

中药汤剂干预糖尿病足药理作用及临床应用研究进展

李鑫蕊<sup>1</sup>, 张新军<sup>1\*</sup>, 孙新茹<sup>1</sup>, 王玉清<sup>1</sup>, 肖康宁<sup>1</sup>, 马俊国<sup>2</sup>, 吕海霞<sup>1,3</sup>, 刘善新<sup>1</sup>, 苏 酩<sup>1\*</sup>

(1. 山东省中医药研究院, 山东 济南 250014; 2. 山东中大药业有限公司, 山东 济南 250101; 3. 山东中医药大学药物研究院, 山东 济南 250355)

**摘要:** 糖尿病足是导致糖尿病患者截肢和死亡的主要原因。中药干预糖尿病足有着非常丰富的经验, 可在常规治疗基础上联用中药发挥益气活血、化瘀通络等功效, 有效缩短创面愈合时间, 提高患者生活质量, 而且具有多靶点、多通路、疗效显著、不良反应少等独特优势。汤剂是中药中应用最早、最广泛的剂型之一, 组方灵活, 可随证加减, 具有价格低廉、吸收快、起效快、作用强等特点, 四妙勇安汤、顾步汤、当归四逆汤等经典中药汤剂干预糖尿病足溃疡疗效显著。研究发现, 中药汤剂通过调控 Wnt/ $\beta$ -catenin、PI3K/Akt、Notch、AGEs/RAGE、Nrf2 等信号通路, 发挥降低血糖、抑制炎症反应、改善氧化应激、促进血管新生等作用, 进而加速糖尿病足溃疡创面修复进程。本文系统梳理中药汤剂干预糖尿病足的作用机制, 以期为开发治疗糖尿病足的中药制剂提供参考。

**关键词:** 中药; 汤剂; 糖尿病足; 药理作用; 临床应用

**中图分类号:** R285.5; R287      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1001-1528(2025)11-3697-06  
**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.11.024

糖尿病足是糖尿病因血管和神经病理损伤引起的常见并发症, 是导致患者截肢和死亡的主要原因<sup>[1-2]</sup>。全世界每年大约有 1 860 万人受到影响, 5 年死亡率约为 30%<sup>[3]</sup>。糖尿病足具有高发病率、高复发率、高致残率、高死亡率、低治愈率的特点, 已成为了严重的公共健康问题<sup>[4]</sup>。糖尿病足的发病机制错综复杂。西医认为外周血管和外周神经病变是其发病的基础因素<sup>[5]</sup>, 多元醇通路的激活、微循环障碍、晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 的增多以及氧化应激反应的代谢异常推动着糖尿病足的发生发展<sup>[6]</sup>。此外, 糖尿病足的发病机制还与免疫反应<sup>[7]</sup>、感染、遗传因素<sup>[8]</sup>密切相关。目前多采用介入手术、负压封闭引流技术、截肢等方法治疗糖尿病足, 但单纯西医治疗效果难以达到令人满意的程度。

中药汤剂在治疗糖尿病足溃疡中发挥着重要的作用。樊家乙等<sup>[9]</sup>发现, 在常规治疗的基础上, 给予糖尿病足气阴两虚兼瘀证患者口服桃红四物汤合自拟补气养阴汤可提高临床疗效。中药汤剂能够调控多条信号通路, 降低血糖、抑制炎症反应, 改善氧化应激, 促进创面组织上皮化、肉芽组织形成、血管新生, 进而改善糖尿病足溃疡发生发展。本文系统梳理中药汤剂治疗糖尿病足的作用及机制, 以期为开发治疗糖尿病足的中药制剂提供参考。

1 中医对糖尿病足及汤剂的认识

糖尿病足属于中医“消渴”“脱疽”范畴, 《外台秘要》中记载:“消渴病多发痈疽”, 《灵枢·痈疽》记载:“发于足指, 名脱痈。其状赤黑, 死不治; 不赤黑, 不死。不衰, 急斩之, 不则死矣”<sup>[10]</sup>。糖尿病足的病机为久病消渴、气血亏虚、营卫失调、脉络瘀结等导致肢端失调、足部疼痛麻木、腐肉不脱、新肉不生。《外科正宗》记载:“夫脱疽者, 外腐而内坏也。此因平昔厚味膏粱, 熏蒸脏腑, 丹石补药消烁肾水, 房劳过度, 气竭精伤……其蕴蓄于脏腑者, 终成燥热火症, 其毒积于骨髓者, 终为疽毒阴疮”<sup>[11]</sup>。《素问·生气通天论》曰:“营气不从, 逆于肉理, 乃生痈肿”<sup>[12]</sup>。糖尿病足中医辨证分为气阴两虚型、气虚血瘀型、湿热壅盛型, 其中气阴两虚型具体表现为舌淡暗, 脉细弱, 破溃后创面浅表、苍白、少量渗出等; 气虚血瘀型表现为舌质淡有瘀斑, 脉弦细弱, 溃疡面久而不愈、渗液清稀等; 湿热壅盛型表现为患肢肿胀或疼痛, 足趾青紫, 溃疡面红肿等<sup>[13]</sup>。中医治疗糖尿病足以“扶正祛邪”为基本原则, 通过整体调节实现“益气活血、通经活络、化瘀生肌”。

“在外之症必根于内”。汤剂, 别称“汤头”“汤液”, 是中医药中应用最早、应用最广泛的剂型之一, 采用中医辨证论治, 具有制备简单、组方灵活、随证加减、精准给

收稿日期: 2025-02-10  
基金项目: 山东中医药科技项目 (Q-2023169)  
作者简介: 李鑫蕊 (1995—), 女, 硕士, 助理研究员, 从事中药制剂、药效物质基础及作用机制研究。E-mail: lxr1506@163.com  
\* 通信作者: 张新军 (1978—), 男, 副研究员, 从事中药制剂、药效物质基础及作用机制研究。E-mail: 82603664@qq.com  
苏 酩 (1988—), 女, 硕士, 副研究员, 从事中药制剂、药效物质基础及作用机制研究。Tel: (0531) 82949813, E-mail: suming0926@163.com



反应，导致神经、血管的病理改变和创面愈合延迟<sup>[36]</sup>。研究证实，AGEs/RAGE 信号通路与糖尿病足溃疡的愈合和新血管的生成密切相关<sup>[37-39]</sup>。Zhang 等<sup>[40]</sup>建立糖尿病足溃疡大鼠模型和人真皮成纤维细胞模型，发现当归四逆汤可以调控 AGEs/RAGE/转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）/Smad2/3 信号通路，发挥促进糖尿病足溃疡伤口愈合的作用。徐杰男等<sup>[41-42]</sup>研究表明，益气化痰方促进糖尿病性难愈创面血管新生和加速创面修复愈合的作用机制可能是调控 AGEs/RAGE/角质形成细胞（keratinocytes，KCs）和 AGEs/RAGE/NF-κB 信号通路，从而降低 AGEs 蓄积和 RAGE 的表达并阻断两者结合。

2.5 其他 缺氧诱导因子-1（hypoxia inducible factor-1，HIF-1）、细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）、核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor

erythroid 2-related factor 2，Nrf2）等信号通路也是中药汤剂干预糖尿病足的重要途径。凌含鹏等<sup>[43]</sup>建立糖尿病足大鼠模型，自拟糖尿病足 1 号方能改善血管氧供状态，修复血管内皮，促进血管新生，其作用机制可能是调控 HIF-1α/基质细胞衍生因子-1（stromal cell-derived factor-1，SDF-1）信号通路，降低 HIF-1α、SDF-1 表达。补阳还五汤促糖尿病足溃疡愈合的作用机制可能是激活 ERK 信号通路来促进角质形成细胞的增殖和迁移<sup>[44]</sup>。三黄消炎方通过激活 AMP 依赖的蛋白激酶 [adenosine 5'-monophosphate（AMP）-activated protein kinase，AMPK] /Nrf2 信号通路调节高迁移率族蛋白 B1（high mobility group box-1 protein，HMGB1）介导的异常炎症微环境改善糖尿病足<sup>[45]</sup>。

中药汤剂干预糖尿病足作用机制见表 1。

表 1 中药汤剂干预糖尿病足作用机制

中药汤剂	组成	研究对象	给药剂量/时间	作用机制	文献
顾步汤	黄芪、石斛、当归、金银花、牛膝、紫花地丁、蒲公英、菊花、人参、甘草	RAW264. 7 细胞、NIH/3T3 细胞	小鼠灌胃 2、3、4 g/kg，7 d，制备含药血清，培养 48 h	刺激巨噬细胞极化，提高 NIH/3T3 细胞迁移率，调控 Wnt/β-catenin 信号通路相关蛋白表达	[22]
四妙勇安汤	金银花、玄参、当归、甘草	糖尿病溃疡大鼠	10 mL/kg，14 d	调控 Wnt/β-catenin 信号通路，促进创面愈合	[23]
破瘀汤	生石膏、白芷、葛根、桃仁、红花、黄连、竹茹、枳实、半夏、川芎、熟地黄、当归、陈皮、茯苓、白芍、甘草	缺血性糖尿病足溃疡大鼠	5、10、20 mL/kg，4 周	调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路，促进 VEGFR-2 蛋白表达	[25]
消肿止痛合剂	当归、川芎、桃仁、红花、赤芍、生地、三七、木香、青皮、泽兰、甘草	糖尿病溃疡大鼠	10 mL/kg，14 d	调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路，减轻创面炎症	[26]
黄芪阳和汤	熟地、肉桂、麻黄、鹿角胶、白芥子、姜炭、生甘草、生黄芪	糖尿病溃疡大鼠	8. 5、17 g/kg，4 周	调控 PI3K/Akt/NF-κB 信号通路，抑制炎症反应，促进血管新生	[27]
补虚化痰汤	黄芪、黄精、太子参、桃仁、丹参	糖尿病溃疡大鼠	0. 7 g/mL，14 d	调控 PI3K/Akt/eNOS 信号通路，促进血管生成和创面愈合	[28]
回阳生肌汤	黄芪、白术、茯苓、苍术、肉桂、附子、鹿角霜、木瓜、白芥子、白芷、熟地、北沙参	糖尿病溃疡小鼠	19. 93 g/kg，14 d	调控 EGFR/PI3K/Akt 信号通路，促进表皮细胞增殖	[29]
软坚清脉方	垂盆草、海藻、豨莶草、蒲黄	糖尿病溃疡小鼠	62. 5、125、500 mg/kg，15 d	调控 PI3K/Akt/VEGF 信号通路，促进肉芽组织形成	[30]
当归补血汤	当归、黄芪	糖尿病溃疡大鼠	5 g/kg，21 d	调控 Notch 信号通路，降低炎症，促进伤口愈合	[35]
当归四逆汤	当归、细辛、芍药、甘草、桂枝、通草、大枣	糖尿病足溃疡大鼠、人真皮成纤维细胞 HDF-a	体内：2. 7、5. 4、10. 8 g/kg，21 d 体外：大鼠含药血清，24 h	调控 AGEs/RAGE/TGF-β/Smad2/3 信号通路，促进伤口愈合	[40]
益气化痰方	生黄芪、太子参、黄精、丹参、桃仁、地龙	糖尿病溃疡大鼠	11. 61 g/kg，8 周	调控 AGEs/RAGE 信号通路，降低 AGEs 蓄积和 RAGE 表达	[41-42]
自拟糖尿病足 1 号方	黄芪、威灵仙、川牛膝、丹参、太子参、川芎、生地黄、附子	糖尿病溃疡大鼠	20、40 g/kg，8 周	调控 HIF-1α/SDF-1 信号通路，降低血糖	[43]
补阳还五汤	生黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、红花、桃仁	HaCaT 细胞	0、5、10、15、25、50 mg/mL，24 h	调控 ERK 信号通路，促进角质形成细胞的增殖和迁移	[44]
三黄消炎方	大黄、黄芩、黄柏、板蓝根、连翘、拳参、鸭跖草、甘草、黄连、山楂、虎杖	糖尿病溃疡大鼠、小鼠和 RAW264. 7 细胞	体内：大鼠 1. 47 g/kg，4 周；小鼠 2. 12 g/kg，2 周 体外：大鼠含药血清，24 h	调控 AMPK/Nrf2 信号通路，抑制炎症反应	[45]

3 临床应用

3.1 四妙勇安汤 四妙勇安汤是治疗脱疽的经典方剂，最早出现于《华佗神医秘传》，后被收录于《验方新编》，是目前治疗糖尿病足溃疡使用频次最高的经方之一<sup>[46]</sup>。劳美铃等<sup>[47]</sup>随机将 260 例 Wagner 0 级糖尿病足患者分为对照组和治疗组（四妙勇安汤加味结合电针夹脊穴治疗），研究发

现，治疗组总有效率高于对照组，中医证候评分（患肢麻木疼痛、肢软乏力等）、炎症因子水平〔白细胞介素（interleukin，IL）-1、IL-6 等〕等指标均得到改善。陈啸等<sup>[48]</sup>研究发现，四妙勇安汤可以促进糖尿病足溃疡患者的创面血管新生，促进创面愈合，减轻炎症反应。张峰等<sup>[49]</sup>观察 90 例湿热毒盛型糖尿病足溃疡患者，结果发现，四妙



勇安汤辅助治疗可改善糖尿病足溃疡创面愈合情况。

3.2 顾步汤 顾步汤出自《外科真诠》，是治疗脱疽的中药经典方剂，具有益气活血、清热解毒、活血通络、祛腐生肌的功效。唐卫荷等<sup>[50]</sup>研究认为，顾步汤可能通过作用于糖原合成酶激酶-3β（glycogen synthase kinase-3β，GSK3β）等核心靶点和 VEGF、IL-17、AGE/RAGE 等多条信号通路改善糖尿病足。现代研究表明，顾步汤与复方黄柏液联合治疗可提高糖尿病足干性坏疽介入术后患者的生长因子水平，抑制炎症，促进肉芽组织生长<sup>[51]</sup>。顾步汤加減联合康复新液能改善糖尿病足溃疡患者血流动力学，改善机体内微炎症状态和血管新生情况，加速创面愈合<sup>[52]</sup>。在常规西医治疗的基础上给予加味顾步汤治疗可有效抑制糖尿病足患者机体炎症反应<sup>[53]</sup>。肾四味合加味顾步汤联合基础治疗可通过抑制炎症反应、调控 VEGF 水平、改善凝

血功能等，促进糖尿病足患者溃疡面愈合<sup>[54]</sup>。

3.3 当归四逆汤 当归四逆汤出自张仲景《伤寒论》，为养血通脉代表方剂，由桂枝、芍药、大枣、炙甘草、当归、细辛、通草组成<sup>[55]</sup>。当归四逆汤通过抑制糖基化反应、抑制炎症反应、改善周围神经功能、改善血流供应等影响糖尿病足溃疡发生发展<sup>[56]</sup>。临床研究表明，常规治疗联合当归四逆汤加減方剂治疗糖尿病足疗效显著，可改善糖尿病足患者血液循环状态，缩小创面面积，升高 VEGF 水平，抑制炎症因子水平和 HIF-1 表达<sup>[57]</sup>。当归四逆汤内服联合 Ilizarov 外固定架胫骨横向骨搬运术结合治疗改善糖尿病足局部微循环<sup>[58]</sup>。当归四逆汤联合高压氧疗能改善糖尿病足患者机体代谢、微循环情况、步行疼痛情况及创面愈合速度<sup>[59]</sup>。

中药汤剂治疗糖尿病足的临床应用见表 2。

表 2 中药汤剂治疗糖尿病足的临床应用

中药汤剂	病例数/例	剂量	疗程	临床疗效	文献
四妙勇安汤加味	260	金银花、玄参、生地黄各 15 g，当归、赤芍、白芷各 12 g，生甘草 8 g，丹皮 10 g，蒲公英 30 g，紫花地丁 20 g；每天 1 剂，水煎煮为 450 mL，3 次分服	28 d	提高治疗总有效率，降低中医证候积分和 TCSS 评分，降低 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）水平	[47]
四妙勇安汤	82	金银花、玄参各 30 g，当归 15 g，甘草 10 g；每天 1 剂，水煎煮为 450 mL，3 次分服	2 个月	提高治疗总有效率，升高血清碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor，bFGF）、表皮生长因子（endothelial growth factor，EGF）、VEGF 水平，降低创面面积和视觉模拟评分法（visual analogue scale，VAS）评分、血清 C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、TNF-α 水平	[48]
	90	金银花、玄参各 30 g，当归 15 g，甘草 10 g；每天 1 剂，水煎煮为 300 mL，早、晚 2 次分服	3 周	提高治疗总有效率，降低中医证候评分，缩小溃疡面积，降低外周血白细胞数量、中性粒细胞比例和 IL-6 水平	[49]
顾步汤	80	牛膝、当归、金银花、黄芪、石斛各 30 g，人参 9 g，蒲公英 15 g；每天 1 剂，水煎煮为 400 mL，2 次分服	4 周	提高治疗总有效率，升高 NO、VEGF、TGF-β1、bFGF 水平，改善中医证候积分，降低疼痛数字评价量表（numerical rating scale，NRS）评分和 IL-13、TNF-α 等水平	[51]
顾步汤加減	80	牛膝、当归、金银花、黄芪、石斛各 30 g，蒲公英 15 g，地龙 10 g，人参 9 g，水蛭、生甘草各 6 g；每天 1 剂，水煎煮为 300 mL，早、晚 2 次分服	2 周	提高治疗总有效率，升高 VEGF、bFGF 水平，降低中医证候积分和 IL-6、TNF-α、IL-18 水平	[52]
加味顾步汤	64	生黄芪、菟丝子、金银花、补骨脂、党参、仙灵脾、当归、牛膝各 20 g，枸杞子、菊花、紫花地丁、蒲公英、桃仁各 15 g，红花 10 g；每天 1 剂，水煎煮为 200 mL，早、晚 2 次分服	3 个月	提高治疗总有效率，升高 CRP、降钙素原水平和红细胞沉降率	[53]
肾四味合加味顾步汤	80	枸杞子、菟丝子、淫羊藿、补骨脂、生黄芪、党参、当归、牛膝、紫花地丁各 20 g，金银花、菊花、蒲公英、桃仁各 15 g，红花 10 g；每天 1 剂，水煎煮为 200 mL，早、晚 2 次分服	12 周	提高治疗总有效率，升高血清 VEGF 水平，缩小溃疡面积，降低血清 PCT、hs-CRP、IL-6、血清纤维蛋白原水平	[54]
当归四逆汤加減	84	当归 18 g，桂枝 15 g，白芍药、黄芪、山茱萸各 12 g，丹参、白术、茯苓各 10 g，细辛、通草、甘草各 6 g，大枣 5 枚；每天 1 剂，水煎煮为 300 mL，早晚或早中晚分服	4 周	提高治疗总有效率，升高 VEGF 水平，缩小创面面积，降低疼痛评分和血清 IL-1β、IL-6、TNF-α、HIF-1α 水平	[57]
当归四逆汤	40	当归 12 g，芍药和桂枝各 9 g，炙甘草和通草各 6 g，大枣 8 枚，细辛 3 g；每天 1 剂，早晚 2 次分服	20 d	减少创面面积，增加创面皮温，降低创面情况评分值和创面下肢缺血指标评分值	[58]
	76	当归 15 g，桂枝 10 g，白芍 10 g，炙甘草 9 g，通草 6 g，大枣 8 枚，细辛 3 g；每天 1 剂，水煎煮为 300 mL，3 次分服	30 d	提高治疗总有效率，缩小创面面积，延后步行出现疼痛的时间	[59]

4 结语

糖尿病足是糖尿病严重的慢性并发症之一，严重者导致截肢甚至死亡。现代医学分析认为糖尿病足的病理机制主要涉及血管和神经病变、代谢异常、炎症和免疫反应等

方面，中医理论则将其病机归纳为久病消渴、气阴两虚、湿热壅滞和络脉瘀阻，治疗时应以祛邪扶正为基本原则，辨证施治与整体调节相结合，灵活配伍清热、益气、活血、解毒类中药，达到益气活血、化瘀通络、敛疮生肌之效。中药汤剂是中医药学的重要组成部分，与颗粒剂、胶囊剂等形式相比，汤剂虽存在口感不佳、不易储存等问题，但是仍然是不可或缺的存在，根据中医“辨证论治”的原则，汤剂可以根据每个患者的具体情况灵活调整配方和剂量，以适应不同体质和病情的变化，提供个体化治疗方案。本文系统梳理了中药汤剂治疗糖尿病足的作用及机制，发现其通过调控 Wnt/ $\beta$ -catenin、PI3K/Akt、Notch 等信号通路，抑制炎症反应及氧化应激反应，促进血管新生、肉芽组织生长和上皮重塑，改善微循环，有效缩短糖尿病足创面组织愈合时间。但是目前中药汤剂干预治疗糖尿病足的相关研究仍存在问题。现阶段中药汤剂治疗糖尿病足的相关研究多集中于动物模型和小样本、单中心的临床研究，未来仍需开展更多随机对照的多中心、大规模、高质量的临床研究，为中药汤剂辅助治疗糖尿病足的临床诊疗和合理用药提供有力的依据。多数研究揭示了中药对糖尿病足的治疗作用，但中药预防糖尿病足的相关研究较少。根据中医治未病的特点，针对糖尿病足高危人群进行中药预防性使用的随机对照试验，将为降低糖尿病足发生率及复发率提供有益指导。中药汤剂组成成分复杂，有效成分发挥药效的途径、相关的分子机制以及相互作用尚未完全明确，需深入探索中药汤剂在体内的代谢过程、作用靶点及信号通路，为中药汤剂在糖尿病足不同证型治疗中的精准应用提供科学依据。

参考文献：

[ 1 ] 袁如冰, 徐福菊. 糖尿病足的发病机制、治疗及护理进展分析[J]. 医学信息, 2016, 29(4): 275-276.

[ 2 ] 李鑫蕊, 张新军, 孙新茹, 等. 中药外用制剂治疗糖尿病足研究进展[J]. 中成药, 2024, 46(7): 2292-2296.

[ 3 ] Armstrong D G, Tan T W, Boulton A J M, *et al.* Diabetic foot ulcers: A review[J]. *J Am Med Assoc*, 2023, 330(1): 62-75.

[ 4 ] McDermott K, Fang M, Boulton A J M, *et al.* Etiology, epidemiology, and disparities in the burden of diabetic foot ulcers[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(1): 209-221.

[ 5 ] Fernando M E, Crowther R G, Lazzarini P A, *et al.* Plantar pressures are elevated in people with longstanding diabetes-related foot ulcers during follow-up [ J ]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0181916.

[ 6 ] 张 鹏, 张年荣, 谢紫洁, 等. 糖尿病足发病机制研究进展[J]. 湖北科技学院学报 ( 医学版 ), 2020, 34 ( 2 ): 170-173.

[ 7 ] 李峥璟, 柏素萍. 糖尿病足发病机制的研究进展[J]. 中国实用医药, 2015, 10(5): 276-277.

[ 8 ] 房小凯, 何月希. 糖尿病足发病机制的研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2015, 31(7): 405-407.

[ 9 ] 樊家乙, 阴兆辉, 富颖超, 等. 桃红四物汤合自拟补气养阴

汤联合西医常规疗法治疗糖尿病足气阴两虚兼瘀证患者 42 例临床观察[J]. 中医杂志, 2022, 63(17): 1668-1672.

[ 10 ] 黄圣含, 李广丽, 李思韵, 等. 八珍汤联合黄油纱治疗糖尿病足溃疡气血两虚证的临床研究[J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(11): 2943-2948.

[ 11 ] 陈实功. 外科正宗[M]. 胡晓峰, 整 理. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 97.

[ 12 ] 佚名. 黄帝内经素问[M]. 傅景华, 陈心智, 点校. 北京: 中医古籍出版社, 1997: 121.

[ 13 ] 中国中西医结合学会周围血管病专业委员会. 中西医结合防治糖尿病足中国专家共识[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2019, 5(5): 379-402.

[ 14 ] Wilkinson H N, Hardman M J. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes[J]. *Open Biol*, 2020, 10(9): 200223.

[ 15 ] Perez-favil A A, Martinez-fierro M L, Rodriguez-lazalde J G, *et al.* Current therapeutic strategies in diabetic foot ulcers[J]. *Medicina ( Kaunas )*, 2019, 55(11): 714.

[ 16 ] Nowak N C, Menichella D M, Miller R, *et al.* Cutaneous innervation in impaired diabetic wound healing[J]. *Transl Res*, 2021, 236: 87-108.

[ 17 ] Zhang H, Nie X Q, Shi X J, *et al.* Regulatory mechanisms of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in diabetic ulcers[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1114.

[ 18 ] 李金鹏, 郭 婕, 何 波, 等. 中药靶向调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路治疗糖尿病足溃疡的研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2025, 37(5): 974-982; 956.

[ 19 ] 杨 宁, 王艺晨, 丁胜胜. 基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路干预糖尿病足创面愈合的中药研究进展[J]. 药学进展, 2024, 48(2): 143-150.

[ 20 ] 吕晓玉, 王中京. 糖尿病足创面中 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路变化与细胞因子、凋亡基因的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(15): 1161-1163; 1170.

[ 21 ] 刘宏东, 许翔聪, 周冰强, 等. Wnt 细胞信号转导蛋白在不同 Wagner 分级糖尿病足溃疡患者的表达水平及意义[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(7): 933-937.

[ 22 ] 王继雪, 杨稀瑞, 马海涛, 等. 基于网络药理学探讨顾步汤治疗糖尿病足溃疡作用机制[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(12): 16-24.

[ 23 ] 赵亚男, 刘 明, 张 玥, 等. 四妙勇安汤对糖尿病溃疡大鼠 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(1): 79-85.

[ 24 ] Huang J D, Chen L Y, Wu J X, *et al.* Targeting the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in the treatment of human diseases: current status, trends, and solutions[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(24): 16033-16061.

[ 25 ] 关 恁, 褚月颀, 张冬梅, 等. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路研究破淤汤对缺血性糖尿病足溃疡大鼠促血管新生的作用[J]. 山西中医, 2024, 40(11): 53-56.

[ 26 ] 魏晓涛, 何志军, 刘 涛, 等. 消肿止痛合剂对糖尿病溃疡模型大鼠创面愈合的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(5): 902-909.

[27] 鲍亚玲, 雷 慧, 马 君, 等. 黄芪阳和汤调控 PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B 信号通路促进糖尿病足溃疡大鼠创面愈合[J]. 天津医药, 2024, 52(3): 266-272.

[28] Qu K S, Cha H J, Ru Y, *et al.* Buxuhuayu decoction accelerates angiogenesis by activating the PI3K-Akt-eNOS signalling pathway in a streptozotocin-induced diabetic ulcer rat model[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 273: 113824.

[29] Liu Q W, Zhang J C, Han X Y, *et al.* Huiyang Shengji decoction promotes wound healing in diabetic mice by activating the EGFR/PI3K/AKT pathway[J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 111.

[30] Zhang P, Wang Z F, Shi Y J, *et al.* Effect of the Ruan Jian Qing Mai Recipe on wound healing in diabetic mice and prediction of its potential targets[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2023, 26(2): 392-409.

[31] Yang R H, Qi S H, Shu B, *et al.* Epidermal stem cells (ESCs) accelerate diabetic wound healing *via* the Notch signalling pathway[J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(4): e00364.

[32] Aitcheson S M, Frentiu F D, Hurn S E, *et al.* Skin wound healing: Normal macrophage function and macrophage dysfunction in diabetic wounds[J]. *Molecules*, 2021, 26(16): 4917.

[33] Kimball A S, Joshi A D, Boniakowski A E, *et al.* Notch regulates macrophage-mediated inflammation in diabetic wound healing[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 635.

[34] 牛少辉. 糖尿病足临床证型分析及当归补血汤调控 Notch 通路促进糖尿病足创面血管新生的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.

[35] Zhang X, Zhao S, Zhao X G, *et al.* Dang-Gui-Bu-Xue decoction improves wound healing in diabetic rats by the activation of Notch signaling[J]. *Heliyon*, 2024, 10(5): e26711.

[36] Wang Q, Zhu G Y, Cao X Z, *et al.* Blocking AGE-RAGE signaling improved functional disorders of macrophages in diabetic wound[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 1428537.

[37] 王 丽, 李杰辉. AGEs-RAGE 信号通路 with 糖尿病难愈合创面[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2015, 27(6): 406-409.

[38] Ahana B, Prerna S, Parvaiz A S, *et al.* Simultaneous regulation of AGE/RAGE signaling and MMP-9 expression by an immunomodulating hydrogel accelerates healing in diabetic wounds[J]. *Biomater Adv*, 2024, 163: 213937.

[39] 张建平, 王 玮, 石育弘, 等. 基于 AGEs-RAGE/NF- $\kappa$ B 信号通路探讨生肌玉红膏促进糖尿病足溃疡模型大鼠创面组织愈合的作用机制[J]. 甘肃中医药大学学报, 2024, 41(5): 1-9.

[40] Zhang S Y, Xu Y W, Zhang J C, *et al.* Dang-Gui-Si-Ni decoction facilitates wound healing in diabetic foot ulcers by regulating expression of AGEs/RAGE/TGF- $\beta$ /Smad2/3 [J]. *Arch Dermatol Res*, 2024, 316(7): 338.

[41] 徐杰男, 阙华发, 李星子, 等. 益气化瘀方促进糖尿病难愈创面修复愈合的 AGEs/RAGE/KCs 调控机制研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(9): 2074-2078.

[42] 徐杰男, 阙华发, 唐汉钧, 等. 益气化瘀方促进糖尿病难愈创面血管新生的 AGEs/RAGE/NF- $\kappa$ B 信号通路研究[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(1): 154-158; 222.

[43] 凌含鹏, 方水林. 益气活血通阳法对糖尿病足大鼠 HIF-1 $\alpha$ /SDF-1 通路作用的调节[J]. 新中医, 2019, 51(1): 5-8.

[44] 贺倩倩, 杨晓红, 曹 毅. 基于 ERK 信号通路研究补阳还五汤促糖尿病足溃疡愈合的作用机制[J]. 浙江中西医结合杂志, 2023, 33(11): 997-1001.

[45] Zhang Z H, Zheng Y H, Chen N, *et al.* San Huang Xiao Yan recipe modulates the HMGB1-mediated abnormal inflammatory microenvironment and ameliorates diabetic foot by activating the AMPK/Nrf2 signalling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 118: 154931.

[46] 蔡祎晴, 王晨璐, 刘雪寒, 等. 四妙勇安汤在消渴病脱疽中的应用探析[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(2): 618-621.

[47] 劳美铃, 王甫能, 魏爱生, 等. 四妙勇安汤加味结合电针夹脊穴治疗 Wagner 0 级糖尿病足临床效果观察[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(7): 247-250.

[48] 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, 40(3): 62-64.

[49] 张 峰, 张 舟. 四妙勇安汤辅助治疗湿热毒盛型糖尿病足溃疡效果观察[J]. 中国乡村医药, 2024, 31(9): 8-10.

[50] 唐卫荷, 刘 湘, 张 玥, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨顾步汤治疗糖尿病足作用机制的研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2022, 28(1): 106-113.

[51] 康 永, 李 婵, 刘桂芳, 等. 顾步汤联合复方黄柏液对糖尿病足干性坏疽介入术后创面改善的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(2): 124-130.

[52] 康 永, 徐树彬, 刘 青, 等. 顾步汤加减联合康复新液治疗糖尿病足部溃疡疗效及对患者微炎症状态、血管新生的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(11): 2632-2636.

[53] 陈子睿, 王叙煌, 谢 希, 等. 加味顾步汤口服辅助治疗糖尿病足的效果及对患者 PCT、ESR 和 CRP 水平的影响[J]. 当代医学, 2021, 27(11): 109-110.

[54] 陈小琴, 李茂生, 汪栋材, 等. 运用肾四味合加味顾步汤治疗糖尿病足的临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(8): 1775-1780.

[55] 张仲景. 伤寒论[M]. 王叔和, 撰次. 钱超尘, 郝万山, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 95.

[56] 牛欣悦, 张时雨, 郭嘉鹏, 等. 当归四逆汤治疗糖尿病足溃疡的潜在运用价值及研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2024, 30(3): 415-418.

[57] 解子其, 杨泽慧, 万 颖, 等. 当归四逆汤加减治疗糖尿病足患者的疗效及其对血液流变学的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(4): 805-811.

[58] 樊志强, 李 云, 蔡 波, 等. 当归四逆汤结合 3D 导板引导的胫骨横间骨搬运治疗糖尿病足的临床研究[J]. 现代医药卫生, 2023, 39(4): 576-579; 584.

[59] 李伯霖. 当归四逆汤联合高压氧治疗糖尿病足临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(2): 115-117.