

中医药多靶点干预糖尿病足病的机制研究

赵 钢 马莹莹 于文慧

〔作者简介〕 赵钢,医学博士,教授,博士生导师,黑龙江省首批“龙江名医”,从事中西医结合外科治疗周围血管病临床、教学、科研工作 40 余年。目前任教于黑龙江中医药大学,并担任黑龙江中医药大学附属第一医院周围血管病二科特聘专家,国家局重点专科周围血管病学术继承人。主编、参编著作 9 部;在国家级核心期刊发表学术论文 50 余篇。获国家中医药学会二等奖 1 项、三等奖 1 项,黑龙江省政府科技进步二等奖 2 项及黑龙江省中医药管理局、哈尔滨市科学技术委员会科技进步奖多项。

摘 要 糖尿病足病(diabetic foot ulcer,DFU)首先以微血管病变为主,而后累及大血管、神经系统,如不及时控制则病变周围组织可坏死、感染,最终导致截肢。当前普遍认为,高血糖是血管病变的关键始发因素。找出 DFU 的调控机制,发现新的治疗靶点,可以为临床治愈提供条件。研究表明,中医药可通过不同靶点、多途径进行干预 DFU 的发生、发展。本文将从中医药调节胰岛素功能、炎症通路、氧化应激反应、细胞增殖与凋亡、细胞自噬等几个方面论述,阐明当前关于 DFU 的重点研究方向,梳理中药制剂或中医治疗方法与各个信号通路的作用联系,同时为探究中医药治疗 DFU 提供理论支撑。

关键词 糖尿病足病 发病机制 血管病变 高血糖 中医药

中图分类号 R654.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.01.001

糖尿病足病(diabetic foot ulcer,DFU)近年来呈现发生率高、治愈率低的现状,临床初期表现为患肢末端发凉、怕冷、麻木,疼痛伴间歇性跛行,缺血日久则以下肢周围血管病变、神经异常及感染所致足部溃疡为主,患趾坏死变黑,最终脱落,使患者饱受身体及精神恣虐^[1]。据文献报道,糖尿病患者病程 10 年后会发生不同程度的足部溃疡;病程超过 20 年,约 1% 的患者需要截肢治疗,是我国截肢的首要原因^[2]。现代医学面临疗程长、医疗费用高和治疗效果不显著等诸多问题。现代中医学者认为,糖尿病足溃疡病因以脾肾两虚为主,病机特点是正气失固,寒湿外邪侵袭脉络,热邪熏蒸经脉致血瘀脉络,无力推动血液运行而发病^[3]。

作为一个发病机制复杂的多因素疾病,DFU 的治疗涉及多重方向及靶点调控,目的在于控制感染、改善末梢神经功能障碍、下肢血流重建、改善血糖异常等。目前西药治疗 DFU 的靶点单一,不能完全控制病情进展;而中医基于整体观念理论多靶点、多途径发挥作用,在治疗上 DFU 取得了较大成效;因而,

本文将对中医手段治疗 DFU 的发病机制做如下简要阐述。

一、中医药调节胰岛素异常代谢的干预机制

胰岛素异常患者机体免疫力低下,白细胞的游走性和吞噬能力降低,当出现下肢循环障碍时,血液中促凝物质增多,局部耗氧增加、缺血加重而迅速进展为 DFU。高血糖伴行氧化应激会阻滞多元醇通路、晚期糖基化终产物(advanced glycation end products,AGEs)等一系列与糖尿病微循环障碍相关的途径,因此降血糖对于治疗 DFU 意义重大^[4]。DFU 进展可致胰岛素相关通路异常,如胰岛素受体底物(insulin receptor substrate,IRS)、葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4, GLUT4)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/phosphorylated protein kinase B, PI₃K/Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等^[5]。因此,中医手段干预胰岛素代谢异常为重中之重。

1. PI₃K/Akt 信号通路:PI₃K/Akt 信号通路是调控胰岛素异常代谢的重要通路,与 DFU 的发病机制密切相关。Akt 是 PI₃K 信号通路关键的下游靶点, Akt 将 GLUT4 转移到细胞膜上,从而增加葡萄糖摄取。胰岛素及其他因素刺激通过一系列信号转导发挥作用于葡萄糖转运入细胞、抑制肝糖原的合成、减少糖异生、增加葡萄糖摄取及脂类代谢等^[6]。彭孟

基金项目:黑龙江省中医药学会青年中医药科技创新项目(ZHY19-035)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学(赵钢、马莹莹);
150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院(赵钢、于文慧)

通信作者:马莹莹,电子信箱:549860610@qq.com

凡等^[7]构建多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗大鼠模型,发现小茴香总黄酮可能通过激活 PI_3K/Akt 通路改善代谢异常。姚凤云等^[8]通过复制幼鼠营养性肥胖模型,加味温胆汤连续治疗 5 周后,结果提示,加味温胆汤可能通过激活 $PI_3K/Akt/GLUT4$ 信号通路,以达到调节脂肪、葡萄糖等代谢,进一步抑制雄性幼鼠营养性肥胖的发生。李慧等^[9]通过建立糖尿病大鼠模型,中药益糖康灌胃给药 6 周后,结果提示,益糖康能够调控 $PI_3K/Akt/FoxO1$ 信号通路,抑制 2 型糖尿病大鼠肝脏糖异生,从而改善糖脂代谢异常。

2. MAPK 通路:IRS 蛋白激活丝裂原活化 MAPK 信号通路后,通过一系列反应起到调控细胞增殖分化、改善胰岛素异常代谢、平衡血糖等诸多细胞代谢的作用。刘亚华等^[10]通过建立肥胖小鼠模型,健脾清化方灌胃 6 周后,结果显示,健脾清化方可能通过调控 MAPK 通路,从而改善肥胖小鼠的 IR。李建萍等^[11]通过建立 IR 小鼠模型,证实丹参-红花水溶剂灌胃干预可通过调控胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)和 MAPK 的转录水平改善、促进能量摄取和消耗平衡、降低甘油三酯和总胆固醇。谭荣荣等^[12]实验结果表明,翻白草总黄酮可显著降低胰岛 β 细胞的损伤,修复 β 细胞,具有降血糖和血脂作用。

二、中医药治疗 DFU 的干预机制

1. 氧化应激反应与多条通路的关系:当机体受到有害刺激时,活性氧簇异常增多破坏机体的氧化平衡,可造成机体损害。一方面,机体处于持续血糖异常状态被刺激发生氧化应激反应,加重 DFU 的炎症^[13];另一方面,氧化应激反应可启动异常代谢通路阻碍 DFU 愈合。氧化应激反应引发外周血管类疾病的主要因素即多元醇、糖基化终末产物和炎症反应 3 个方面。中药可以通过抑制醛糖还原酶(aldehyde reductase, AR)阻碍多元醇通路、抑制蛋白激酶 $C\beta$ (protein kinase $C\beta$, PKC β)的激活调控 AGEs/RAGE 信号通路、降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)控制炎症反应等机制平衡氧化应激反应,促进 DFU 创面愈合。因此,如何控制氧化应激反应的异常是治疗 DFU 的关键^[14]。景亮等^[15]通过建立 DFU 大鼠溃疡模型,红景天苷灌胃 14 天,结果显示,红景天苷可能通过上调核转录因子 E2 相关因子 2 蛋白表达和超氧化物歧化酶的活性以及降低 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 的蛋白表达及丙二醛含量,改善 DFU 大

鼠异常血糖水平,促进血管新生,促进 DFU 创面愈合。

机体持续的高血糖状态会激活多元醇通路,导致一系列代谢产物大量堆积、组织缺血缺氧,进而加速糖尿病及其并发症的发生。因此,多元醇通路的异常活跃是 DFU 的重要原因之一。而抑制多元醇通路的关键是 AR,抑制 AR 可显著促进由多元醇通路异常导致的外周血管疾病创面的修复。胡锦庆等^[16]通过建立 DFU 大鼠模型,天楼解毒消肿散治疗 2 周后,结果显示,天楼解毒消肿散可能通过降低 DFU 创面组织 AR 的活性,提高外周血内皮祖细胞计数,提高血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)mRNA 的表达,从而促进糖尿病足创面愈合。赵雨婷等^[17]对 AR 的研究进展中得出,中药活性成分中存在醛糖还原酶抑制剂,有利于糖尿病并发症的应用。

AGEs/RAGE 信号通路和糖尿病及其并发症联系相当密切。若 IR 发生,血液中葡萄糖含量过高会引起体内蛋白质、脂质和 DNA 的非酶糖基化,形成过多的 AGEs。若 AGEs 与细胞膜上的晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)结合发挥生物效应,可以激活并促进炎症反应、氧化应激,最终导致 IR 及糖尿病并发症的发生。AGEs 与 RAGE 相互作用可以导致 PKC β 的激活,PKC β 被公认为导致糖尿病及血管并发症的关键蛋白之一,因此,抑制 PKC β 的激活亦是研究重点^[18]。于嘉祥等^[19]建立胰岛素抵抗动物模型,给予益糖康治疗 8 周后,可通过大鼠骨骼肌切片的 AGEs、RAGE、PKC β II 等蛋白表达升高,来实现健脾保护和改善骨骼肌中线粒体功能来抑制氧化应激,同时对炎症造成的损伤起到修复作用。刘骏逸等^[20]通过网络药理学基于玄参对 DFU 作用机制研究得出,玄参的主要成分与 AGEs/RAGE 信号通路相关。

长期炎症是糖尿病创面的特点,炎症细胞因子增加,再上皮化延迟,以及持续的氧化应激与活性氧过度生成。正常状态下内皮细胞作为免疫工具,可以抵御入侵者,分泌趋化因子、白细胞介素、干扰素和生长因子等,调节炎症部位白细胞外渗。内皮细胞屏障功能障碍是长期炎症反应的关键。研究表明,TNF- α 通过激活核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB)信号通路,降低内皮细胞的内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)表达,eNOS 减少可致 VEGF-NO 失偶联,直接导致内皮细胞功

能紊乱^[21]。其次,TNF- α 诱导其他促炎性细胞因子例如 IL-6 的产生。因此,推测 TNF- α 可引起微血管内皮细胞功能障碍,导致创面存在持续的炎症反应,使伤口愈合缓慢。吴黎等^[22]分别从体内实验和体外实验两个方面进行研究,结果表明,回阳生肌膏可能通过增加 eNOS、VEGF 的表达和降低 TNF- α 和 IL-6 的表达,改善内皮细胞的功能障碍,以维持内皮细胞的稳态,从而减轻炎症反应,促进血管再生和创面修复。陈嘉骏等^[23]研究表明,灵芝多糖可通过抑制巨噬细胞浸润,减少炎症反应,继而防治 DFU。

2. 细胞增殖与凋亡:DFU 创面缺血缺氧、循环障碍和营养缺失使修复细胞的增殖受抑制,最终延长伤口愈合期或不愈合。细胞的快速增殖、迁移和分化需多种细胞因子协调作用以促进伤口的快速修复,同时伤口组织需要加速合成大量与愈合相关的蛋白质,进而激活蛋白质翻译是创面愈合过程的关键。调节蛋白质翻译,血管生成以及细胞增殖和分化的信号转导通路的任何一部分异常均可导致创面难以愈合。通过促进创面愈合的生长因子,如表皮生长因子、成纤维细胞生长因子和 VEGF 等,可调节成纤维细胞和角质形成细胞的活性,加快血管生成,提高愈合率,达到加速创面愈合的最终效果。中药通过调控细胞增殖和凋亡为基础,作用于多条通路,促进创面愈合。仇莲胤等^[24]通过建立糖尿病溃疡模型,发现黄芪提取液可通过上调 β -连环素(β -catenin)、C-myc、CyclinD1 等蛋白表达,从而激活 Wnt/ β -Catenin 信号通路,大大缩短创面愈合时间,提高创面愈合率,显著促进糖尿病创面愈合。李洋等^[25]建立 DFU 大鼠模型,结果显示,Z-没药甙酮溶剂可激活 ERK/MAPK 信号通路,促进创面愈合。韩强等^[26]通过建立 DFU 大鼠模型,结果显示,紫朱软膏能够通过抑制 Notch 信号通路来降低炎症反应,参与血管重构,促进角膜缘干细胞分化和增殖,促进创面愈合。李涛^[27]用富血小板凝胶萃取液(extract liquid of platelet-rich gel, EPG)干预高糖培养的人永生化角质形成细胞,研究结果显示,EPG 可抑制 NF- κ B 信号通路,降低 IL-6 和 TNF- α 水平以抗炎。赵亚男等^[28]论述 NF- κ B 信号通路是参与炎症调节和创面修复的重要通路,其与 Wnt/ β -catenin 信号通路的正负调节作用均对溃疡修复具有重要作用,但作用机制尚不明确。

3. 细胞自噬:正常生理过程中,细胞的再生和修

复可以通过细胞对自噬靶的调节完成自噬来实现细胞有利成分的循环利用^[29]。PI₃K/Akt 激活后可活化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mechanistic/mammalian target of rapamycin, mTOR)。PI₃K/Akt/mTOR 信号通路是调节细胞生长、细胞增殖、葡萄糖吸收和细胞存活的经典信号通路,亦是参与自噬的抑制性通路。Zheng 等^[30]研究表明,湿润暴露疗法/湿润烧伤膏可能通过抑制 PI₃K/Akt/mTOR 信号通路的自噬过程以及通路相关蛋白水平的表达,提高创面愈合率。王广宇等^[31]研究发现,紫色疽疮膏可通过提高内皮细胞自噬水平,促进创面修复。李政^[32]研究显示,湿润烧伤膏可通过调控细胞自噬,促进纤维细胞增殖。

三、展 望

现今 DFU 发生率仍然逐年升高,部分患者面临治疗方式单一,且不能完全治愈的弊端,给患者家庭带来经济和精神的双重负担。DFU 发病机制复杂,其中胰岛素代谢异常、氧化应激反应、炎症反应、细胞增殖凋亡与自噬等因素破坏机体稳态平衡对 DFU 的发病过程具有重要作用。多篇文献报道,重视 DFU 的预防,可以极大地提高患者后期治疗效果,如何对高风险患者推广“防治结合”应引起重视。令人欣慰的是,中西医结合方案已经获得了大量有效、可靠数据,中医药的应用可有效修复创面,同时对 DFU 防治及进一步研究起到关键作用。如何有效筛选中医药的最佳治疗方案进行推广,成为亟待解决的问题。研究显示,中医药治疗 DFU 可通过多途径、多靶点来调控细胞因子,进而促进血管内皮细胞增殖、成纤维细胞分化、表皮细胞愈合等以加速创面的愈合。因此,未来中医药可能在防治 DFU 方面发挥更重要的作用。

参考文献

- 1 Aragón SJ, Viquez MG, López ME, *et al.* Clinical, Microbiological and inflammatory markers of severe Diabetic foot infections[J]. *Diabetic Med*, 2021, 38(10): e14648
- 2 Yazdanpanah L, Shahbazian H, Nazari I, *et al.* Incidence and risk factors of diabetic foot ulcer: a population-based diabetic foot cohort (ADFC study) - twoyear follow-up study[J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 11(9): 1-9
- 3 郑艺, 张珊珊. 糖尿病大血管病变的中医理论研究概况[J]. *中医临床研究*, 2021, 13(19): 133-135
- 4 Lechner A, Akdeniz M, Tomova ST, *et al.* Comparing skin characteristics and molecular markers of xerotic foot skin between diabetic and non-diabetic subjects: an exploratory study[J]. *J Tissue Viability*, 2019, 28(4): 200-209
- 5 Papanas N, Popovic DS. Beta-catenin signaling pathway: perhaps

- we should start exploring it for diabetic foot ulcer healing? [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2021, 2: 15347346211029818
- 6 Habib Y, Rashid FF, Butler AE, *et al.* Insulin resistance: review of the underlying molecular mechanisms[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 41–47
- 7 彭孟凡, 任珍, 李鸣, 等. 基于 PI3K/AKT 通路的小茴香总黄酮对多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗模型大鼠的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(6): 3229–3234
- 8 姚凤云, 张蓉, 左铮云, 等. 加味温胆汤调控 INSR/PI₃K/Akt/GLUT4 信号通路抗雄性幼鼠营养性肥胖机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(9): 1–4
- 9 李慧, 刘军彤, 杨宇峰, 等. 基于 PI₃K/Akt/FoxO1 信号通路研究中药益糖康对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢异常的影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(9): 28–32
- 10 刘亚华, 韩煦, 金桑懿, 等. 健脾清化方调控 RasGRP1/P38 MAPK 通路影响肠道通透性对高脂饮食诱导肥胖小鼠胰岛素抵抗的改善作用[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(5): 2647–2651
- 11 李建萍, 徐雪君, 张沁瑜, 等. 丹参-红花配伍调控胰岛素信号通路改善小鼠胰岛素抵抗的作用机制研究[J]. *药科学报*, 2021, 56(4): 1049–1056
- 12 谭荣荣, 丛茜玉, 王晓敏, 等. 翻白草总黄酮调控 Gp-1 介导的 MAPK 通路修复胰岛 β 细胞研究[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(6): 114–120
- 13 Nensat C, Songjang W, Tohtong R, *et al.* Porcine placenta extract improves high - glucose - induced angiogenesis impairment[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2021, 21(1): 66
- 14 Luo LJ, Wang YX, Zhang S, *et al.* Preparation and characterization of selenium - rich polysaccharide from *Phellinus igniarius* and its effects on wound healing[J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 264: 117982
- 15 景亮, 祁永章. 红景天苷对糖尿病足溃疡大鼠 Nr2f/Keap1 信号通路及伤口愈合的影响[J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(8): 48–54
- 16 胡锦涛, 巴元明, 李鸣, 等. 天楼解毒消肿散治疗大鼠糖尿病足的作用机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(12): 5868–5872
- 17 赵雨婷, 冯心池. 中药来源醛糖还原酶抑制剂的研究进展[J]. *药物评价研究*, 2021, 44(6): 1338–1345
- 18 Kumar DS, Yuan YF, Li MQ. Specific PKC β II inhibitor: one stone two birds in the treatment of diabetic foot ulcers[J]. *Bioscience Rep*, 2018, 38(5): 34–37
- 19 于嘉祥, 张瀚文, 杨宇峰, 等. 基于 AGEs - RAGE 信号通路研究中药复方益糖康改善大鼠骨骼肌胰岛素抵抗的作用机制[J/OL]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(6): 25–30, 260–270
- 20 刘骏逸, 程卫东, 李朝晖, 等. 基于网络药理学研究玄参治疗糖尿病足的作用机制[J]. *中医研究*, 2021, 34(9): 50–55
- 21 Li LW, Tang PY, Zhou Z, *et al.* GIT1 regulates angiogenic factor secretion in bone marrow mesenchymal stem cells via NF - κ B/Notch signalling to promote angiogenesis[J]. *Cell Proliferation*, 2019, 52(6): 56–63
- 22 吴黎, 郭卉, 杨易森, 等. 回阳生肌膏治疗糖尿病足溃疡的作用机制探讨[J]. *北京中医药*, 2021, 40(9): 956–962
- 23 陈嘉骏, 王颖, 桑婷婷, 等. 灵芝多糖在糖尿病及其并发症防治中的研究进展[J]. *中草药*, 2022, 53(3): 937–947
- 24 仇莲胤, 阙华发, 屈可伸, 等. 黄芪提取液对糖尿病溃疡大鼠 Wnt/ β - Catenin 信号通路调控表皮干细胞增殖分化的影响[J]. *世界科学技术 - 中医药现代化*, 2020, 22(7): 2522–2530
- 25 李洋, 陈庆良, 张帆. Z - 没药甙酮经 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
- 26 韩强, 柳国斌, 黄仁燕, 等. Noct 信号通路对糖尿病足溃疡炎症因子及转化生长因子表达的影响[J]. *海南医学院学报*, 2021, 27(12): 881–889
- 27 李涛. 富血小板凝胶抗金黄色葡萄球菌作用及促糖尿病足溃疡愈合机制研究[D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2019
- 28 赵亚男, 刘明, 魏建梁, 等. Wnt/ β - catenin 通路及 NF - κ B 通路互相调控在创面愈合中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(7): 1339–1344
- 29 邹春阳, 陈晨, 王凤秋, 等. 基于 PI₃K/Akt/mTOR 信号通路的自噬调节剂研究进展[J]. *中国药物化学杂志*, 2021, 31(10): 825–833
- 30 Zheng A, Ma H, Liu X, *et al.* Effects of moist exposed burn therapy and ointment (MEBT/MEBO) on the autophagy mTOR signalling pathway in diabetic ulcer wounds[J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 124–130
- 31 王广宇, 王雨, 王雷永, 等. 基于内皮细胞自噬探讨紫色疽疮膏治疗糖尿病足血瘀型慢性创面的作用机制[J]. *河北中医*, 2021, 43(1): 56–60, 68
- 32 李政. MEBO 对高糖培养的成纤维细胞增殖及自噬相关基因 LC3、Beclin - 1、p62 的调控作用[D]. 百色: 右江民族医学院, 2021
- 33 魏德华, 陈世玖, 王成. MEBT/MEBO 治疗糖尿病性溃疡作用机制及其相关信号通路研究进展[J]. *中国烧伤创疡杂志*, 2021, 33(3): 153–157
- (收稿日期: 2022 - 04 - 25)
- (修回日期: 2022 - 05 - 25)
-
- (接第 194 页)
- 7 李腾子, 蒋凯. 专业人才培养中怎样开展人文教育——基于医学人文教育的分析[J]. *教育学术月刊*, 2020, 12: 46–52
- 8 郭斌, 程怀志, 邓玉霞, 等. 黑龙江省某医科大学医学生医学人文教育认知调查[J]. *医学与社会*, 2020, 33(10): 116–119, 124
- 9 刘永君, 李宇遐, 胡乃宝. 论协同推进医学院校人文精神塑造[J]. *中国卫生事业管理*, 2018, 35(12): 926–928, 951
- 10 国务院办公厅,《国务院办公厅关于加快医学教育创新发展的指导意见》(国办发[2020]34号). [EB/OL]. [2020 - 9 - 23]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2020-09/23/content_5546373.htm
- 11 张威, 孙宏亮. 我国医学人文教育研究的现状及走向——近十年医学人文教育研究综述[J]. *医学与哲学*, 2017, 38(7): 52–54
- (收稿日期: 2022 - 04 - 19)
- (修回日期: 2022 - 04 - 23)