioxidant, immunomodulatory, pro-angiogenic, and re-epithelialization-promoting activities. During wound healing, *Arnebiae Radix* can act on multiple targets and at multiple stages to regulate inflammation, promote granulation tissue maturation, accelerate epithelial regeneration, and improve scar structure, thereby comprehensively facilitating wound healing. This review systematically summarizes the mechanisms of *Arnebiae Radix* and its topical preparations in different phases of wound healing, and provides an overview of both traditional and modern dosage forms, aiming to offer a reference for further research and clinical application of *Arnebiae Radix* in wound healing.

**Key words:** *Arnebiae Radix*; wound healing; inflammation regulation; angiogenesis; re-epithelialization; topical preparations

收稿日期: 2025-09-12

基金项目: 国医大师陈民藩传承工作室建设项目(国中医药办人教函[2022]245号); 重大疑难疾病中西医临床协作项目(ZDYN-2024-A-135); 福建省中医肛肠与肛周创面修复临床医学研究中心(闽科社2022Y2011)

作者信息: 卢敏圆, 博士研究生, 研究方向为中医外科学肛肠疾病。E-mail: 345571868@qq.com

\*通信作者: 石荣, 主任医师。E-mail: 13509393654@139.com

陈祖清, 主任医师。E-mail: 623205772@qq.com

创面是正常皮肤在外界致伤因素作用下所导致的皮肤连续性、完整性破坏,以及皮肤组织的缺损<sup>[1]</sup>。多种病理性因素导致的创面愈合延迟、迁延难愈及瘢痕过度增生严重影响患者生活质量<sup>[2]</sup>。创面修复始终是外科学领域的核心研究领域之一。优化创面愈合速度并改善愈合后美学效果已成为当前临床实践与研究的目标。创面愈合是一个涉及多细胞、多因子参与的动态生物学过程,典型划分为炎症反应期、增殖修复期及组织重塑期。此3阶段并非独立进程,存在着时空重叠与动态演进<sup>[3]</sup>。局部外用药物因其能够规避肝脏首关效应、提升局部药物生物利用度,并避免全身性毒副作用,已成为创面管理的主要途径。同时,外用敷料通过形成物理屏障保护受损组织免受二次损伤、吸收过量渗液以维持湿性愈合环境,为组织再生提供适宜微环境<sup>[4]</sup>。因此,多种外用制剂凭借此类优势,在创面愈合治疗体系中占据重要地位。

紫草 *Arnebiae Radix* 为紫草科植物新疆紫草 *Arnebia euchroma* (Royle) Johnst. 或内蒙紫草 *A. guttata* Bunge 的干燥根<sup>[5]</sup>,历代详述其有“凉血活血,解毒透疹、疗疮生肌”之功,如《名医别录》<sup>[6]</sup>载:“疗腹胀满痛,以合膏,疗小儿疮及面皴”,《外科正宗》<sup>[7]</sup>载:“紫草活血凉血,解毒化腐,为疮疡生肌之要药”,奠定其外用促愈的临床基础。现代研究表明,紫草通过多靶点调控创面愈合进程具有抗菌、抗炎、免疫调节、促进上皮细胞的增殖和抗氧化的作用<sup>[8-10]</sup>。本文通过梳理紫草及其衍生外用制剂在促进创面愈合方面的核心作用,并基于创面愈合3阶段进行分时期论述,以期对紫草在创面修复领域的进一步研究开发和临床合理应用提供参考。

## 1 紫草促愈功效的传统源流考辨与药效物质基础研究

### 1.1 紫草本草名称考证

紫草又名茈草、茈蒨、地血、红石根、鸦衔草等。“紫草”之名首载于《神农本草经》<sup>[11]</sup>,被列为中品,载其“味苦,寒。主心腹邪气,五疸……通水道”。紫草历代别名多源于形态及功效,《山海经·西山经》<sup>[12]</sup>明确记载:“劳山多茈草”,郭璞注“即紫草”,确认茈草为紫草的早期名称;《广雅·释草》载古名“茈蒨”<sup>[13]</sup>，“茈”通“紫”，“蒨”即根须缠绕之态;《吴普本草》称其“地血”<sup>[14]</sup>,因根断面紫红如血且与“血”相关的药用意象吻合。紫草之名称由来考据集中于3方面:其一,“紫”字直指其核

心特征贯穿命名。《本草纲目》<sup>[15]</sup>中将其具象化:“此草花紫根紫,可以染紫,故名”;其二,“草”字关联其形态。《证类本草》详述其“苗似兰香,茎赤节青,花紫白色”<sup>[16]</sup>,契合草本属性;其三,功效命名彰显中医理论。在中医理论中,心主血,其色赤,而紫色常被视为“赤之甚”“血之瘀”“热之极”,与血分病相关。紫草核心功效为凉血活血、解毒透疹,恰针对血分热盛、血热瘀滞所致的斑疹紫暗、吐血衄血等血分病候。这种颜色意象与功效主治的对应,使得名称中“紫”字不仅是视觉特征的描述,更成为其入血分、清血热、散血瘀功效的直观标识,正如《本草正义》<sup>[17]</sup>所言:“紫草,气味苦寒,而色紫入血,故清理血分之热”,直接点明了“色紫”与“入血”的对应关系,强化了颜色与功效归经之间的隐喻联系。综上,紫草名称之演变主要体现了以色辨物、以形定名、以功效彰义的中药命名特点。

### 1.2 紫草促进创面愈合功效的古籍文献研究

中医范畴中,与“创面”对应的病名大致有“溃疡”“疮疡”及“顽疮”等。中医认为疮疡的形成和愈合障碍,究其病机根本在于气血的运行和脏腑功能的失调。临床常见正邪交争,气血阴阳失衡,虚、瘀、毒互结之证。历代医籍对敛疮促愈的治法记载颇丰,其核心治则可归纳为调和气血、托毒外出、生肌敛疮三大法则。紫草具凉血活血、解毒透疹之效,正切中疮疡修复之核心。在众多用于治疗疮疡的药物中,紫草凭借其独特功效占据着重要地位,古籍中对其促进创面愈合的记载颇为丰富。

《名医别录》<sup>[18]</sup>记载:“紫草,味甘、咸,寒,无毒。主心腹邪气……以合膏,疗小儿疮及面皴”,明确指出紫草合膏可用于治疗小儿疮及面皴等皮肤问题。《药性论》<sup>[19]</sup>明确其“能治恶疮疥癬”,凸显其在皮肤疮疡治疗中的应用。《备急千金要方》<sup>[20]</sup>载紫草膏方可用于治疗小儿头疮和疮疡溃烂、脓液腐肉不净之恶疮,后世医家遂多承袭并拓展其用。《本草汇言》<sup>[21]</sup>强调紫草针对血热毒盛所致的斑疹紫黑、麻疹不透、疮疡溃烂等,可通过凉血活血使毒邪外透,《药鉴》则载:“其气寒,故能治肿毒痈疽”<sup>[22]</sup>,进一步彰显其于创面治疗之功。《景岳全书》指出紫草“味苦性寒,此手厥阴、足厥阴血分之药……此外,可用以解黄疸,消肿胀,及一切斑疹恶疮,亦以其能利九窍,通水道去湿凉血而然也”<sup>[23]</sup>,明确紫草对于严重感染或难愈疮疡均有治疗作用。《得配本草》记载:“紫草苦,寒……解黄疸,消肿胀,

托痘疹，化紫斑，利九窍，通脉络，达皮毛”<sup>[24]</sup>，直指其对皮肤与脉络的直接作用，通过引导热毒从肌肤透散，避免邪毒内陷而加重损伤。历代论述共同揭示紫草既能凉血活血以调其本，又善解毒透邪以治其标，契合创面瘀热毒蕴、邪毒内陷之关键病机。上述古籍记载共同揭示了紫草在疮疡治疗中的重要价值，这为现代药效物质基础与机制研究提供了历史文献支撑与研究方向。

### 1.3 紫草促进创面愈合的药效物质基础

紫草促进创面愈合的药效物质基础主要包括萘醌类、多糖类及有机酸及酚类等化合物，这些成分协同作用，从抗炎抑菌、抗氧化稳态、促进组织再生与胶原沉积、调节免疫应答等多个环节发挥综合效应，为创面愈合提供了坚实的物质基础。这些成分在创面愈合的不同阶段和不同层面发挥互补与协同的整合特点，构成了其“凉血活血、解毒生肌”传统功效的现代药理学基础。

**1.3.1 萘醌类化合物** 萘醌类化合物是紫草的标志性活性成分，主要包括紫草素 (shikonin)、乙酰紫草素 (acetylshikonin)、 $\beta,\beta$ -二甲基丙烯酰紫草素 ( $\beta,\beta$ -dimethylacrylshikonin) 等。其中紫草素与乙酰紫草素的含量占比最高，这类成分是紫草发挥“凉血解毒”功效的核心物质之一，具有抗炎和抗菌作用，可有效抑制创面局部的炎症反应，减少细菌感染的风险。研究表明，紫草素可通过抑制核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 激活调节炎症因子的释放，降低肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 的水平，减轻创面的炎症损伤，同时促进血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 及转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 的表达，提升毛细血管生成和胶原沉积，改善组织微循环，为创面愈合创造良好的微环境<sup>[25]</sup>。紫草素能够增强血管内皮细胞活性并促进毛细血管生成，这恰是“活血通络”的现代机制阐释。此外，紫草素对胶原蛋白代谢有双向调节作用，可在创面愈合早期促进 III 型胶原合成，加快肉芽组织生长；在愈合后期抑制 I 型胶原过度沉积，减少纤维化与瘢痕形成<sup>[26]</sup>。

**1.3.2 多糖类** 紫草多糖是紫草中另一类重要的活性成分，其化学结构复杂，主要由葡萄糖、半乳

糖、阿拉伯糖等单糖通过糖苷键连接而成。紫草多糖在创面愈合过程中主要发挥免疫调节和抗氧化的作用，是紫草“扶正生肌”功能的药理学基础。一方面，紫草多糖可促进巨噬细胞由 M1 型向 M2 型极化，增强对坏死组织和病原微生物的清除能力，同时促进角质形成细胞和成纤维细胞的迁移与增殖，从而加快再上皮化进程<sup>[27]</sup>。此外，紫草多糖能提升超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 等抗氧化酶活性，降低丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平，减轻氧化应激损伤，为组织修复提供稳定的微环境<sup>[28]</sup>。多糖所体现的效应与“解毒、敛疮、生肌”在炎症趋稳至增殖过渡阶段的作用相呼应。

**1.3.3 有机酸及酚类化合物** 紫草中含有多种有机酸及酚类化合物，如咖啡酸、迷迭香酸及其相关代谢物，具有较强的抗氧化和清除自由基能力<sup>[29]</sup>。研究表明，紫草可抑制诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 与环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 表达，减少活性氧 (reactive oxygen specie, ROS) 与活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 的过量生成，从而减轻炎症反应与组织损伤<sup>[30]</sup>。此外，这些酚酸类成分还能促进成纤维细胞分泌胶原蛋白与纤维连接蛋白，直接参与“生肌”过程，并在愈合后期抑制异常胶原沉积，对瘢痕形成具有一定的抑制作用。

**1.3.4 多成分协同作用** 紫草主要成分并非孤立作用，而是在时间和空间上形成了一种功能网络，整体药效体现出“多环节协同”特征：在愈合早期，萘醌类成分凭借强效的抗炎与抗菌作用主导局面，迅速控制感染并减轻炎症损伤；与此同时，酚酸类成分通过抗氧化作用维持局部微环境稳定。进入增殖与重塑期，多糖类的免疫调节功能与萘醌类的促血管生成作用形成合力，共同促进肉芽组织生长和再上皮化；而萘醌类对胶原代谢的双向调节与酚酸类抑制异常沉积的作用则在改善瘢痕质量中相辅相成<sup>[31]</sup>。不同成分通过多条信号通路交汇点形成网络协同，实现多通路整合效应。以紫草乙醇提取物为例，Choi 等<sup>[32]</sup>在成骨分化模型中发现，该提取物能显著增强骨形态发生蛋白 4 (bone morphogenetic protein 4, BMP4) 诱导的碱性磷酸酶活性与矿化水平，提示其对成骨分化具有促进作用。尽管该研究基于成骨体系，研究者指出了紫草乙醇提取物的效

应更可能来自水溶性酚酸与多糖，而非单一萘醌，并提示萘醌可经细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 介导与 Runt 相关转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, Runx2) /成骨特异性转录因子 (Osterix) 汇聚，据此可视为紫草不同化学群共同指向组织再生关键通路的间接证据。

综上，紫草包含的多种活性成分在创面愈合过程中发挥着多成分、多途径效应，为紫草外用制剂的现代化研发提供了药理学基础。更重要的是，这

一多成分协同的整体观也揭示了“凉血活血、解毒生肌”传统功效与现代生物学机制的深层契合，体现了中医药从经验理论向科学证据的转化路径。

## 2 紫草促进创面愈合的作用机制

创面愈合是一个多阶段、多因素参与的复杂生物学过程，涉及炎症反应、氧化应激、免疫调控、血管生成以及细胞增殖与重塑等环节，其中任何一个环节的失衡均可能导致愈合受阻或延迟。因此，从创面愈合的不同阶段探讨紫草的作用机制有助于系统阐明其在皮肤损伤修复中的多靶点优势，见图 1。

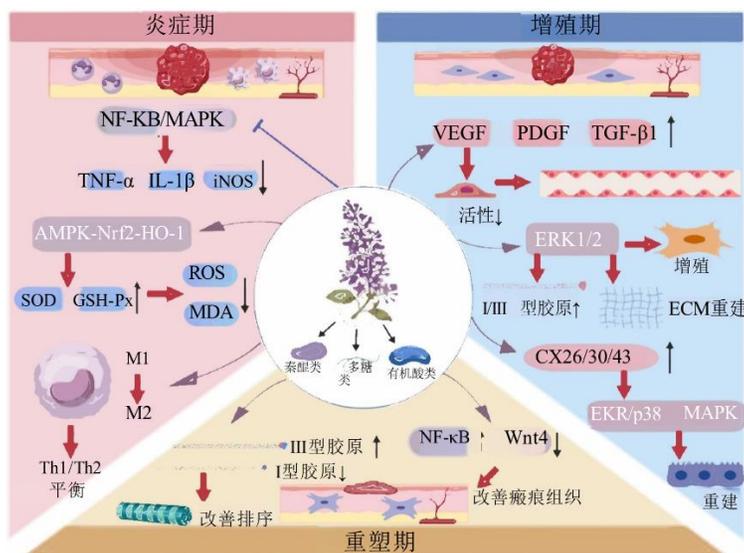


图 1 紫草促进创面愈合的作用机制

Fig. 1 Mechanism of action of *Arnebia Radix* in promoting wound healing

### 2.1 炎症阶段

炎症阶段是创面愈合的首个关键时期，通常发生于损伤后 0~3 d，其主要任务是止血、清除坏死组织与微生物，并为后续修复奠定基础<sup>[33]</sup>。适度炎症可有效限制病原扩散并启动修复反应，但过度或持续炎症则会导致组织损伤加重、纤维化风险增加。因此，精准调控炎症反应的强度与持续时间是促进创面顺利进入增殖期的关键。

**2.1.1 抗炎作用** 炎症反应是创面愈合的早期核心过程，中性粒细胞和巨噬细胞迅速浸润创面并释放多种炎症介质，如 TNF-α、IL-1β 等，同时伴随 ROS 生成，以清除病原体 and 坏死组织。然而，炎症介质的过度释放会损伤正常组织并延缓修复<sup>[33]</sup>。紫草在多项研究中均显示出明显的抗炎作用。在体外实验中，紫草素可在皮肤损伤模型中抑制丝裂原活

化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路的激活，阻断 κB 抑制蛋白 α (inhibitor of kappa B alpha, IκBα) 降解及 NF-κB 核转位，从而下调 iNOS、COX-2 及多种促炎因子的表达<sup>[34]</sup>。Luo 等<sup>[35]</sup>在糖尿病大鼠创面模型中发现，紫草素可通过调控 MAPK 信号通路降低 TNF-α 与 IL-1β 的表达，进而缩短创面愈合时间。此外，Cen 等<sup>[36]</sup>针对糖尿病难愈性创面的动物实验进一步揭示，紫草素可通过抑制创面组织中核因子活化 T 细胞 5 (nuclear factor of activated T-cells 5, NFAT5) 的异常表达，调控 NFAT5/腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 通路而保护线粒体功能，抑制了通路下游的关键信号分子及炎症效应因子的激活，从而缩短愈合时间，进一步从代谢-炎症交叉角度解释其抑炎

促愈作用。Xue 等<sup>[37]</sup>在大鼠创面模型中观察到,紫草素组炎性细胞浸润明显减少,坏死组织清除加快,促进了炎症期向增殖期的过渡;ELISA 与免疫组化检测提示了促炎因子下调、抗炎因子上调的变化,同时伴随胶原沉积增加与血管生成增强,表面紫草素在抑制过度炎症的同时可促进修复。复方外用制剂层面,袁文博等<sup>[38]</sup>以含紫草成分的掩味型紫草红花乳膏剂为研究对象,在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激的 RAW264.7 巨噬细胞模型中发现,该制剂可抑制巨噬细胞增殖并降低促炎因子表达,提示其通过限制炎症细胞活化来降低炎症反应强度,可为创面愈合创造有利条件。该研究结果表明,紫草复方制剂在整体应用层面同样具备显著的抗炎活性,与其单体成分的作用机制相互印证。

**2.1.2 抗氧化作用** 氧化应激在创面愈合的炎症期中与炎症反应相互作用,是导致组织持续损伤和修复延迟的重要因素;创面愈合炎症阶段产生过量的 ROS 会破坏组织氧化还原平衡,导致脂质过氧化、蛋白质和 DNA 损伤,加剧组织破坏,并与炎症反应形成恶性循环,阻碍愈合进程。因此,有效清除过量 ROS、恢复氧化还原平衡,对于促进创面由炎症期向增殖期平稳过渡至关重要。紫草及其活性成分则被证实具有显著的抗氧化能力。紫草素可通过激活 AMPK/核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) /血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号通路,提高 SOD、GSH-Px 活性,并减少 MDA 的生成,从而减轻氧化应激对细胞的损害<sup>[39]</sup>。在体外中波紫外线 B (ultraviolet B, UVB) 光损伤的人角质形成细胞模型中,含紫草成分的传统外用方剂紫云膏在 UVB 照射的人角质形成细胞中可通过激活 Nrf2/抗氧化反应元件 (oxidative response element, ARE) 信号通路并抑制 MAPK/激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 通路,降低 ROS 生成和炎症介质表达,从而发挥抗氧化与抗炎的双重保护作用,为其在皮肤修复中的应用提供了机制依据<sup>[40]</sup>。研究显示,紫草提取物展现出清除自由基的能力,通过上调血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR2) 的磷酸化水平,激活 Akt 与 p38 信号通路,抵消氧化应激对血管生成的不利影响,从而改善创面微环境并加速创面闭合,为紫草类成分在氧化应激相关慢性创面治疗中的应用提供了新证据<sup>[41]</sup>。与常规湿性敷料相比,含紫草提取物的创面敷料通过加强抗氧化,

在 8 周治疗期内可更显著降低创面深度并加速闭合,提示其在慢性糖尿病溃疡中能提高愈合效率,同时具备成本低、使用方便的优势<sup>[42]</sup>。综上,紫草及其活性成分可通过提升抗氧化酶活性、降低 ROS 水平并保护血管,减弱炎症-氧化应激的恶性循环、维持血管生成相关功能。

**2.1.3 调节免疫作用** 创面愈合进程高度依赖于免疫细胞与皮肤细胞之间的协同作用。其中,巨噬细胞和淋巴细胞负责清除坏死组织、调控炎症反应;同时,它们还进一步促进角质形成细胞和上皮细胞的募集与增殖,从而共同保障修复的成功完成。紫草及其主要活性成分能够调控先天性与适应性免疫反应,促进免疫细胞向促修复表型转化,重建免疫稳态,优化组织修复的微环境。研究显示,紫草素能够有效抑制促炎性的 M1 型极化,并促进修复性的 M2 型极化,降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等促炎因子的表达,同时上调抗炎因子水平,进而加速炎症期的消退。在免疫相关模型研究中,He 等<sup>[43]</sup>在胶原诱导性关节炎模型中证实,紫草素可减少 M1 型巨噬细胞比例,减轻关节炎炎症损伤;Pan 等<sup>[44]</sup>在脓毒症模型中发现, $\beta$ -羟基异戊酰紫草素通过 AMPK/Nrf2 信号通路调控巨噬细胞极化,提高脓毒症小鼠生存率并降低全身炎症负荷。在适应性免疫方面,紫草提取物可调节 T 细胞亚群的分布与功能。Oh 等<sup>[45]</sup>研究表明,紫草提取物可降低 Th2 型细胞因子 IL-4 和 IL-13 的水平,部分恢复 Th1/Th2 免疫平衡。曾巧煌<sup>[46]</sup>通过小鼠同种异体皮肤移植模型进一步发现,紫草素可抑制 T 淋巴细胞增殖,减少 IL-2、 $\gamma$ -干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 等 T 细胞活化相关因子的分泌,其机制可能与抑制 I $\kappa$ B 激酶  $\beta$  (I $\kappa$ B kinase  $\beta$ , IKK $\beta$ ) 活性及阻断氨基末端激酶 (jun kinase, JNK) 信号通路有关,从而减轻 T 细胞介导的组织免疫损伤。综上所述,紫草及其活性成分通过双向调节免疫反应,在维持必要免疫防御功能的同时,抑制过度炎症及免疫攻击,不仅有助于难愈性创面的修复,也为紫草在免疫相关皮肤疾病中的应用提供了理论依据。

## 2.2 增殖期

增殖期是创面愈合的核心阶段(通常自损伤后第 4 天起至第 21 天),是机体修复进程中最为活跃的时期。此阶段以成纤维细胞、内皮细胞和角质形成细胞的大量迁移与增殖为特征,该过程直接决定了创面闭合速度和瘢痕形成质量,若血供不足或肉

芽组织生成延迟,则常导致慢性难愈合性创口<sup>[47]</sup>。紫草在增殖期通过促进血管新生、加快肉芽组织成熟以及推动再上皮化加速修复进程。近年来,这些效应已在慢性溃疡、糖尿病足、烧伤等多种模型中得到验证,并可由含紫草成分的外用制剂在体内复现,使紫草成为增殖期治疗的潜在优势药物来源。

**2.2.1 促血管新生** 血管新生是增殖期的关键环节,其通过向创面输送氧气与营养物质为细胞增殖与基质沉积提供保障,紫草素在多模型中显著促进毛细血管新生。Notch 1 受体(Notch homolog 1 translocation-associated receptor, Notch1)在病理性慢性创面中往往持续激活,抑制造成新生血管成熟受限。谢军等<sup>[48]</sup>在大鼠皮肤溃疡模型中发现,紫草素干预组创面 CD34 抗原(cluster of differentiation 34, CD34)阳性血管数量明显增加,且高剂量组优于低剂量组;同时,紫草素能够上调 VEGF 和 TGF- $\beta$ 1 水平并下调 Notch1 受体表达;这些变化与血管生成活跃密切相关。张龙等<sup>[49]</sup>进一步发现,紫草素能够抑制微小 RNA-29b-3p(microRNA-29b-3p, miR-29b-3p)的表达,从而解除其对 VEGFA 的抑制作用,提示新生毛细血管形成得到增强,溃疡区的血管生成能力提升,进而促进了溃疡愈合。在烧伤修复研究中,紫草同样展现出促进血管生成的重要作用。曾静等<sup>[50]</sup>通过研究观察到紫草素能够上调创面组织中基质细胞衍生因子-1 $\alpha$ (stromal cell-derived factor-1 $\alpha$ , SDF-1 $\alpha$ )及 C-X-C 趋化因子受体 4(C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)的 mRNA 与蛋白表达,提示其通过激活 SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 信号轴,增强内皮细胞的募集与迁移,加速新生毛细血管的形成,改善局部血供,进一步促进再上皮化进程。综上所述,紫草通过多靶点促进血管生成,为肉芽组织形成和再上皮化提供血液供应保障。

**2.2.2 促肉芽组织生成** 肉芽组织是创面愈合的重要标志,其主要由成纤维细胞、内皮细胞及新生细胞外基质(extracellular matrix, ECM)构成。肉芽组织的及时、充分形成是增殖期顺利推进的核心环节。紫草促进成纤维细胞增殖与迁移能够加快肉芽组织生成并提高胶原沉积水平。研究表明,紫草素在体外能够通过调控 ERK1/2 通路促进人牙龈成纤维细胞的增殖与迁移,并增强 I 型胶原等细胞外基质的合成,从而在增殖期加速肉芽组织形成<sup>[51]</sup>。吴庭辉<sup>[52]</sup>通过研究发现,紫草素能增加烧烫伤小鼠

创面成纤维细胞和新生毛细血管数量,提升肉芽组织厚度与质量,并加速胶原沉积和基质重建。此效应与紫草素增强细胞增殖活性、调控 B 淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)/B 淋巴瘤-2 相关 X 蛋白(B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax)平衡以抑制过度凋亡密切相关。郭伟等<sup>[53]</sup>研究显示,紫草生肌膏可提高肛瘘模型大鼠 VEGF、胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)等水平,成纤维细胞和新生毛细血管数量显著增加,胶原纤维排列更加规则,促进大鼠肉芽组织充盈,从复合制剂的角度证实了紫草在促进肉芽组织生成方面的作用,是其单体成分机制研究的有效补充。

**2.2.3 再上皮化** 再上皮化是创面愈合增殖期的关键环节,其主要依赖于角质形成细胞在创缘的迁移、增殖及分化,最终实现表皮屏障功能的重建<sup>[47]</sup>。动物实验结果显示,与对照组相比,紫草素中、高剂量组在 7、21 d 的创面愈合率显著提高,且 21 d 时达到完全上皮覆盖<sup>[54]</sup>。在慢性皮肤溃疡大鼠模型中,紫草素干预 7、12 d 后表皮层及真皮层细胞数明显增多,皮肤厚度增加,炎性细胞浸润减轻,且 12 d 时已出现表皮新生,而模型组同期仍缺乏完整皮肤结构;进一步机制研究显示,紫草素可上调连接蛋白 26(connexin 26, Cx26)、Cx43 表达,增强细胞间通讯,进而促进角质形成细胞的迁移和分化,加快再上皮化进程<sup>[55]</sup>。另有研究证实,紫草活性成分去氧紫草素可促进角质形成细胞迁移与增殖,激活 ERK 与 p38 MAPK 信号通路,并在小鼠模型中加快创面闭合,提示其对增殖期再上皮化具有积极作用<sup>[56]</sup>。因此,紫草在增殖期通过多通路协同促进细胞增殖、血管生成与上皮重建,为创面提供了结构与营养基础。

### 2.3 重塑阶段

重塑期是创面愈合的末期阶段,其主要特征包括胶原纤维的沉积与重组以及瘢痕组织的形成和成熟,此过程伴随成纤维细胞及肌成纤维细胞活性的调控,以及 I 型与 III 型胶原比例的动态变化。适度的重塑可增强瘢痕的力学强度并减少病理性增生,而异常调控则易导致肥厚性瘢痕或瘢痕疙瘩的形成。有研究表明,通过天狼星红染色及二次谐波显微成像提示紫草素干预能够提高创面胶原纤维密度,胶原排列更为规整,同时伴随 Wnt4 蛋白(wingless-type MMTV integration site family member 4, Wnt4)

上调及 NF-κB 通路抑制，这些变化有利于促进胶原重塑并改善瘢痕质量<sup>[52]</sup>。Fan 等<sup>[57]</sup>在肥厚性瘢痕成纤维细胞实验中发现，紫草素能够抑制 TGF-β1 诱导的胶原 I/III 合成和 α-平滑肌肌动蛋白 (alpha-smooth muscle actin, α-SMA) 表达，并通过调控 MAPK 及凋亡相关通路减弱瘢痕成纤维细胞活性。Zhang 等<sup>[58]</sup>研究揭示紫草素可通过 AMPK/ 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路诱导瘢痕成纤维细胞自噬，减少胶原沉积并改善瘢痕组织结构。TGF-β/Smad 是重塑期里核心的通路之一，其既驱动胶原合成、肉芽组织成熟，也决定后期是否会走向瘢痕肥厚。近年研究显示，以紫草为主体的复方提取物，在屏障破坏模型的角质形成细胞中可上调 TGF-β/Smad 信号活性，恢复 I 型前胶原合成，并维持透明质酸稳态，最终改善 ECM 完整性与屏障修复<sup>[59]</sup>。上述结果共同表明，紫草素不仅促进创面结构的重建，同时在胶原沉积与瘢痕形成的动态调控中发挥积极作用。

### 3 紫草外用制剂

中药外用创面治疗中具有操作简便、作用直达病所、不良反应少等优势。紫草的外用制剂形式多样，包括软膏剂、油膏剂、散剂、洗剂及搽剂等传统剂型，多应用于烧烫伤、慢性溃疡、褥疮及肛肠疾病术后。随着现代药剂学的发展，又逐渐衍生

出纳米乳、纳米纤维膜敷料、水凝胶、微针及微囊等新型制剂。此类制剂除了可承载药物有效递送至创面局部外，还能形成物理保护屏障，维持湿润微环境，为创面愈合提供理想微环境，进一步拓展了其在皮肤损伤性疾病方面的临床应用<sup>[60]</sup>。

#### 3.1 传统中药外用制剂

传统紫草外用制剂以膏剂和油剂为代表，广泛应用于各类皮肤及软组织损伤。膏剂通常以蜂蜡、黄蜡或油脂为基质，配合中药煎熬制成，质地细腻且易于涂敷，具有黏性好、附着力强、持效时间长的优点。在中医外科学理论中，油剂作为外用制剂的重要形式，以植物油为基质熬制药物，其优势不仅在于能够溶解并携带脂溶性药物成分，提升透皮吸收率，还可在创面表面形成保护性油膜，维持湿润环境，减少水分丢失与继发感染。临床研究表明，紫草为主要成分的传统中药外用制剂在抗炎、抗菌、促进肉芽组织生成和上皮修复等方面均发挥了显著作用，显示出良好的促愈合效果 (表 1)。

含紫草复方外用制剂的应用覆盖了腿部溃疡、糖尿病足、烧伤、压疮、肛周术后创面及大疱性皮肤病糜烂面等多种急慢性创面。这表明紫草制剂具有广泛的适应证潜力。表 1 中所列的传统膏剂、油剂在临床实践中展现了明确疗效，这印证了中医外理论的合理性。整体来看，这些制剂在临床疗效

表 1 含紫草复方的外用制剂

Table 1 External preparations containing *Arnebiae Radix* compound

剂型	复方	主要成分	伤口类型	作用效果
膏剂	长皮软膏 <sup>[61]</sup>	当归、紫草、大黄、地黄、地骨皮、象皮粉、锌粉	腿部溃疡创面	愈合时间缩短、病理性瘢痕减少
	生肌玉红膏 <sup>[62]</sup>	当归、白芷、紫草、血竭、甘草、轻粉、白蜡、麻油	糖尿病足溃疡	血红蛋白↑、肉芽组织↑
	复方紫归膏 <sup>[63]</sup>	紫草、当归、乳香、没药、冰片、甘草、儿茶	肛周脓肿术后创面	TNF-α、IL-6↓, VEGF↑, 羟脯氨酸↑
	三黄紫草膏 <sup>[64]</sup>	黄连、黄柏、大黄、紫草、白芷、红花	糖尿病足溃疡	SOD、GSH-Px 活性↑, MDA↓
	紫草膏 <sup>[65]</sup>	紫草、当归、白芷、冰片、麻油、蜂蜡	深 II 度烧伤创面	肉芽组织新鲜充盈, 上皮再生快于对照组
	紫白膏 <sup>[66]</sup>	紫草、白及、大黄、煅石膏、冰片	大鼠肛周创面	TGF-β1、Smad3↓
	三生生新膏 <sup>[67]</sup>	紫草、炉甘石、煅石膏、滑石、龙血竭、当归	大鼠压疮创面	PI3K/Akt 通路↑, VEGF↑
油剂	紫草油 <sup>[68]</sup>	紫草, 白芷, 忍冬藤, 冰片, 麻油	老年压疮创面	VEGF↑, 创面愈合时间缩短
	复方紫草油 <sup>[69]</sup>	紫草、黄连、地榆炭、蛇床子、乳香、没药、鸡血藤、菜籽油	大疱性皮肤病伴糜烂面	降低继发感染率, 改善渗液和疼痛情况
	芪归紫草油 <sup>[70]</sup>	黄芪、当归、大黄、紫草、珍珠粉、麻油	大鼠 IV 期压力性损伤	CRP、TNF-α↓, 创面愈合率↑
	黄连紫草油 <sup>[71]</sup>	黄连、紫草、黄柏、生黄芪、党参、金果榄、赤芍、甘草、麻油	糖尿病足早期溃疡	创缘红肿、渗液明显减少, 感染控制优于对照组

↑表示升高; ↓表示降低。

↑indicates an increase; ↓indicates a decrease.

方面主要体现为3类临床获益：加速愈合和缩短愈合时间、控制炎症和感染及影响瘢痕外观和组织结构完整性。安全性方面，现有临床观察普遍呈现良好耐受性。然而，这些传统剂型也存在固有的局限性，且复方成分复杂，其确切的物质基础与质控标准是实现标准化和广泛推广的挑战。

### 3.2 新型中药外用制剂

传统紫草膏剂与油剂多采用“药物煎熬-滤渣取清-冷凝成膏”的古法制备工艺，虽具有确切疗效，但受制于有效成分提取率及批次间一致性，同时受原料质量与加热时间等因素影响，存在稳定性差、起效缓慢及药物渗透率低等问题。近年来，研究者尝试通过现代制剂技术实现传统方剂的质量可控与剂型升级，这些探索为传统复方制剂的现代化提供了范例，也为新型剂型的研发奠定了质量基础。结合中药紫草与新型材料有望实现药效与递送体系的协同增效，能够有效改善紫草及其多活性成分存在的溶解性差、稳定性不足及皮肤黏膜渗透性不佳等问题，从而显著提升药效发挥与临床应用前景。

**3.2.1 纳米递药系统** 纳米递药系统是近年来药剂学领域的重要发展方向之一。该系统通过将药物封装于纳米尺度载体中，可显著改善药物的溶解性、稳定性及体内分布行为，从而提高生物利用度，减少不良反应，并增强透皮渗透性与局部滞留性。

其中，脂质体凝胶整合了脂质体与凝胶剂型的双重优势，作为生物相容性良好的纳米载体，可同时包封亲水性与疏水性药物；凝胶基质则提供良好的黏附性与缓释特性，使药物在局部维持长效浓度，可减少给药频次，适用于感染性创面及慢性伤口的临床管理。Shu等<sup>[72]</sup>制备了紫草素脂质体并系统评价其抗菌和创面愈合活性。结果显示，该制剂可下调 I- $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B-p65 通路以减轻炎症浸润，在体外对金黄色葡萄球菌具有显著的抑制作用，其机制与破坏细菌细胞膜完整性相关。在耐药菌感染的烧伤大鼠模型中，外用紫草素脂质体较传统紫草油显著促进创面愈合，表现为炎症浸润减轻、肉芽组织形成加速以及创缘上皮化改善。

除脂质体外，纳米乳作为近年来研究较多的新型纳米递药系统，具有粒径小、热力学稳定性高、表面积大和透皮促进能力强等特点。相比传统乳剂，纳米乳粒径一般在20~200 nm，因而在创面或皮肤屏障破损处能够快速弥散并实现均匀药物释放，同时通过改变角质层脂质排布来增强药物的经

皮渗透<sup>[73]</sup>。研究显示，紫草素与沙棘油复合制备的纳米乳进一步负载入壳聚糖电纺纳米纤维支架中，能够在糖尿病大鼠烧伤模型中显著下调基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 水平，促进胶原沉积和再上皮化，加速创面愈合<sup>[74]</sup>。这类纳米乳-纳米纤维复合递药支架不仅克服了紫草素溶解性差和光敏性的不足，还在抗炎、抗菌及调控糖尿病创面异常微环境方面展现出独特优势，为难愈性伤口的治疗提供了新的思路。

电纺高分子纳米纤维膜型敷料因其结构与天然细胞外基质高度相似，能够为细胞黏附、迁移及增殖提供良好支架，同时具备高比表面积及优异的透气与保湿性能，有助于维持创面的湿润环境，从而促进组织修复。Ding等<sup>[75]</sup>将紫草素负载于海藻酸钠-聚乙烯醇复合电纺纳米纤维中，所得材料具有良好的亲水性和适宜的水蒸气透过率。实验结果显示，该敷料兼具抗菌、抗氧化作用，且生物相容性良好，可显著加快创面闭合进程，其机制表现为下调 MMP-9、抑制 I $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号通路活化，同时上调 CD31 抗原与缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 的表达，从而减轻炎症反应并促进血管生成及再上皮化。Arampatzis等<sup>[76]</sup>利用醋酸纤维素和聚己内酯为基质，制备了负载紫草素/烷紫草素衍生物的电纺纳米纤维膜，研究结果表明，醋酸纤维素基质能够实现较高的药物包封率和吸液性，在低剂量下可促进成纤维细胞的黏附与迁移，而高剂量则呈现更强的抑菌作用，对金黄色葡萄球菌等表现出明显抑制活性。

**3.2.2 水凝胶** 水凝胶是由亲水性高分子经物理或化学交联形成的三维网状结构，含水量高、柔软度佳，可紧密贴附于创面并维持湿性愈合环境，有利于气体与代谢物交换，同时具备良好的渗液吸收与缓释特性<sup>[77]</sup>。此外，水凝胶兼具优良的生物相容性及可调控性，通过负载活性药物或中药成分，可实现抗菌、抗炎、促血管生成及抗瘢痕等多重作用。有研究构建了以丝素蛋白-透明质酸为基质、负载三价铁-紫草素纳米颗粒的光固化口腔贴敷水凝胶 (FSH3)<sup>[78]</sup>，在糖尿病大鼠难愈合口腔溃疡模型中，一方面通过近红外光热效应协同破坏耐药菌生物膜、降低过量活性氧和 TNF- $\alpha$  等炎症水平，促使巨噬细胞由 M1 向 M2 表型转化并恢复局部微生态稳态，从而在 7 d 内显著缩小溃疡面积并改善组织结构；该研究提示，紫草素类活性成分可在智能可控释

放的水凝胶平台中实现与传统生长因子敷料不同的复合优势,拓展了紫草向难愈创面转化应用的边界。Bai 等<sup>[79]</sup>开发了一种快速成胶的温敏水凝胶,以壳聚糖/ $\beta$ -甘油磷酸为骨架,复合介孔碳纳米球、一氧化氮供体及紫草素。该水凝胶对常见革兰阳性菌和革兰阴性菌均具有抑制作用,并可在近红外照射下触发一氧化氮持续释放,促进内皮细胞迁移及管腔样结构形成,提示其具促血管生成作用。同时,细胞学检测发现,该水凝胶能够有效抑制成纤维细胞过度增殖,降低  $\alpha$ -SMA 等瘢痕相关因子表达,发挥抗瘢痕效应。研究表明,一种采用碱交联法制备的紫草素/聚乙烯醇 (shikonin/polyvinyl alcohol, SHK/PVA) 复合水凝胶在体外可促进细胞黏附与增殖;实验组动物肉眼观察创面愈合速度快于对照组,且组织学结果显示 SHK/PVA 水凝胶能增加胶原纤维沉积和重排,提升血管生成水平,同时抑制炎症细胞浸润,从而加速肉芽组织形成与再上皮化<sup>[80]</sup>。

**3.2.3 微针贴片** 微针贴片是近年发展迅速的一种新型经皮给药与局部治疗的制剂系统,由柔性基底与其表面密集分布的微米级针尖阵列构成,可选择性穿透角质层而基本不触及痛觉神经末梢,同时能建立跨越皮肤屏障的“微通道”,将生长因子、抗炎药物及抗氧化剂等直接精准递送至表皮-浅真皮层,促进成纤维细胞与角质形成细胞黏附、迁移与增殖<sup>[81]</sup>。近年的糖尿病创面动物模型研究显示,带药微针贴片可通过将活性成分精准递送至创缘真皮层,其愈合曲线优于常规外用处理组,提示其具备明确的药效学优势。同时,微针递药以局部高浓度、缓释暴露为特征,被认为可在维持局部促愈活性的同时降低全身暴露风险,这为后续建立标准化的局部药动学评价提供了方向<sup>[82]</sup>。Ning 等<sup>[83]</sup>将紫草素负载于透明质酸基可溶性微针贴片中,用于肥厚性瘢痕的治疗,结果表明该制剂具有良好的成型性和力学性能,能够在皮肤中快速溶解并实现有效经皮递送。在体外实验中,载药微针能够抑制 TGF- $\beta$ 1 诱导的人瘢痕成纤维细胞增殖,并下调成纤维细胞活化蛋白- $\alpha$  (fibroblast activation protein- $\alpha$ , FAP- $\alpha$ )、I 型胶原  $\alpha$ 1 链 (collagen type I alpha 1 chain, COL1A1) 等纤维化相关基因的表达,从而改善瘢痕细胞的异常活性。该研究提示,微针贴片可作为中药活性成分局部经皮递送的有效载体,保证了药物在靶部位的高效作用,为紫草类成分在瘢痕及慢性创面治疗中的应用开辟了新的思路。

**3.2.4 微囊** 微囊制剂是一种利用天然或合成高分子材料将固体、液体药物或活性成分包裹而成的“核-壳”型载体,药物或活性物质作为核心被一层或多层囊壁包裹。该技术通过囊材形成的保护性屏障,将囊芯与外界环境隔离,从而实现药物释放速率、释放部位及稳定性的精准调控<sup>[84]</sup>。与传统外用制剂相比,微囊不仅能在创面局部实现缓释、持续给药,还可通过壁材的生物活性协同促进组织修复。Lou 等<sup>[85]</sup>以海藻酸钠为囊壁材料制备紫草提取物微囊,体外表表现出约 120 h 的持续释放,并在大鼠创面模型中显示出显著的修复效果,第 11 天创口缩小率达 91.3%;结果表明,微囊化技术有助于改善紫草类成分的溶解性、稳定性及局部递药效率,延长药物在创面局部的作用时间,增强其抗炎和加速上皮化的综合功效。梁莉靖等<sup>[86]</sup>采用明胶-海藻酸钠复凝聚法制备紫草素微囊,通过优化芯壁比、固化剂浓度及乳化条件,获得了成囊性良好、粒径均一的制剂,其包封率可达 81.9%,载药量约 18.3%,有效提升了紫草素的稳定性与控释性能。综上,紫草微囊制剂形式为中药活性成分在慢性难愈性创面治疗中的应用提供了新的递药策略与临床转化方向。

### 3.3 紫草外用制剂与常用促愈合干预手段的比较

生长因子类制剂的优势在于快速拉高细胞增殖与上皮化速度,适用于已控感染、肉芽相对清洁、目标是尽快愈合并减少瘢痕的创面。这类蛋白在污染严重或分泌物多、细菌负荷高的创面上,往往需要先做好充分的清创与感染控制;其价格相对较高,且需频繁、规范的局部给药,依从性是一大限制<sup>[87]</sup>。银敷料的强项是降低细菌负荷、压制感染和生物膜,在污染严重、渗出较多或存在顽固细菌定植的创面上尤其有利,典型如慢性溃疡或烧伤早期。但银离子持续释放也可能对增殖中的角质形成细胞和成纤维细胞产生剂量依赖性细胞毒性,从而在创面转入肉芽充盈及上皮爬行阶段可能抑制上皮化或延缓成熟肉芽质量,因此临床通常建议银敷料更多用于高污染创面的初期或短程控制,而不是长期覆盖于已进入增殖期的清洁肉芽面<sup>[88]</sup>。紫草及其现代化载体在同一外用体系中,往往同时具备抗炎、抗菌、抗氧化与促上皮化等多环节调控能力,部分新型紫草素-水凝胶贴片还尝试实现按时序稳定递药,使其能在污染和渗出环境下先压制过度炎症和细菌,再逐步拉起血管生成与上皮爬行,最终

促进稳定闭合。真正高质量的慢性创面愈合过程并非单纯“杀菌”或“刺激肉芽生长”，而是通过“抑制过度炎症-重建有利的免疫微环境-启动血管生成-促进再上皮化”这一连续过程实现的，并不是孤立的步骤，而可以在同一外用递药平台中按时序被整合实现。这一模式与紫草外用制剂的多重靶点特征在逻辑上高度契合<sup>[89]</sup>。

#### 4 安全性及不良反应

目前临床中使用的紫草外用制剂的共同特征是局部短期、薄涂使用，而非长期、大面积、封闭性高渗透吸收。烧烫伤、浅中度创面与慢性创口患者使用紫草外用制剂外敷治疗后，常规报道的局部不良反应以轻度刺痛、短暂灼热感、轻度瘙痒或轻度红斑为主，多数为一过性刺激反应，不需要停药，也未影响继续换药和创面管理。乳腺癌术后放疗患者中开展的前瞻性、随机、单盲对照研究<sup>[90]</sup>，将主要成分为紫草的紫云膏与常规水油型保湿剂进行比较，连续在放射区域外用数周以预防放射性皮炎，结果显示紫云膏组与对照组在放疗过程中均未出现需停药的严重不良反应，也未观察到严重皮肤毒性因药膏而加重的情况。值得注意的是，虽多数外用传统中草药在临床环境下未见严重过敏停药事件，但在真实世界、尤其是家庭自行长期反复使用时，接触性过敏是目前最需要正视的局部不良反应类型，且风险在开放渗出创面、黏膜区、婴幼儿皮肤屏障未成熟时更高<sup>[91]</sup>。未来在临床研究与推广中，除了报告疗效指标，应规范化报告皮肤不良反应及停药率；高风险人群应控制外用面积与厚度，避免长时间封闭包扎；对复方外用制剂应建立质量一致性和成分标识，避免造成刺激或加速致敏；同时，在前瞻性研究中，应将皮肤安全性提升为次要甚至联合主要终点。

#### 5 结语与展望

紫草作为一种具有多重药理作用的天然药物，在创面修复领域展现出显著潜力，为临床应用与新型制剂开发奠定了坚实基础，值得科研与临床工作者进一步深入探索与推广应用。紫草及其外用制剂通过抗菌、抗炎、抗氧化、促血管生成与再上皮化等多环节协同作用于创面愈合全过程。本文从炎症期-增殖期-重塑期的阶段性生物学过程出发，系统梳理了其促进创面愈合的证据与机制要点。然而，目前相关研究仍存在一定局限：一是作用物质基础的阐释尚不全面，多成分之间的协同及拮抗关系缺

乏系统研究；二是实验模型与疗效评价指标尚未统一，对糖尿病溃疡、静脉性溃疡等慢性难愈创面模型应用不足，疗效评价多局限于创面收缩率，缺乏组织修复质量与瘢痕程度等综合指标；三是高质量临床循证证据仍不足，现有研究多为小样本、单中心观察性研究，缺乏多中心随机对照试验。

未来研究可从以下几方面深化：①加强对紫草主要活性单体及复合成分的物质基础与多靶点网络机制研究，阐明其“成分-通路-效应”关联；②构建更贴近临床病理状态的慢性难愈性创面动物模型与标准化疗效评价体系；③推动紫草与新型递药平台及智能外用材料的深度融合，以提升药物的稳定性、靶向性和缓释性；④借助类器官与器官芯片技术，在人源微环境中动态评估紫草制剂对炎症调控、血管生成及上皮化的多环节效应；⑤结合人工智能，优化处方参数、预测药物释放与皮肤滞留特性；⑥开展多中心、随机对照等高质量临床研究，明确其安全性与有效性，为规范化应用提供循证支撑。

综上，紫草及其外用制剂在炎症控制、组织修复及瘢痕改善等方面具有独特优势。未来研究宜以“传统理论-现代机制-新型制剂-临床验证”为主线，从明确物质基础、构建标准化动物模型与疗效评价体系、优化新型外用制剂及开展高质量临床循证研究等方面持续推进，并结合中医“清热凉血、生肌敛疮”等传统功效理论，深化其现代作用机制的阐释。通过基础研究、制剂创新与临床验证的协同推进，有望推动紫草相关制剂在慢性及难愈性创面防治中的规范化应用，并为中药现代化与临床转化提供借鉴。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Abazari M, Ghaffari A, Rashidzadeh H, *et al.* A systematic review on classification, identification, and healing process of burn wound healing [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2022, 21(1): 18-30.
- [2] Wang Z W, Shi C M. Cellular senescence is a promising target for chronic wounds: A comprehensive review [J]. *Burns Trauma*, 2020, 8: tkaa021.
- [3] Liu Z, Bian X W, Luo L H, *et al.* Spatiotemporal single-cell roadmap of human skin wound healing [J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(3): 479-498.
- [4] Gong Y, Wang P, Cao R, *et al.* Exudate absorbing and antimicrobial hydrogel integrated with multifunctional

- curcumin-loaded magnesium polyphenol network for facilitating burn wound healing [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(22): 22355-22370.
- [5] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 355.
- [6] 陶弘景. 名医别录 [M]. 尚志钧辑校. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 167.
- [7] 陈实功. 外科正宗 [M]. 张印生, 韩学杰点校. 北京: 中医古籍出版社, 1999: 147.
- [8] 钱薇, 顾天, 褚明亮, 等. 紫草素通过糖酵解代谢途径对肺癌 A549 细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用 [J]. *中成药*, 2024, 46(11): 3814-3818.
- [9] Kim H, Shin H Y, Park M, *et al.* Exosome-like vesicles from *Lithospermum erythrorhizon* callus enhanced wound healing by reducing LPS-induced inflammation [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2024, 35: e2410022.
- [10] 刘明鑫, 杨素琴, 夏先昆, 等. 新疆紫草中萘醌类成分提取工艺的优选和抗炎研究 [J]. *武汉工程大学学报*, 2023, 45(4): 401-406.
- [11] 尚志钧. 神农本草经校注 [M]. 北京: 学苑出版社, 2008: 24.
- [12] 佚名. 山海经校注 [M]. 袁珂校注. 台北: 里仁书局, 1982: 58-59.
- [13] 王念孙. 广雅疏证 [M]. 第 2 版. 钟宇讯点校. 北京: 中华书局, 2004: 360.
- [14] 吴普. 吴普本草 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 24.
- [15] 李时珍. 本草纲目: 校点本 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 1109.
- [16] 唐慎微. 重修政和经史证类备用本草 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2010: 730-741.
- [17] 张山雷. 本草正义 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 271.
- [18] 陶弘景. 名医别录 [M]. 尚志钧校注. 北京: 学苑出版社, 1995: 147.
- [19] 甄权. 药性论 [M]. 尚志钧校注. 北京: 人民卫生出版社, 1983: 82.
- [20] 孙思邈. 备急千金要方 [M]. 影印本. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 89.
- [21] 倪朱谟. 本草汇言 [M]. 郑金生, 甄雪燕, 杨梅香校点. 北京: 中医古籍出版社, 2005: 264.
- [22] 杜文燮. 药鉴 [M]. 张向群校注. 北京: 中国中医药出版社, 1993: 112.
- [23] 张介宾. 景岳全书 [M]. 影印本. 赵立勋主校. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 1568.
- [24] 严洁. 得配本草 [M]. 郑金生整理. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 271.
- [25] Yadav S, Sharma A, Ahmad Nayik G, *et al.* Review of shikonin and derivatives: Isolation, chemistry, biosynthesis, pharmacology and toxicology [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 905755.
- [26] Song Y P, Ding Q T, Hao Y W, *et al.* Pharmacological effects of shikonin and its potential in skin repair: A review [J]. *Molecules*, 2023, 28(24): 7950.
- [27] Shedoeva A, Leavesley D, Upton Z, *et al.* Wound healing and the use of medicinal plants [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2019, 2019: 2684108.
- [28] 张博, 谢云亮. 紫草多糖对 CCl<sub>4</sub> 诱导的急性肝损伤小鼠的保护作用及机制研究 [J]. *现代免疫学*, 2018, 38(2): 135-139.
- [29] 刘晓俊, 杨艺妹, 郭巍怡, 等. 基于超高效液相色谱飞行时间质谱的滇紫草成分分析 [J]. *云南化工*, 2025, 52(1): 79-84.
- [30] Jayasooriya R G P T, Lee K T, Choi Y H, *et al.* Antagonistic effects of acetylshikonin on LPS-induced NO and PGE<sub>2</sub> production in BV2 microglial cells via inhibition of ROS/PI3K/Akt-mediated NF- $\kappa$ B signaling and activation of Nrf2-dependent HO-1 [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2015, 51(9): 975-986.
- [31] Fan C, Dong Y, Xie Y, *et al.* Shikonin reduces TGF- $\beta$ 1-induced collagen production and contraction in hypertrophic scar-derived human skin fibroblasts [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(4): 985-991.
- [32] Choi Y H, Kim G S, Choi J H, *et al.* Ethanol extract of *Lithospermum erythrorhizon* Sieb. et Zucc. promotes osteoblastogenesis through the regulation of Runx2 and Osterix [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(2): 610-618.
- [33] Eming S A, Wynn T A, Martin P. Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration [J]. *Science*, 2017, 356(6342): 1026-1030.
- [34] Andújar I, Recio M C, Bacelli T, *et al.* Shikonin reduces oedema induced by phorbol ester by interfering with IkappaB $\alpha$  degradation thus inhibiting translocation of NF-kappaB to the nucleus [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(2): 376-388.
- [35] Luo B X, Ding X F, Hu Y, *et al.* Shikonin hastens diabetic wound healing by inhibiting M1 macrophage polarisation through the MAPK signaling pathway [J]. *Mol Immunol*, 2025, 177: 73-84.
- [36] Cen L S, Cao Y, Zhou Y M, *et al.* Shikonin protects mitochondria through the NFAT5/AMPK pathway for the treatment of diabetic wounds [J]. *World J Diabetes*, 2024, 15(12): 2338-2352.
- [37] Xue C H, Dou J F, Zhang S Z, *et al.* Shikonin potentiates skin wound healing in Sprague-Dawley rats by stimulating fibroblast and endothelial cell proliferation and angiogenesis [J]. *J Gene Med*, 2024, 26(1): e3633.

- [38] 袁文博, 钟宏耀, 成欣怡, 等. 掩味型紫草红花乳膏剂抗炎抗真菌的作用研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(8): 812-822.
- [39] Liu S, Yan W, Hu Y B, *et al.* Shikonin alleviates endothelial cell injury induced by ox-LDL via AMPK/Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5881321.
- [40] Kim H, Zheng Q W, Oh S, *et al.* Anti-photoaging effect of jawoongo via regulating Nrf2/ARE and TGF- $\beta$ /smad signaling in *in vitro* photoaging model [J]. *Appl Sci*, 2023, 13(18): 10425.
- [41] Park J Y, Shin M S, Hwang G S, *et al.* Beneficial effects of deoxyshikonin on delayed wound healing in diabetic mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3660.
- [42] Kamal A M, Ahmed A M, Zekri M G, *et al.* Comparative study between plant extracts “*Lithospermum erythrorhizon*” dressings and standard moist wound dressings in management of diabetic foot ulcers [J]. *QJM*, 2024, 117(Suppl 2): hcae175.290.
- [43] He L, Zhao Y, Liu H, *et al.* Shikonin alleviates collagen-induced arthritis in mice by inhibiting M1 macrophage polarization [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 105: 108551.
- [44] Pan T, Chang Y B, He M, *et al.*  $\beta$ -Hydroxyisovalerylshikonin regulates macrophage polarization via the AMPK/Nrf2 pathway and ameliorates sepsis in mice [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 729-742.
- [45] Oh J S, Kim M, Park M, *et al.* Lithospermum erythrorhizon alleviates atopic dermatitis by modulating Th1/Th2 balance and skin barrier [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 10034.
- [46] 曾巧煌. 紫草素抑制小鼠皮肤移植排斥反应及其免疫调节机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [47] Cialdai F, Risaliti C, Monici M. Role of fibroblasts in wound healing and tissue remodeling on Earth and in space [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 958381.
- [48] 谢军, 毛玉洁, 王思宇, 等. 紫草素对大鼠慢性皮肤溃疡创面愈合及新生血管形成的促进作用及其机制 [J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(1): 39-45.
- [49] 张龙, 王雷, 张婕, 等. 紫草素通过 miR-29b-3p 靶向 VEGFA 对糖尿病足大鼠溃疡愈合的影响及作用机制 [J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(2): 402-406
- [50] 曾静, 高虎. 紫草素调节 SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 通路对烧伤大鼠创面愈合及瘢痕增生的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2025, 27(3): 12-17.
- [51] Imai K, Kato H, Taguchi Y, *et al.* Biological effects of shikonin in human gingival fibroblasts via ERK 1/2 signaling pathway [J]. *Molecules*, 2019, 24(19): 3542.
- [52] 吴庭辉. 紫草素对烧烫伤小鼠皮肤愈合的影响及其分子机制分析 [D]. 阿拉尔: 塔里木大学, 2023.
- [53] 郭伟, 闫丽霞, 常少青, 等. 基于转化生长因子- $\beta$ 1 信号通路探讨紫草生肌膏对肛瘘大鼠的干预作用 [J]. 陕西中医, 2023, 44(2): 144-148.
- [54] 杨晓, 何一波, 卢慧敏, 等. 紫草素外敷治疗下肢静脉性溃疡的作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(11): 5540-5543.
- [55] 杜伟鹏, 张现峰, 王晓歌, 等. 紫草素对慢性皮肤溃疡大鼠创面连接蛋白家族的蛋白表达及基因表达水平的影响 [J]. 中医药信息, 2022, 39(3): 50-54.
- [56] Park J Y, Kwak J H, Kang K S, *et al.* Wound healing effects of deoxyshikonin isolated from Jawoongo: *In vitro* and *in vivo* studies [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 199: 128-137.
- [57] Fan C, Xie Y, Dong Y, *et al.* Investigating the potential of Shikonin as a novel hypertrophic scar treatment [J]. *J Biomed Sci*, 2015, 22(1): 70.
- [58] Zhang Q, Wang M M, Deng X W, *et al.* Shikonin promotes hypertrophic scar repair by autophagy of hypertrophic scar-derived fibroblasts [J]. *Acta Cir Bras*, 2023, 38: e384623.
- [59] Lee S, Oh S, Zheng Q W, *et al.* Photoprotective effects of *Lithospermum erythrorhizon* and *Pueraria Lobata* extracts on UVB-induced photoaging: A study on skin barrier protection [J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2024, 40(1): e12950.
- [60] Tang X, Qin H, Gu X S, *et al.* China's landscape in regenerative medicine [J]. *Biomaterials*, 2017, 124: 78-94.
- [61] Pang Y Y, Li Y, Kui G, *et al.* Efficacy of a Chinese herbal medicine compound Zhangpi Ointment against hydroxyurea-induced leg ulcers: A prospective, randomized, open-label, controlled clinical trial [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 9329465.
- [62] 杜玉青, 李友山, 刘亚莉, 等. 生肌玉红膏治疗糖尿病足溃疡疗效的系统评价 [J]. 世界中医药, 2021, 16(22): 3342-3347.
- [63] 徐玉峰. 外用复方紫归膏对肛周脓肿术后创面愈合的疗效观察及其机理研究 [D]. 成都: 成都医学院, 2022.
- [64] 赵铭坤, 王猛. 三黄紫草膏联合硫辛酸对糖尿病足创面修复及血清炎症、疼痛因子及氧化应激指标水平的影响 [J]. 转化医学杂志, 2025, 14(7): 150-154.
- [65] 覃薛文, 贺涟漪, 向鹏, 等. 紫草膏治疗深 II 度烧伤 30 例临床观察 [J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(8): 18-20.
- [66] 王菁, 汪昭楚, 李阳, 等. 紫白膏对大鼠肛周创面愈合及 TGF- $\beta$ 1、Smad3 表达的影响 [J]. 福建中医药, 2023, 54(8): 27-30.
- [67] 高翔, 洪利凯, 沈薇, 等. 基于 PI3K/Akt 信号轴探究三

- 石生新膏对大鼠压疮面愈合的影响 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(9): 1299-1304.
- [68] 梁姣, 袁雯, 王晓娟. 紫草油联合化痰生肌方对老年压力性损伤患者创面愈合时间及血管内皮生长因子表达的影响 [J]. 陕西中医, 2023, 44(12): 1722-1725.
- [69] 袁丽娜, 吴建, 周萍. 复方紫草油对大疱性皮肤病糜烂面继发感染干预的研究 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2023, 33(22): 12-15.
- [70] 程红, 马希佳, 任娟, 等. 芪归紫草油干预大鼠 IV 期压力性损伤的实验研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(2): 210-212.
- [71] 鲁铭, 马湘玉. 黄连紫草油纱条治疗糖尿病足早期溃疡的效果观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(5): 98-100.
- [72] Shu G, Xu D, Zhang W, *et al.* Preparation of shikonin liposome and evaluation of its *in vitro* antibacterial and *in vivo* infected wound healing activity [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 154035.
- [73] Elsewedy H S. Insights of nanoemulsion as a drug delivery system: An overview of current trends and applications [J]. *Ind J Pharm Edu Res*, 2025, 59(2): 472-492.
- [74] Kaur K, Singh A, Rajput N, *et al.* Fabrication and characterization of shikonin and sea buckthorn endowed nanoemulsion reinforcing electrospun scaffolds for treatment of diabetic wounds [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2024, 92: 105311.
- [75] Ding C B, Yang J L, Wang N, *et al.* Sodium alginate/polyvinyl alcohol nanofibers loaded with Shikonin for diabetic wound healing: *In vivo* and *in vitro* evaluation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 262(Pt 1): 129937.
- [76] Arampatzis A S, Kontogiannopoulos K N, Theodoridis K, *et al.* Electrospun wound dressings containing bioactive natural products: Physico-chemical characterization and biological assessment [J]. *Biomater Res*, 2021, 25(1): 23.
- [77] Zhang W, Liu L L, Cheng H, *et al.* Hydrogel-based dressings designed to facilitate wound healing [J]. *Mater Adv*, 2024, 5(4): 1364-1394.
- [78] Chen X J, Li Z P, Ge X X, *et al.* Ferric iron/shikonin nanoparticle-embedded hydrogels with robust adhesion and healing functions for treating oral ulcers in diabetes [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(45): 2405463.
- [79] Bai D M, Cheng H X, Mei J M, *et al.* Rapid formed temperature-sensitive hydrogel for the multi-effective wound healing of deep second-degree burn with shikonin based scar prevention [J]. *Biomater Adv*, 2024, 160: 213851.
- [80] Wang P, Zheng F H, Guo M, *et al.* Shikonin delivery strategy through alkali-crosslinked polyvinyl alcohol hydrogel promotes effective wound healing [J]. *New J Chem*, 2024, 48(8): 3492-3500.
- [81] 陈雅婷, 吴玥, 邓子贤, 等. 微针在促伤口愈合中应用的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(4): 557-564.
- [82] Liu C J, Liu K, Zhang D, *et al.* Dual-layer microneedles with NO/O<sub>2</sub> releasing for diabetic wound healing via neurogenesis, angiogenesis, and immune modulation [J]. *Bioact Mater*, 2024, 46: 213-228.
- [83] Ning X Y, Wiraja C, Chew W T S, *et al.* Transdermal delivery of Chinese herbal medicine extract using dissolvable microneedles for hypertrophic scar treatment [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9): 2937-2944.
- [84] Lengyel M, Kállai-Szabó N, Antal V, *et al.* Microparticles, microspheres, and microcapsules for advanced drug delivery [J]. *Sci Pharm*, 2019, 87(3): 20.
- [85] Lou C W, Chang C Y, Wu Z H, *et al.* The optimal extracting process, manufacturing technique and biological evaluation of *Lithospermum erythrorhizon* microcapsules [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2015, 48: 165-171.
- [86] 梁莉靖, 岳贵娟, 刘明玉, 等. 紫草素明胶-海藻酸钠微囊制备 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(7): 89-92.
- [87] Mullin J A, Rahmani E, Kiick K L, *et al.* Growth factors and growth factor gene therapies for treating chronic wounds [J]. *Bioeng Transl Med*, 2023, 9(3): e10642.
- [88] Liang K T, Liu Y, Jiang F T. Analysis of therapeutic effect of silver-based dressings on chronic wound healing [J]. *Int Wound J*, 2024, 21(8): e70006.
- [89] Kuan C H, Chang L, Ho C Y, *et al.* Immunomodulatory hydrogel orchestrates pro-regenerative response of macrophages and angiogenesis for chronic wound healing [J]. *Biomaterials*, 2025, 314: 122848.
- [90] Kim E H, Bin Park S, Jin H Y, *et al.* Comparative efficacy of Jaungo, a traditional herbal ointment, and a water-in-oil type non-steroidal moisturizer for radiation-induced dermatitis in patients with breast cancer: A prospective, randomized, single-blind, pilot study [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1216668.
- [91] Barvaliya M J, Chetan A C, Chandan N, *et al.* Suspected cutaneous adverse drug reactions reported with traditional medicines: Analysis of data for United Nations Asia region from WHO Vigibase [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1088841.