

# 中药调控相关生长因子及信号干预创面愈合的研究进展

王莹<sup>1</sup>, 宫玉锁<sup>1\*</sup>, 刘晓婷<sup>2</sup>, 元宝华<sup>2</sup>

<sup>1</sup>甘肃省中医院; <sup>2</sup>甘肃中医药大学, 兰州 730000

**摘要:** 创面愈合是一个动态复杂的修复过程, 包括炎症、增殖和组织重塑, 各阶段之间相互关联, 各种不稳定因素致使创面愈合越加复杂, 增加创面愈合的难度。近年来, 通过中药及相关制剂治疗创面损伤的研究报道逐渐增多。本文就近年国内外文献进行检索, 总结中药对创面愈合的干预作用, 为中药促进创面愈合提供新的思路 and 方向。通过文献检索中药及其制剂调控信号通路干预创面愈合的相关文献, 并进行归纳与整理分析。创面愈合的方式和时间取决于机体损伤程度、组织再生能力、坏死组织、异物感染等因素影响。局部清创、手术修复、抗感染及药物干预等措施是治疗创面愈合的主要方式, 由于感染、耐药、促炎性细胞因子等高表达因素会影响创面的正常愈合进程, 往往需要外力干预。中医在治疗各种创面缺损方面的疾病历史悠久, 从整体出发, 通过中药及相关制剂调控生长因子(血管内皮生长因子、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、转化生长因子等)及多条信号通路(Wnt/ $\beta$ -catenin、PI3K/Akt、PINK1/Parkin、Notch、TGF- $\beta$ /Smad等), 加速血管及肉芽组织新生, 抑制炎症反应, 减少增生性瘢痕, 多种途径促进创面愈合。关于疾病发展的主要导向是中药研究, 中药用于创面的临床治疗可增加更多的理论依据与参考。

**关键词:** 创面修复; 生长因子; 信号通路; 肉芽组织; 血管新生; 炎症反应

中图分类号: R274.3; R473.6 文献标识码: A

## Research progress on the intervention effect of traditional Chinese medicine on wound healing by regulating related growth factors and signals

WANG Ying<sup>1</sup>, GONG Yu-su<sup>1\*</sup>, LIU Xiao-ting<sup>2</sup>, YUAN Bao-hua<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine; <sup>2</sup> Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

**Abstract:** Wound healing is a dynamic and complex repair process, including inflammation, proliferation, and tissue remodeling. The stages are interrelated, and various unstable factors make wound healing more complicated and more difficult. In recent years, research reports on the treatment of wound injuries by traditional Chinese medicine and related preparations have gradually increased. This article searches domestic and foreign literature in recent years, summarizes the intervention effect of traditional Chinese medicine on wound healing, and provides new ideas and directions for traditional Chinese medicine to promote wound healing. Relevant literature on the regulation of signaling pathways by traditional Chinese medicine and its preparations in wound healing was searched through the literature, and summarized and analyzed. The way and time of wound healing depend on the degree of body injury, tissue regeneration ability, necrotic tissue, foreign body infection and other factors. Local debridement, surgical repair, anti-infection, and drug intervention are the main ways to treat wound healing. Since

infection, drug resistance, pro-inflammatory cytokines and other highly expressed factors will affect the normal healing process of the wound, external force intervention is often required. Traditional Chinese medicine has a long history of treating various wound defects. From the perspective of the whole, it regulates growth factors (vascular endothelial growth factor, epidermal growth factor, fibroblast growth factor, transforming growth factor, etc.) and multiple signals through traditional Chinese medicine and related preparations. Pathways (Wnt/ $\beta$ -catenin, PI3K/Akt, PINK1/Parkin, Notch, TGF- $\beta$ /Smad, etc.), accelerate the regeneration of blood vessels and granulation tissue, inhibit inflammation, reduce hypertrophic scars, and promote wound healing in various ways. The main direction of disease development is the research of traditional Chinese medicine, and the clinical treatment of traditional Chinese medicine for wounds can add more theoretical basis and reference.

**Key word:** wound repair; growth factors; signal pathway; granular tissue; angiogenesis; inflammatory reaction

创面愈合是由无数细胞紧密协调而支持的、可持续性、动态的修复受损组织的过程，其发生常见于机械损伤、烧伤、慢性溃疡、压疮、感染、反复性创伤、糖尿病并发症和体表肿物切除等多种因素。目前，局部清创、手术修复、抗感染及药物干预等措施是治疗创面愈合的主要方式，创面愈合的修复原则包括止血、炎症、增殖和组织重塑<sup>[1]</sup>。在创面免疫微环境中，尽管机体具有先天修复的能力，但个体反应的不同，还是对创面愈合产生影响，年龄和糖尿病等因素是创面愈合发生改变的主要风险<sup>[2]</sup>。由于感染、耐药、促炎性细胞因子等高表达因素会影响创面的正常愈合进程，创伤部位的神经细胞和纤维组织的变性坏死，致使周围肉芽组织失去活性，基底部纤维化，细胞代谢能力变差，导致创面愈合不佳、速度及血液循环能力明显减弱<sup>[3]</sup>，大大增加了创面治疗难度，致残率提高。创面愈合是一个全球性的健康问题，会给患者带来巨大的心理和经济压力<sup>[4]</sup>。

中医在治疗各种创面缺损方面的疾病历史悠久，中医认为创面愈合的理论是祛腐生肌，各种致伤因素会导致局部创面组织气血凝滞，引发血液循环和凝血障碍，郁久化热，热胜则易出现肉腐，创面长时间暴露于空气中，容易被毒邪外侵<sup>[5]</sup>。正常的创面愈合是邪正对抗，正胜邪退，从而邪毒渐退，正气恢复的渐进性过程。近年研究发现，中医药可通过辨证分期、内外兼治的特点，应用于创面愈合，且中医药抗感染机制特殊，不易产生耐药性，具有多成分、多靶点、多途径，成本低，效果明显，安全便捷。多种中药具有促进创面愈合的功效，可影响创面愈合疗效，缩短愈合时间，减轻患者的心理和经济的双重压力，中医药治疗创面愈合已被正式纳入治疗指南<sup>[6]</sup>。炎症细胞、成纤维细胞等多种细胞和生长因子及相关信号通路等都参与创面修复过程，本文就中医药干预相关生长因子及信号通路在创面愈合中的作用及机制进行综述，旨在为临床中促进创面愈合及后续相关研究工作提供参考和思路。

## 1 中医药调控生长因子干预创面愈合

创面愈合是一个复杂的过程，可涉及多种生长因子，包括血管内皮生长因子（vascular

endothelial growth factor, VEGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、转化生长因子(transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )等。创面形成后,机体创面局部进入炎症期,释放炎性介质,引发炎症反应<sup>[7]</sup>。在创面愈合的增殖阶段起到重要的调控作用,创面修复进入上皮化、肉芽组织形成、血管新生等。在重塑期,创面新生血管逐渐退化,损伤面积减小,创面渐愈。近年来,中医药调控多种生长因子干预创面愈合的实验研究较多,并取得了丰富的研究成果。

### 1.1 血管内皮生长因子(VEGF)

VEGF 是促进血管新生及成熟过程最为密切的生长因子<sup>[8]</sup>, VEGF 与其受体结合,促使血管内皮细胞迁移、分化、繁殖,血管通透性提高,是目前已知的促进血管生长作用最强的细胞因子<sup>[9]</sup>。创面修复过程中出现功能障碍是导致创面难以愈合的关键因素<sup>[10]</sup>。

四妙勇安汤由金银花、玄参、当归和甘草组成,有清热解毒、活血止痛之效,主要活性成分为黄酮类和三萜类等,常用于治疗糖尿病足溃疡、糖尿病大血管病变等。VEGF 可激发丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)活性,四妙勇安汤可通过调节 MAPK 这一治疗脱疽的关键靶点,上调大鼠血清中 VEGF 表达以增加肉芽和血管内皮细胞的增殖和分化,促进血管和肉芽组织新生。干扰素 $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、C-反应蛋白等炎症介质释放增加,抑制 VEGF 生成,降低肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )诱导的血管内皮功能损伤,四妙勇安汤调控 TNF- $\alpha$ ,降低大鼠血清中 IL-6、IL-1 $\beta$ 、C-反应蛋白等炎症因子的含量,下调 IFN- $\gamma$ 以激活巨噬细胞,发挥抗感染作用,降低血管内皮损伤,共同促进创面愈合<sup>[11]</sup>。玉红膏由金银花、紫草、当归、白芷、地黄、乳香和没药等组成,具有清热解毒、消肿生肌的功效。羟脯氨酸(hydroxyproline, HYP)和 VEGF 对血管有修复重建作用,玉红膏可干预烫伤创面小鼠组织中 VEGF 和 HYP 的水平持续性升高,促进创面组织再生。降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、P 物质(substance P, SP)、瞬时受体电位香草酸亚型 1(transient receptor potential vanilloid subtype1, TRPV1)可增加扩张血管后产生创面的疼痛反应,上述血清中的物质及 TNF- $\alpha$ 、肿瘤坏死因子- $\beta$ (tumor necrosis factor- $\beta$ , TNF- $\beta$ )均可通过玉红膏降低表达,改善烫伤后的炎症和疼痛,避免了皮肤组织过度增生、体重减轻等缺点。玉红膏通过激活 TGF- $\beta$ /Smad-3 信号通路,下调白介素-10(interleukin-10, IL-10)和 IL-6 炎症因子,提高机体愈合能力,加快创面愈合<sup>[12]</sup>。肛门洗剂由五倍子、苦参、桑寄生、黄柏、白及和百部等组成,具有收湿敛疮、生肌消肿等功效。

肛门洗剂降低大鼠肉芽组织中 IL-1 $\beta$ 、白介素-2 (interleukin-2, IL-2) 及前列腺素 E2 (Prostaglandin E2, PGE2) 的表达, 减轻炎症反应。VEGF 与低氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)、胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF)、血管生成素 (angiopoietin, Ang) 等细胞分子在创面中共同修复血管, 肛门洗剂擦洗肛瘘大鼠创面后可提高 VEGF、HIF-1、PLGF、Ang-I、Ang-II 表达及 FGF-1、FGF-2 和 FGF-6 的表达, 创面愈合率明显较对照组提高, 也可改善局部血液循环, 刺激周围损伤组织新生<sup>[13]</sup>。

## 1.2 成纤维细胞生长因子 (FGF)

FGF 是一种重要的多肽生长因子, 广泛存在于机体组织且可参与调节机体内多项功能, 在细胞增殖分化、迁移和血管再生等方面发挥了重要的作用<sup>[14]</sup>。通过中药干预, FGF 可通过调控机体微环境, 参与修复受损细胞, 影响创面肉芽组织生成<sup>[15]</sup>, 还可缓解血管内皮细胞功能障碍, 促进血管新生及创面愈合<sup>[16]</sup>。

顾步汤由牛膝、人参、金银花、黄芪和当归等组成, 具有清热解毒, 祛湿活血通络, 生肌止痛的作用。复方黄柏液由蜈蚣、黄柏、连翘、金银花和蒲公英组成, 具有清热解毒、消肿止痛、祛腐生肌的功效。FGF 可促进一氧化氮 (nitric oxide, NO) 产生, 改善血管舒张功能, 内皮素-1 (Endothelin-1, ET-1)、血管细胞黏附分子 (vascular cell adhesion molecule, VCAM)、白介素-13 (interleukin-13, IL-13) 和 TNF- $\alpha$  的异常可影响 FGF 表达, 增加炎症细胞分泌, 抑制内皮细胞增殖, 降低血管通透性, 损伤血管内皮细胞功能。口服顾步汤联合外敷复方黄柏液涂剂应用于糖尿病足干性坏疽患者后发现, 两组联合用药可促进碱性 FGF (Basic FGF, bFGF)、VEGF、TGF- $\beta$ 1 生成, 提高 NO 含量, 减少 ET-1 水平, 增加血管通透性, 改善血管循环水平, 保护血管内皮功能; 同时抑制 IL-13、可溶性 VCAM-1 (soluble VCAM-1, sVCAM-1)、TNF- $\alpha$  水平, 降低患者炎症因子表达, 最终缓解患者疼痛, 促进肉芽组织生成及创面愈合, 提升患者临床治疗满意度<sup>[17]</sup>。痛痒消洗剂由黄柏、苦参、当归、芒硝和明矾等组成, 具有清热解毒、消肿止痛、敛疮生肌之用。bFGF 与 III 型胶原蛋白 (collagen type III, Col III) 共同促进微血管内皮生长, 肛周脓肿患者术后坐浴痛痒消洗剂可提升 bFGF、VEGF、Col III 水平, 促进肉芽生长及腐肉脱落, 缩短愈合时间。白介素-5 (interleukin-5, IL-5) 导致辅助性 T 细胞 1 (helper T cell 1, Th1) 和辅助性 T 细胞 2 (helper T cell 2, Th2) 平衡失调, 以及高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 和 sVCAM-1 水平降低会加重炎症反应, 影响 bFGF 调控血管内皮细胞生长, 痛痒消洗剂降低 sVCAM-1、IL-5、HMGB1 水平, 提高 IL-10 水平, 促进 Th1、Th2 细胞免疫平衡, 抑制机体炎症, 缓解

疼痛，提高临床疗效及生活质量<sup>[18]</sup>。

### 1.3 表皮生长因子 (EGF)

EGF 可通过刺激角质，形成细胞的增殖和迁移，促进表皮细胞再生，加速衰老细胞的更新替换，迁移细胞至受损部位，加速肉芽新生<sup>[19-20]</sup>。

复方鳄鱼油烧伤膏由茯苓、白芷、白及、川芎和鳄鱼油组成，具有消肿生肌、抗炎镇痛的作用。超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 可阻断伤害，与 EGF 共同作用，复方鳄鱼油烧伤膏可提高浅 II 度烧伤豚鼠血清中 EGF、SOD 水平，修复受损的上皮细胞。丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 具有细胞毒性，损伤 EGF 对上皮细胞的有效作用，复方鳄鱼油烧伤膏可抑制 TNF- $\alpha$ 、白介素-1 (interleukin-1, IL-1)、MDA 水平，提高抗炎镇痛能力，减轻肿胀，促进创面愈合。而 VEGF 表达较对照组降低的原因可能在于，经该膏药干预时，创面愈合已达后期，新生血管早已生成，故而 VEGF 水平在豚鼠体内降低<sup>[21]</sup>。八珍汤由党参、白术、茯苓、当归和甘草等中药组成，是临床常用气血双补剂。八珍汤可促进 EGF、TGF- $\beta$ 1、血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 的表达，加快细胞分化与迁移，使肉芽长出新鲜组织，提高血红蛋白及红细胞表达，改善血液循环，加速血管新生，提高机体免疫力，最终促进创面愈合<sup>[22]</sup>。

### 1.4 转化生长因子 (TGF- $\beta$ )

TGF- $\beta$  参与创面修复的全过程，是创面重建阶段出现增生性瘢痕的关键因子之一<sup>[23]</sup>，主要调节成纤维细胞的分化和增殖，刺激血管生成和创面收缩，诱导新鲜肉芽生长<sup>[24]</sup>。

艾叶是治疗外科疮疡的常用药材，能提高机体免疫力，还具有清热解毒、祛湿止痒等功效。血小板-内皮细胞黏附分子 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, CD31) 存在于内皮细胞表面，反应血管增殖变化及形态， $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) 是纤维化标志物，两者促进 TGF- $\beta$ 1 血管新生及胶原沉积，艾叶水凝胶可提高皮肤损伤大鼠组织中 TGF- $\beta$ 1、白介素-4 (interleukin-4, IL-4)、CD31 和  $\alpha$ -SMA 的表达，激发肉芽组织生长；同时下调 TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  水平，抗炎镇痛，减轻肿胀。巨噬细胞 M1 和 M2 的动态平衡，是创面顺利愈合的关键，艾叶促进巨噬细胞 M1-M2 极化，加速创面愈合<sup>[25]</sup>。黄芩苷是中药黄芩的主要活性成分。TGF- $\beta$ 1 介导热休克蛋白 27 (heat stress protein, HSP27) 和细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号，参与器官组织纤维化发展。黄芩苷上调糖尿病足大鼠 TGF- $\beta$ 、Ang-1、VEGF 和血管生成 Smad-2/3 复合物的 mRNA 表达以及磷酸化 ERK (phospho-ERK, p-ERK)、ERK、HSP27 和磷酸化 HSP27 (phospho-

HSP27, p-HSP27) 水平, 增加上皮细胞及血管生成, 促进肉芽组织生成, 改善炎性细胞浸润; 随着胶原沉积的增加, TGF- $\beta$ /Smad-2/3 磷酸化水平随之提高, 提示黄芩苷具有抗糖尿病和促进创面愈合的作用<sup>[26]</sup>。

另有研究表明, 橡皮生肌膏<sup>[27]</sup>、电刺激治疗<sup>[28]</sup>和脂肪来源干细胞<sup>[29-30]</sup>等中药复方及物理治疗方法均能调节实验对象机体组织中 VEGF 的表达水平, 以增加新生血管, 改善血液循环, 加速创面愈合。加減地榆槐角丸<sup>[31]</sup>和中药白芨<sup>[32]</sup>可提高 FGF 水平, 促进肉芽组织生长, 减少瘢痕组织过度增生, 还能影响机体 VEGF 水平, 促进血管生成, 缩短愈合时间。黄芪、地黄提取物 NF3<sup>[33]</sup>和白蘑菇<sup>[34]</sup>可激活 EGF 增殖, 抑制细胞死亡和炎症反应, 有利于创面修复。丹黄散<sup>[35]</sup>和二甲双胍<sup>[36]</sup>可双向调节 TGF- $\beta$ 1 的表达, 在创面修复的早期促进肉芽组织新生, 晚期抑制 TGF- $\beta$ 1 分泌以减少增生性瘢痕出现, 在创面的不同阶段均能利于创面恢复。

## 2 中医药调控相关信号通路干预创面愈合

### 2.1 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控毛囊的生长发育和干细胞的迁移分化。 $\beta$ -catenin 信号传导蛋白可激活 Wnt 信号通路传导, 刺激靶基因转录, 启动细胞增殖周期。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在组织重建及损伤修复中有重要作用, 与细胞代谢和再生、细胞增殖和分化以及创面愈合有紧密联系<sup>[37]</sup>。

三七/白及胶海绵是一种新型的创面敷料, 含有明胶、白及胶、三七粉和甘油等成分。该敷料应用于糖尿病溃疡大鼠创面, 通过调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 提高对 $\beta$ -catenin、R-脊椎蛋白 (R-spondin3, Rspo3) mRNA 的表达, 降低负调控因子糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ ) 的 mRNA 水平, 促进 VEGF 及肉芽组织生成, 胶原纤维沉积明显增多, 增加创面愈合率, 促进创面愈合<sup>[38]</sup>。龟板软膏由龟板、黄连和冰片所制, 可在早期修复皮肤创面大鼠组织中提高 $\beta$ -catenin、淋巴增强因子-1 (Lymphoid enhancer factor 1, LEF1) 和细胞致瘤基因 (cell-myc gene, C-myc) 的表达, 后期下调 LEF1 和 C-myc 的表达, 激活调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 提高大鼠分化抗原 34 (cluster of differentiation, CD34) 和整合素- $\beta$ 1 (Integrin $\beta$ 1) 的阳性表达强度, 增加毛囊干细胞生成并修复大鼠创面缺损组织, 缩短创面愈合时间<sup>[39]</sup>。

### 2.2 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路是与细胞生长密切相关的信号途径, 该信号通路可调节细胞增殖生

长,对细胞有着促凋亡与抑凋亡的双重效应,影响创面再上皮化和重塑等方面具有重要枢纽作用<sup>[40]</sup>。PI3K/Akt 信号通路激活相关生长因子,对创面血管生成具有重要作用。

中药黄檀属于多年生木本藤本植物,主要活性成分包括倍半萜和黄酮类化合物等,具有抗炎抑菌、抗氧化、舒张和生成血管等作用。黄檀凝胶作用于皮肤创面小鼠后,可通过调节 PI3K/Akt 信号通路促进 TGF- $\beta$ 1、FGF2、VEGFA、细胞外基质 1 (extracellular matrix, ECM1) 和 $\alpha$ -SMA 表达,促血管生成,抑制氧化应激;降低小鼠组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IFN- $\gamma$  水平,减轻炎症,预防创面溃疡形成,加速创面愈合<sup>[41]</sup>。裸花紫珠性味苦、微辛、平,主要化学成分包括黄酮类化合物、酚萜类等,具有散瘀止血、解毒消肿等功效。裸花紫珠可通过调节 PI3K/Akt 信号通路上调组织中的基因表达水平,促进高糖机体状态下的胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1) 表达增加,提高 PI3K、Akt 表达水平,增加 VEGF 释放,促进成纤维细胞和血管新生,改善血液循环,使上皮细胞加速生长,有效促进创面修复<sup>[42-43]</sup>。三石生新膏由制炉甘石、滑石、煅石膏、马勃和紫草等组成,具有消肿止痛、祛腐生肌之效。三石生新膏涂抹压疮大鼠创面后发现,大鼠皮肤组织 PI3K、Akt 表达均明显升高,提示三石生新膏可能通过调控 PI3K/Akt 信号通路作用于 VEGF,出现较多的新生肉芽组织及丰富的血管网络,改善血液循环,增殖成纤维细胞,减少炎症细胞浸润,促进创面新陈代谢,增加新鲜肉芽组织,提高创面愈合率<sup>[44]</sup>。

### 2.3 PINK1/Parkin 信号通路

PINK1/Parkin 信号通路参与介导线粒体自噬的发生发展,是线粒体自噬中的经典通路。线粒体自噬具有多重效应,参与调节各个阶段的创面损伤,线粒体自噬的激活有助于早期创面组织中成纤维细胞的增殖与分化,血管内皮细胞生长,加速新生血管<sup>[45]</sup>;后期诱导线粒体失活,增加成纤维细胞凋亡,减少瘢痕组织增生。

肉桂醛是中药肉桂的主要成分,可疏通经络,宣导瘀血,祛腐生肌,具有抑制炎症反应、改善血液循环等作用。外敷肉桂醛凝胶后发现糖尿病创面小鼠组织中 VEGF、胶原纤维蛋白表达升高,IL-6、TNF- $\alpha$ 表达降低,创面结痂,炎症反应逐渐消退,新生血管丰富,肉芽组织成熟。小鼠创面组织中 PINK1、Parkin 及微管相关蛋白轻链 3 (microtubule-associated protein light chain 3, LC3) 表达均明显高于其他组,进一步提示肉桂醛可调控 PINK1/Parkin 信号通路,提高线粒体自噬水平,抵抗因创面导致的炎症损伤,促进血管新生,加速创面愈合时间<sup>[46]</sup>。丹黄散由丹参、大黄、松香、当归、没药和沉香等组成,具有化瘀止痛、解毒消肿、祛腐生肌的功效。丹黄散干预糖尿病小鼠溃疡创面,可激活 PINK1/Parkin 信号通路,上调

PINK1、Parkin、LC3-II/I蛋白表达, 干预线粒体自噬, 保护创面细胞线粒体结构功能, 促进血管新生和肉芽组织生长, 加快溃疡创面愈合<sup>[47]</sup>。另有湿润烧伤膏<sup>[48]</sup>和深层海水<sup>[49]</sup>均能通过调控 PI3K/Akt 通路, 修复创面。

#### 2.4 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路

TGF- $\beta$ /Smad 信号通路是创面愈合中最重要的调控因子, 参与组织生长与激活, 修复受损组织。TGF- $\beta$ 被成纤维细胞中的 Smad 蛋白激活, 与 TGF- $\beta$ 受体相互作用, 促进胶原蛋白的生成和细胞增殖, 其中 TGF- $\beta$ 在该信号通路中起到关键作用<sup>[50]</sup>。

高良姜属于黄酮类化合物, 具有抗氧化、抗炎抑菌等作用。高良姜可减轻白兔的瘢痕现象, smad7 表达上调, 阻断 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路, 从而抑制 TGF- $\beta$ 1 对 I 型和 III 型胶原沉积的刺激, 延缓愈合, 减少瘢痕过度增生<sup>[51]</sup>。木犀草素是中药桔梗的主要成分, 属于黄酮类化合物, 具有抗炎、抗氧化、保护血管和皮肤等作用。木犀草素可通过调节 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路, 提高 II 度浅表烫伤创面大鼠组织中 TGF- $\beta$ 1 和 VEGF 的表达以增强皮肤防御功能, 修复创面, 增加血管新生, 抑制瘢痕过度生长; 调控 TNF- $\alpha$ 和 IL-6 分泌, 减轻炎症反应, 促进创面愈合<sup>[52]</sup>。复方 ANBP 由仙鹤草、藕节、乳香和蒲黄组成, 具有抗炎消肿、活血生肌的功效。复方 ANBP 可提高皮肤缺损小鼠 TGF- $\beta$ 1 和 Smad2/3 蛋白表达, 提高创伤修复的关键基因 Ski 表达, 双向调控 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号, 减轻创面早期炎症反应, 促进新生肉芽和再表皮化速度, 减少创面瘢痕增生<sup>[53]</sup>。

#### 2.5 Notch 信号通路

Notch 信号通路可影响创面愈合的早期阶段, 调节 VEGF 等相关生长因子, 影响血管的生长发育和细胞增殖分化, 在修复受损组织过程中占据重要地位。

复方黄柏液可降低皮肤溃疡大鼠血清中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 的水平, 提高 NO 表达, 促进 TGF- $\beta$ 的生成, 有助于 HYP 产生、细胞增殖、血管生成及肉芽组织的形成, 减少创面炎症反应, 保护血管内皮功能等。复方黄柏液干预后大鼠 Notch1、Twist1 蛋白表达明显升高, 提示该制剂可激活 Notch 信号通路对大鼠创面发挥正向作用<sup>[54]</sup>。另有研究表明, 外敷复方黄柏液于糖尿病足溃疡患处, 可抑制晚期糖基化终产物 (advanced glycation end-product, AGEs) 的合成, 减少超敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 的产生以及 IL-6、ESR 的表达, 促进生长因子糖基化合成, 提高 VEGF、EGF 表达活性, 改善踝肱指数、经皮氧分压状态, 加速局部血运循环, 改善炎症反应, 有效减少溃疡面积和深度, 促进愈合<sup>[55]</sup>。三七皂苷 R<sub>1</sub> 是中药三七的主要活性成分, 具有抗氧化和促进血管生成等作用。三七皂苷 R<sub>1</sub>

通过激活 Notch 信号通路,提高了人微血管内皮细胞 (human microvascular endothelial cells, HMECs) 中血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、VEGFA 和 ANG2 的水平,促进皮肤缺损大鼠生成和迁移血管,减小创面面积,促进胶原沉积,加速愈合<sup>[56]</sup>。

## 2.6 其他信号通路

除上述通路外,中药制剂还能通过多种信号通路对机体产生作用。芍药苷是中药白芍的主要成分之一,属单萜苷类化合物,具有抗氧化、抗炎抑菌等作用。芍药苷通过激活 Nrf2 信号通路,增加糖尿病大鼠组织中 VEGF 和 TGF- $\beta$ 1 的表达,减轻氧化应激,减少细胞凋亡,促进创面愈合<sup>[57]</sup>。马桑的主要成分为马桑内酯、槲皮素等,常外用马桑水提取物治疗烧伤和慢性创面愈合等。马桑可提高大鼠创面组织中 ILK、整合素- $\beta$ 1 (integrin $\beta$ 1, ITG- $\beta$ 1) 和 TGF- $\beta$ 1 表达,介导细胞外基质和细胞信号传递,促进表皮细胞增生和皮肤组织纤维化,加快创面早期愈合。而在后期创面修复中,上述信号表达则走低,可限制瘢痕的过度增生,提示 ILK 信号调控的 ITG- $\beta$ 1 和 TGF- $\beta$ 1 与创面愈合和瘢痕增生有密切联系<sup>[58]</sup>。加味四妙勇安汤由金银花、玄参、当归、黄芪、紫草和冰片等组成,以清热解毒、活血化瘀为用。加味四妙勇安汤可通过调控 MAPK/ERK 通路,降低急性辐射诱导皮肤创伤大鼠组织中  $\alpha$ -SMA、I 型胶原 $\alpha$ 2 链 (collagen type1 alpha2, COL1 $\alpha$ 2) 和 TGF- $\beta$ 1 的表达水平,抑制 PI3K/AKT 的活化,减少组织纤维化,加速愈合,进一步提高创面修复质量<sup>[59]</sup>。

中药干预生长因子主要包括提高 VEGF、FGF 和 EGF 的表达水平,调节 TGF- $\beta$ 分泌。信号通路主要包括 Wnt/ $\beta$ -catenin、PI3K/Akt、PINK1/Parkin、TGF- $\beta$ /Smad 和 Notch 等相关信号通路,通过调控相关生长因子、炎性细胞及蛋白表达,在创面损伤的各阶段相互作用,共同促进修复。中药通过调控生长因子及相关信号通路干预创面愈合的作用机制汇总见表 1 和表 2。

表 1 中药通过调控相关生长因子干预创面愈合的作用机制

Table 1 Mechanism of traditional Chinese medicine intervening wound healing by regulating related growth

		factors				
中药	成分	用法	伤口类型	作用效果	作用靶点	
TCM	Ingredient	Usage	Type of wound	Effect of action	Target	
四妙勇安汤	金银花、玄参、	灌胃	糖尿病脱	增殖肉芽和血管内皮细	VEGF、MAPK、IFN- $\gamma$ 、	
Simiao	Yong'an 当归、甘草		疽大鼠伤	胞,减轻细胞损伤;抗感	IL-1 $\beta$ 、IL-6、C-反应蛋	

Decoction <sup>[11]</sup>			口	染, 减轻炎症反应	白、TNF- $\alpha$
玉红膏	金银花、紫草、	外用	烫伤小鼠	促进肉芽组织新生; 减轻	VEGF、HYP、CGRP、
Yuhong Ointment <sup>[12]</sup>	当归、白芷、地 黄、合欢皮、乳 香、没药等		创面伤口	炎症反应; 缓解疼痛; 减 少瘢痕组织过度增生	SP、TRPV1、TNF- $\alpha$ 、 TNF- $\beta$ 、IL-10、IL-6、 TGF- $\beta$ /Smad-3 信号通 路
肛门洗剂	五倍子、苦参、	熏洗	肛瘘大鼠	改善局部血液循环; 减轻	VEGF、IL-1 $\beta$ 、IL-2、
Anal Lotion <sup>[13]</sup>	桑寄生、黄柏、 白及、百部等		伤口	炎症反应	HIF-1、PLGF、PGE2、 Ang-I、Ang-II、FGF-1、 FGF-2、FGF-6
复方黄柏液联合顾 步汤	复方黄柏液: 蜈 蚣、连翘、金银 花、黄柏等; 顾 步汤: 牛膝、人 参、黄芪、当归 等	外用	糖尿病足 干性坏疽 患者伤口	促进肉芽组织生成; 增加 血管通透性, 改善血管循 环水平, 保护血管内皮功 能; 减轻炎症反应, 缓解 疼痛	FGF、VEGF、TGF- $\beta$ 1、 NO、ET-1、IL-13、 TNF- $\alpha$ 、bFGF、 sVCAM-1、Twist1
Compound Huangbai Liquid Combined with Gubu Decoction <sup>[17]</sup>					
痛痒消洗剂	黄柏、苦参、当 归、芒硝、明矾 等	外用	肛周脓肿 患者术后 伤口	促进肉芽生长及腐肉脱 落, 缩短愈合时间; 抑制 炎症, 缓解疼痛	bFGF、VEGF、Col III、 sVCAM-1、IL-5、Th1、 Th2、HMGB1、IL-10
Pain and Itching Elimination Lotion <sup>[18]</sup>					
复方鳄鱼油烧伤膏	茯苓、白及、白 芷、川芎、鳄鱼 油	外用	浅II度烧 伤豚鼠伤 口	抗炎镇痛能力; 减轻肿胀	EGF、SOD、TNF- $\alpha$ 、 IL-1、MDA、VEGF
Compound Crocodile Oil Burn Ointment <sup>[21]</sup>					
八珍汤	党参、白术、茯 苓、当归、甘草 等	细 胞 培 养	人皮肤成 纤维细胞	促进肉芽组织新生; 改善 血液循环, 加速血管生成	EGF、TGF- $\beta$ 1、VEGFA
Bazhen Decoction <sup>[22]</sup>					
艾叶	-	外用	皮肤损伤	促进肉芽组织生成; 抗炎 镇痛, 减轻肿胀	TGF- $\beta$ 1、IL-4、CD31、 $\alpha$ -SMA、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、
Artemisiae Argyi			大鼠伤口		

Folium <sup>[25]</sup>						巨噬细胞 M1 和 M2
黄芩	黄芩苷	灌胃	糖尿病足	促进肉芽组织生成; 改善	TGF- $\beta$ 、Ang-1、VEGF、	
Scutellariae			溃疡大鼠	炎性细胞浸润; 增加上皮	Smad-2/3mRNA	
Radix <sup>[26]</sup>			伤口	细胞及血管生成	TGF- $\beta$ /Smad-2/3	
					ERK、p-ERK、HSP27、	
					p-HSP27	

表 2 中药通过调控相关信号通路干预创面愈合的作用机制

Table 2 Mechanism of traditional Chinese medicine intervening wound healing by regulating related signal pathway

中药	成分	信号通路	用法	伤口类型	作用效果	作用靶点
TCM	Ingredient	Signaling pathway	Usage	Type of wound	Effect of action	Target
三七/白及胶海绵	明胶、白	Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路	外用	糖尿病溃疡大鼠伤口	促进血管新生, 肉芽组织生成	$\beta$ -catenin、Rspo3 mRNA、GSK-3 $\beta$ mRNA、VEGF
Notoginseng Radix et Rhizome/Bletillae Rhizome Rubber Sponge <sup>[38]</sup>	及胶、三七粉、甘油等					
龟板软膏	龟板、黄连、冰片	Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路	外用	皮肤缺损大鼠伤口	修复创面缺损组织, 缩短创面愈合时间	$\beta$ -catenin、LEF1、C-myc、CD34、Integrin $\beta$ 1
Turtle Plate Ointment <sup>[39]</sup>						
黄檀	倍半萜和	PI3K/Akt 信号通路	灌胃	皮肤缺损小鼠伤口	促血管生成, 抑制氧化应激; 减轻炎症, 防止创面溃疡形成	TGF- $\beta$ 1、FGF2、VEGFA、ECM1、 $\alpha$ -SMA、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IFN- $\gamma$
Dalbergia Cochinchinensis <sup>[4]</sup>	黄酮类化合物					
1)						
裸花紫珠	黄酮类化合物、挥发油、酚类	PI3K/Akt 信号通路	外用	糖尿病足溃疡大鼠伤口	促进成纤维细胞和血管生成; 改善血液循环; 加速上皮细胞生长	IGF-1、PI3K、Akt、VEGF
Callicarpa nudiflora <sup>[42]</sup>						

三石生新膏 Sanshi Shengxin Ointment <sup>[43]</sup>	制 炉 甘 石、煅石 膏、滑石、 当归、马 勃、紫草 等	PI3K/Akt 信号通路	外用	压疮大鼠 伤口	促进肉芽组织及血 管生成；改善血液 循环，增殖成纤维 细胞；减少炎症细 胞	PI3K、Akt、VEGF
肉桂 Cinnamomi Cortex <sup>[45]</sup>	肉桂醛	PINK1/Pa rkin 信号 通路	外用	糖尿病溃 疡小鼠伤 口	减轻炎症损伤；促 进血管新生；提高 线粒体自噬水平	VEGF、IL-6、 TNF- $\alpha$ 、PINK1、 Parkin、LC3-II、 胶原蛋白
丹黄散 Danhuang Powder <sup>[46]</sup>	丹参、大 黄、当归、 没药、沉 香、松香	PINK1/Pa rkin 信号 通路	外用	糖尿病溃 疡小鼠伤 口	促进血管新生和肉 芽组织生长；提高 线粒体自噬水平	PINK1、Parkin、 LC3-II/I
高良姜 Alpinac Officinarum Rhizoma <sup>[50]</sup>	黄酮类化 合物	TGF- $\beta$ /S mad 信号 通路	灌胃	增生性瘢 痕小鼠伤 口	减少瘢痕过度增生	TGF- $\beta$ 1、smad7、 I型和III型胶原
桔梗 Platycodonis Radix <sup>[51]</sup>	木犀草素	TGF- $\beta$ 1/S mad3 信 号通路	灌胃	II度浅表 烫伤创面 大鼠伤口	抑制瘢痕过度生 长，增加血管新生； 减轻炎症反应	TGF- $\beta$ 1、VEGF、 TNF- $\alpha$ 、IL-6
复方 ANBP Compound ANBP <sup>[52]</sup>	仙鹤草、 藕节、乳 香、蒲黄	TGF- $\beta$ 1/S mad3 信 号通路	灌胃	皮肤缺损 小鼠伤口	减轻损伤和炎症反 应；促进肉芽组织 增生和再表皮化速 度；抑制瘢痕过度 增生	TGF- $\beta$ 1、Ski、 Smad2/3
复方黄柏液 Compound Phellodendron	黄柏、连 翘、金银 花、蒲公	Notch 信 号通路	外用	皮肤溃疡 大鼠伤口	促进血管及肉芽组 织生成；减少炎症 反应，细胞浸润	Notch1、Twist1、 IL-1 $\beta$ 、NO、 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、

Liquid <sup>[53]</sup>	英、蜈蚣 等					HYP、AGEs、 IL-6、ESR、 hs-CRP、VEGF、 EGF
三七 Notoginseng Radix et Rhizome <sup>[55]</sup>	三七皂苷 R1	Notch 信 号通路	灌胃	皮肤缺损 大鼠伤口	促进血管生成和迁 移；促进胶原沉积， 加速创面愈合	Notch、HMECs、 PDGF、VEGFA、 ANG2
白芍 Paeoniae Alba <sup>[56]</sup>	芍药苷	Nrf2 信号 通路	灌胃	糖尿病溃 疡大鼠伤 口	减轻氧化应激，增 加细胞增殖，减少 细胞凋亡	Nrf2、VEGF、 TGF- $\beta$ 1
马桑 Coriaria <sup>[57]</sup>	马桑内 酯、槲皮 素、山柰 酚、谷甾 醇	ILK 信号 通路	外用	皮肤缺损 大鼠伤口	促进表皮细胞增生 和皮肤组织纤维 化；限制瘢痕的过 度增生	ILK、ITG- $\beta$ 1、 TGF- $\beta$ 1
加味四妙勇安汤 Flavored Yong'an Decoction <sup>[58]</sup>	金银花、 玄参、当 归、黄芪、 紫草、冰 片等	MAPK/E RK 信号 通路	外用	急性辐射 诱导皮肤 创伤大鼠 伤口	减少组织纤维化， 加速创面愈合时 间，促进创面修复	MAPK/ERK、 $\alpha$ -SMA、Col1a2、 PI3K/AKT、 TGF- $\beta$ 1

### 3 结语与展望

中医认为皮肤肌肉失于“气血”的温煦与濡养或因外伤、手术等外界因素影响下，引起局部组织气血亏虚，愈合不良。中药及其制剂促进创面修复，在创面愈合过程中具有重要作用，可促进创面周围组织上皮化进程加快，血液循环加快，肉芽组织及血管新生，同时抑制炎症反应，减轻因炎症所致的创面周围组织红肿发脓。中药及其制剂在创面修复后期可抑制瘢痕组织过度增生，减少因瘢痕导致的周围组织再次感染破溃，逐渐恢复受损部位，减小损伤面积，缩短愈合时间。中药通过对创面进行中医辨证分析，对症治疗受损部位，增强机体内免疫能力，有效促进创面愈合，具有显著的治疗优势。

创面愈合早期, 中药影响 VEGF, 调控 PI3K/Akt、PINK1/Parkin、Notch 等信号通路, 促进血管新生, 抑制炎症因子分泌; 创面愈合增殖期, 中药提高 EGF 和 FGF 表达水平, 促进细胞增殖分化、迁移至受损部位, 通过调控 PI3K/Akt、Notch 等信号通路, 加速血液循环及血管生成, 创面组织上皮化加快, 受损的肉芽组织逐渐生长; 创面愈合重塑期, 中药调节 TGF- $\beta$ 1 分泌, TGF- $\beta$ /Smad、PI3K/Akt 等主流信号通路与 Notch、Nrf2、ILK 和 MAPK/ERK 等信号通路也能影响 TGF- $\beta$ 的表达, 双向调控创面修复, 刺激创面收缩, 减少增生性瘢痕出现。

中药调控相关信号通路的过程中, 还涉及到其他因子, 如: 中药调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路干预 GSK-3 $\beta$ 、C-myc 和 VEGF 等水平, 增加毛囊干细胞迁移分化, 促进血管及肉芽组织新生; PI3K/Akt、TGF- $\beta$ /Smad 和 Notch 信号通路均能调节 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和 IL-6 等炎症细胞因子, 减轻炎症反应; PI3K/Akt 信号还能干预 IGF-1 和 ECM1 等表达, 抑制细胞外基质及胰岛素反应; TGF- $\beta$ /Smad 信号干涉 Ski、I 型和 III 型胶原, 减少瘢痕过度增生, 增加再表皮化速度; Notch 信号干涉 NO、AGEs 和 ANG2 等表达, 促进血管新生、糖基化合成。中药通过调节上述信号通路干预细胞因子分泌, 共同促进创面愈合, 提高创面修复成功率。

目前常用的中药单体、中药复方及相关制剂在创面愈合方面的研究众多, 相关中药及制剂以活血化瘀类、清热类、补气类中药单体及组方应用较为频繁。但当前仍存在一定的不足:

(1) 中药单体研究机制尚不明确, 在多种因素影响下, 未能明确主要有效成分及干预机制, 仍需进一步探究。(2) 中药复方及其制剂组成较繁杂, 目前对于相关生长因子及信号通路的作用靶点大多数较为单一, 中药其多靶点、多途径、多方向等防治疾病的优势未在众多研究中体现, 中药活性成分及靶点信号对创面修复的调节, 这几者之间的作用机制未明确体现。

(3) 临床中已有大量中药制剂广泛应用于创面愈合中, 但是国内外研究大多还停留在实验研究阶段, 缺少临床病例收集及总结论证, 相关中药制剂仍少有文献报道。

创面愈合过程具有长期性和反复性的特点, 有时可严重影响患者工作和生活, 目前有关创面愈合的临床治疗方法较为单一、治疗过程漫长及相关并发症较多。最新国内外文献报道表明, 中药及复方制剂含有多种有效成分, 在治疗创面愈合的各阶段疗效显著, 最终达到促进创面愈合, 修复损伤的作用。当前, 中药修复创面损伤已经取得了一定的研究成果, 其应用疗效明确, 具有很大的应用潜力, 未来中药及复方制剂用于创面愈合的作用机制影响可能会逐渐成为治疗创面愈合药物研发关注的主流方向, 需要在接下来的科研及临床中去重视并开展相关研究工作。

参考文献

- 1 Childs DR,et al.Overview of wound healing and management[J].Surg Clin North Am,2017,97:189-207.
- 2 Wilkinson HN,et al.Wound healing:cellular mechanisms and pathological outcomes[J].Open Biol,2020,10:200223.
- 3 Harris-tryon TA,Grice EA.Microbiota and maintenance of skin barrier function[J].Science,2022,376:940-945.
- 4 Olsson M,et al.The humanistic and economic burden of chronic wounds:a systematic review[J].Wound Repair Regen,2019,27:114-125.
- 5 Que HF,et al.Effects of Chinese herbs for replenishing qi and resolving stagnation on hypoxia-inducible factor- $\alpha$  and vascular endothelial growth factor in granulation tissue of skin ulcers in rats with diabetes[J].J Chin Integr Med(中西医结合学报),2007,5:165-169.
- 6 Sun WJ,et al.Review of Recommended Chinese Patent Medicines in Guideline for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in China (2020 Edition)[J].Chin J Inf TCM(中国中医药信息杂志),2022,29(3):1-5.
- 7 Hong YK,et al.Inflammation in wound healing and pathological scarring[J].Adv Wound Care(New Rochelle),2023,12:288-300.
- 8 Wang X,et al.P18 peptide, a functional fragment of pigment epithelial-derived factor, inhibits angiogenesis in hepatocellular carcinoma via modulating VEGF/VEGFR2 signalling pathway[J].Oncol Rep,2017,38:755-766.
- 9 Hoeben A,et al.Vascular endothelial growth factor and angiogenesis[J].Pharmacol Rev,2004,56:549-580.
- 10 Kado M,et al.Human peripheral blood mononuclear cells enriched in endothelial progenitor cells via quality and quantity controlled culture accelerate vascularization and wound healing in a porcine wound model[J].Cell Transplant,2018,27:1068-1079.
- 11 Zhou JW,et al.Potential Q-Markers of Simiao Yong'an Decoction based on "component absorbed into blood-efficacy of compound prescription-target pathway"[J].Chin Tradit Herb Drugs(中草药),2022,53:7795-7807.
- 12 Yu Q,et al.Yuhong ointment ameliorates inflammatory responses and wound healing in scalded mice[J].J Ethnopharmacol,2023,306:116118.
- 13 Xie CY,et al.Effect of Anal Lotion on Repair of Wound Tissue and Vascular Growth Related Factor,Inflammation Related Factor and Fibroblast Growth Factor Protein in Rats with Anal Fistula[J].Chin J Basic Med Tradit Chin Med(中国中医基础医学杂志),2019,25:471-475.
- 14 Jimenez AG,et al.Exploring the role of primary fibroblast cells in comparative physiology:a historical and contemporary overview[J].Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,2023,325:R45-R54.
- 15 Pan Q,et al.Weakly acidic microenvironment of the wound bed boosting the efficacy of acidic fibroblast growth factor to promote skin regeneration[J].Front Bioeng Biotechnol,2023,11:1150819.
- 16 Griffin MF,et al.Understanding the impact of fibroblast heterogeneity on skin fibrosis[J].Dis Model Mech,2020,13(6):dmm044164.
- 17 Kang Y,et al.Effect of Gubu Decoction Combined with Compound Huangbai Liquid on the Improvement of Wound in the Post-Interventional Operation for Dry Gangrene of Diabetic Foot[J].J Nanjing Univ Tradit Chin Med(南京中医药大学学报),2023,(02):124-130.
- 18 Xu JC,et al.Clinical effects of Tongyangxiao Lotion on postoperative patients with perianal abscess[J].Chin Tradit Pat Med(中成药),2023,45:439-443.
- 19 Hardwicke J,et al.Epidermal growth factor therapy and wound healing--past,present and future perspectives[J].Surgeon,2008,6:172-177.
- 20 Shakhakarmi K,et al.EGF,a veteran of wound healing:highlights on its mode of action,clinical applications with focus on wound treatment,and recent drug delivery strategies[J].Arch Pharm Res,2023,46:299-322.

- 21 Pan X,et al.Study on Repair,Anti-inflammation and Analgesia Effects of Compound Crocodile Oil Burn Ointment on Superficial Second-Degree Burned Skin[J].China Pharm(中国药房),2021,32:2467-2472.
- 22 Kong LZ,et al.Effect of Bazhen Decoction on the Expression of EGF,TGF- $\beta$ 1 and VEGFA in Cultured Human Skin Fibroblasts[J].Chin J Surg Integr Tradit West Med(中国中西医结合外科杂志),2022,28:17-21.
- 23 Nong X,et al.Effect of artesunate and relation with TGF- $\beta$  and SMAD3 signaling on experimental hypertrophic scar model in rabbit ear[J].Arch Dermatol Res,2019,311:761-772.
- 24 Yannas IV,et al.Regeneration of injured skin and peripheral nerves requires control of wound contraction,not scar formation[J].Wound Repair Regen,2017,25:177-191.
- 25 Xue L,et al.A Composite hydrogel containing mesoporous silica nanoparticles loaded with *Artemisia argyi* extract for improving chronic wound healing[J].Front Bioeng Biotechnol,2022,10:825339.
- 26 Mao X,et al.Baicalin regulates mRNA expression of VEGF-c,Ang-1/Tie2,TGF-beta and Smad2/3 to inhibit wound healing in streptozotocin-induced diabetic foot ulcer rats[J].J Biochem Mol Toxicol,2021,35:e22893.
- 27 Wan C,et al.Effect of Rubber Myogenic Ointment on Diabetic Foot Ulcer after Precise Revascularization:A Randomized Controlled TrialSelf-Made[J/OL].Chin J Integr Tradit West Med(中国中西医结合杂志):1-7[2023-07-18].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2787.R.20230328.1044.002.html>.
- 28 Geng K,et al.Electrical stimulation promotes wound healing and angiogenesis in diabetic rats[J].Chin J Tissue Eng Res(中国组织工程研究),2020,24:4152-4156.
- 29 Zhuang J,et al.Transplantation of adipose-derived stem cells combined with collagen bioengineering scaffold upregulates vascular endothelial growth factor expression in rats with chronic refractory wound[J].Chin J Tissue Eng Res(中国组织工程研究),2018,22:5274-5280.
- 30 Chang SY,et al.Human fibroblast growth factor-treated adipose-derived stem cells facilitate wound healing and revascularization in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus[J].Cells,2023,12:1146.
- 31 Zhang TP,et al.Effects of modified Diyu Huaijiao Pills on postoperative wound healing,pain intensity and serum basic fibroblast growth factor in patients with hemorrhoids[J].Hebei J Tradit Chin Med(河北中医),2023,45(03):382-386.
- 32 Wang X,et al.Experimental research on bletilla carrying exogenous basic fibroblast growth factor that promotes wound healing[J].Chin J Tissue Eng Res(中国组织工程研究),2017,21:5481-5486.
- 33 Ren JW,et al.Extracts from Radix Astragali and Radix Rehmanniae promote keratinocyte proliferation by regulating expression of growth factor receptors[J].Phyther Res,2012,26:1547-1554.
- 34 Lam WP,et al.Extract of white button mushroom affects skin healing and angiogenesis[J].Microsc Res Tech,2012,75:1334-1340.
- 35 Zhang CL,et al.Danhuang powder promotes the wound healing of diabetic foot ulcer through transforming growth factor- $\beta$ 1/Smad3 signaling pathway in rats[J].Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志),2020,36:3473-3476.
- 36 Shi L,et al.Metformin improves burn wound healing by modulating microenvironmental fibroblasts and macrophages[J].Cells,2022,11:4094.
- 37 Wu Q,et al.Research advances on the mechanism of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in body surface wound healing[J].Chin J Burns,2023,39:190-195.
- 38 LEI T,et al.Study on the mechanism of wound healing promotion of *Panax notoginseng-Bletilla striata* gum sponge on diabetic foot ulcer model rats based on Wnt/ $\beta$ -catenin signal pathway[J].China Pharm(中国药房),2019,30:483-487.
- 39 Shen Q,et al.Tortoise shell ointment for acute skin wound in rats via Wnt/beta-catenin signal pathway in hair follicle stem cells[J].Chin J Tissue Eng Res(中国组织工程研究),2019,23:4668-4674.

- 40 Wang Q,et al.PI3K/AKT pathway promotes keloid fibroblasts proliferation by enhancing glycolysis under hypoxia[J].Wound Repair Regen,2023,31:139-155.
- 41 Zhang H,et al.Identification of active compounds and molecular mechanisms of *Dalbergia tsoi* Merr. et Chun to accelerate wound healing[J].Biomed Pharmacother,2022,150:112990.
- 42 Li JQ,et al.Naked flowers purple bead regulation IGF-1/PI3K/Akt signal pathway of glycosuria disease foot ulcer wound healing in rats[J].Chin J Gerontol(中国老年学杂志),2023,43:1458-1462.
- 43 Luo YC,et al.Study on the screening and functional mechanism of active parts from *Callicarpa nudiflora* in the treatment of burns in rats[J].Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2019,31:711-716.
- 44 Gao X,et al.Effect of Sanshi Shengxin Ointment on healing of pressure ulcers in rats based on PI3K/Akt signal axis[J].Chin Pharm Bull(中国药理学通报),2021,37:1299-1304.
- 45 Mijaljica D,et al.Autophagy is the key to making chronic wounds acute in skin wound healing[J].Autophagy,2023.DOI:10.1080/15548627.2023.2194155.
- 46 Hong KQ,et al.Mechanism of cinnamaldehyde promoting wound healing in diabetes rats via PINK1/Parkin mediated mitochondrial autophagy[J/OL].Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志):1-12[2023-07-19].https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20230539.
- 47 Wang GX,et al.Promotion mechanism of Chinese medicine Danhuang Powder on healing diabetes ulcers based on mitophagy through the PINK1/Parkin pathway[J] Nurs Res(护理研究),2022,36:4370-4375.
- 48 Ma HD,et al.Regulation of autophagy signaling factors Beclin1,LC3 and p62 in diabetic rats by MEBO[J].Chin J Gerontol(中国老年学杂志),2022,42:356-365.
- 49 Li WM,et al.Deep seawater promotes wound healing in diabetic mice by activating PI3K/Akt pathway[J].Chin J Tissue Eng Res(中国组织工程研究),2022,26:724-729.
- 50 Finsson KW,et al.Dynamics of transforming growth factor beta signaling in wound healing and scarring[J].Adv Wound Care(New Rochelle),2013,2:195-214.
- 51 Ru Z,et al.Bioflavonoid galangin suppresses hypertrophic scar formation by the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway[J].Evid-based Complement Alternat Med,2021,2021:2444839.
- 52 Wang L,et al.Luteolin is an effective component of platycodon grandiflorus in promoting wound healing in rats with cutaneous scald injury[J].Clin Cosmet Investig Dermatol,2022,15:1715-1727.
- 53 Chen L,et al.Effect of compound ANBP activating the repair gene Ski on wound healing in mice by bidirectional regulation of TGF- $\beta$ /Smad[J].Chin J Gerontol(中国老年学杂志),2019,39:5813-5817.
- 54 Jiang XL,et al.Influence of compound Huangbai liquid on wound healing in rats with skin ulcer by activating Notch1/Twist1 axis[J/OL].Chin J Immunol(中国免疫学杂志):1-13[2023-07-19].http://kns.cnki.net/kcms/detail/22.1126.r.20230324.0945.002.html.
- 55 Xu L,et al.Clinical observation on treatment of diabetic foot ulcer of wagner grade 1-2 by compound Huangbai liquid fomentation[J].Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志),2023,29:104-110.
- 56 Li D,et al.Notoginsenoside R<sub>1</sub> facilitates cell angiogenesis by inactivating the Notch signaling during wound healing[J].J Burn Care Res,2023,44:823-831.
- 57 Sun X,et al.Paeoniflorin accelerates foot wound healing in diabetic rats though activating the Nrf2 pathway[J].Acta Histochem,2020,122:151649.
- 58 Li XG,et al.Effects of *Coriaria sinica* Maxim's extract on burn wound healing and scar hyperplasia in rats based on ILK signaling pathway[J].Chin J Pathophysiol(中国病理生理杂志),2020,36:336-345.
- 59 Wang Y,et al.Jia-Wei-Si-Miao-Yong-An Fang stimulates the healing of acute radiation-induced cutaneous wounds through MAPK/ERK pathway[J].J Ethnopharmacol,2023,306:116180.

收稿日期: 2023-05-17

接受日期:

基金项目: 兰州市科技局人才创新创业项目 (2017-RC-58); 甘肃省自然科学基金 (23JRRA1239); 甘肃省自然科学基金 (23JRRA1237)

\*通信作者 Tel: 17395582742; E-mail: lxy7030@163.com