

◆文献综述研究◆

## 中药促进创面愈合研究进展

范鑫<sup>1</sup>, 许超<sup>2</sup>, 张文恺<sup>1</sup>, 姜献<sup>1</sup>, 周红云<sup>1</sup>, 涂冬鹏<sup>1</sup>

1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053

2. 浙江中医药大学附属第二医院骨伤科, 浙江 杭州 310005

**[摘要]** 中药在促进创面愈合中有显著疗效, 且对临床经久不愈的创面也有一定的作用。中药对促进创面愈合、新生血管的生成及细胞因子的分泌等都有一定的影响。基于现代医学对中药作用机理的深入研究及取得的一些突破, 笔者针对中药促进创面愈合及现代医学理论对中药的作用机理研究进行分析总结, 综述此研究领域的研究近况。

**[关键词]** 中药; 创面愈合; 作用机理; 综述

**[中图分类号]** R264 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2019)06-0029-04

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2019.06.009

### Research Progress on Traditional Chinese Medicine in Promoting Wound Healing

FAN Xin, XU Chao, ZHANG Wenkai, JIANG Xian, ZHOU Hongyun, TU Dongpeng

**Abstract:** Chinese medicine has significant clinical effect in promoting wound healing, and can also help treat refractory wounds in clinical practice. Chinese medicine has effect in promoting wound healing, neovascularization and cytokine production to some extent. Based on in-depth studies and some breakthroughs of the functional mechanism of Chinese medicine in modern medicine, this paper reviews the current situation of researches in this field, which aims to analyze and summarize the clinical effect of Chinese medicine in promoting wound healing and the functional mechanism of Chinese medicine from the perspective of modern medical theories.

**Keywords:** Traditional Chinese medicine; Wound healing; Functional mechanism; Review

创面愈合分凝血期、炎症期、肉芽组织形成期及组织重构期4个彼此相互连贯的阶段<sup>[1]</sup>。任何一个环节的障碍, 如创面感染、血管神经受损及自身免疫功能受损等均可导致创面难愈合或不愈合。临床中用最简易的清创后使用传统纱布类敷料包扎或是使用最新研制的人工合成类敷料, 都能有效将创面愈合时间缩短。

#### 1 中药治法

中医外科疾病的治疗分为外治和内治两大类。中医外科的内治法跟中医内科大致相同, 但其透脓和托毒等方法, 及结合外科疾病运用的独特方药与内科有差别。对于中医外科的外治法, 使用的外治药物、引流等为外科所特有。医师可根据创面的不同情况使用不同的方法, 在临床上秉持内外兼治, 可增加疗效, 缩短创面愈合时间, 减少药品资源的浪费。

**1.1 中药内治法** 根据疮疡初起, 成脓, 溃后的不同发展阶段确立不同的治疗原则, 内治法的治疗原则分为消、托、补3法, 不同的发展阶段运用不同的治则, 初起期的肿疡多为气血凝滞, 邪毒蕴结, 可用消法消散毒邪; 成脓期为郁久化热, 肉腐成脓所致, 所以应当托毒透脓; 溃破期正气耗损, 导致脓毒外泄, 以补法为主, 治以补气化瘀。只有确定了治则, 选用合适的方药才能取得良好的效果。根据内治法消、托、补总则及针对疾病的病种、病因、病程等, 可将内治法概括为清热解毒, 补益化瘀两大主要治法。

**清热解毒法:**《黄帝内经》云:“热者寒之, 寒者热之。”外科疮疡多因火毒所生, 症见局部红肿热痛, 伴发热烦躁, 舌红苔黄脉数等。所以治疗热毒之证, 清热法为主要的治则, 常用清热解毒的药物有蒲公英、紫花地丁、金银花、连翘、野菊

**[收稿日期]** 2018-12-07

**[基金项目]** 浙江省中医药科学研究基金项目(2018ZA048)

**[作者简介]** 范鑫(1993-), 男, 中医师, 研究方向: 中医骨科。

**[通信作者]** 许超, E-mail: docxuchao@126.com。

花等。孙军锁等<sup>[2]</sup>运用黄柏、苦参、金银花、蒲公英、败酱草等中药按照不同比例配制组方,内服加外敷联合封闭引流技术治疗手外伤感染,能明显加快创面愈合进程,提高创面愈合效果,降低炎症发生水平。

补益化瘀法:《黄帝内经》曰:“虚者补之,损者益之。”使用扶正补虚的药物可使体内气血充足,助新肉生长,创面早日愈合,一般适用于疮疡中后期。症见肿疡疮形平塌散漫,顶不高突,舌淡苔少,脉虚无力。常用补气药有黄芪,党参,白术。樊慧杰等<sup>[3]</sup>运用补中益气汤,对脾虚模型大鼠进行灌服,发现补中益气汤能促进脾气虚症模型大鼠手术切口的愈合,中医基础理论中有脾在体合肌肉而主四肢的概念,再次说明了创面的愈合跟脾气的盛衰有很大的联系。补益化瘀法适用于经络阻滞,气血凝滞引起的外科疾病,使用生黄芪、丹参、桃仁、红花、当归等益气活血化瘀之药,可使经脉疏通,血脉调和流畅。徐杰男等<sup>[4]</sup>运用益气化瘀中药对大鼠进行随机对照实验,发现益气化瘀组和氨基羧基组较模型组创面愈合时间缩短,且只有益气化瘀组体质量明显增长,指出益气化瘀类中药能明显改善糖尿病大鼠情况,同时促进难愈性创面的修复。

1.2 中药外治法 中药外治法因其获取方便简单,便宜快捷,且疗效较好,在临床促进创面愈合中深受欢迎。它是指将药物直接作用于创面后使之自然吸收,从而发挥其药物作用的方法,常见药物有油膏、箍围药等。

油膏又名软膏,其制作方法是将油类与药物捣匀或煎熬成膏剂。临床中可以羊脂、白蜡、凡士林等作为油膏的基质。油膏因其柔软,润滑,无异样不舒的特点备受欢迎,象皮生肌膏是著名的油膏之一。李木清等<sup>[5]</sup>从分子生物学角度研究象皮生肌膏对糖尿病大鼠溃疡肉芽组织中TGF- $\beta$ 含量的影响,结果表明象皮生肌膏能促进TGF- $\beta$ 含量的增加。樊千等<sup>[6]</sup>选用自制黄芩油膏纱条用于包皮环切术后包扎换药,与传统凡士林纱布包扎换药相比,黄芩油膏纱条能明显促进创面愈合,显著减少出血水肿,且方法简便,价格低廉,易被广大患者接受。郭光丽等<sup>[7]</sup>使用紫归解毒膏对大鼠背部粪便污染创面进行修复,其中紫归解毒膏中清热解毒的功效可以控制感染,从而促进创面愈合;活血化瘀的功效可以活血通络,生肌长肉,从而促进细胞修复和再生。

箍围药是箍围药粉与各种不同的液体调剂制成的糊状药剂。它借药物箍集围聚、收束疮毒的作用,促使肿疡趋于局限,早日成脓或破溃,缩短创面愈合时间。传统箍围药代表有香连金黄散、回阳玉龙膏,冲和膏等。研究发现香连金黄散有体外抑菌活性。在阳证疮疡模型动物实验中有消肿、降低炎症皮肤温度的作用,其可能是通过下调感染皮肤局部的炎症因子表达而发挥清热解毒、消肿止痛作用<sup>[8]</sup>。回阳玉龙膏药性温热,功能温经活血、散寒化痰,适用于不红不热的一切阴证。冲和膏药性平和,功能行气疏风、活血定痛、散瘀消肿,适于疮形肿而不高、痛而不甚、微红微热的半阴半阳证。

## 2 中药治法的主要作用机制

现代医学研究表明创面愈合过程经过多道严格程序的控制,在相互交错的4个愈合阶段中,中医药对创面的愈合也起了一定的作用,其作用机制有促进肉芽组织的形成、调节创面免疫功能、促进生长因子分泌、抑制细胞凋亡及减少创面瘢痕。

2.1 促进肉芽组织生成 在创面愈合的4个阶段中,肉芽组织的形成是促进创面愈合非常关键的一步。全球慢性疾病中,糖尿病发病率非常高,目前除了西药降糖外,仍有22%的患者需要手术治疗<sup>[9]</sup>。血液中持续高浓度及晚期糖基化终末产物的积蓄能造成微血管及外周血管的损伤,这可能是导致创面难愈合的重要原因之一<sup>[10]</sup>。研究表明,中药能促进血管生成进而促进糖尿病创面愈合<sup>[11]</sup>。实验研究表明中药仙茅根茎的甲醛提取物能提高胶原纤维增长的速度,其有效成分能加快新生血管的生成,促进糖尿病难愈性创面的修复<sup>[12]</sup>。

2.2 调节创面免疫功能 免疫细胞又称白细胞,包括淋巴细胞和各种吞噬细胞,在促进创面愈合中细胞吞噬和免疫反应起着非常重要的作用。如巨噬细胞,主要是清洁创面局部的受损细胞,坏死组织等。如有感染,吞噬细胞活动会增加,白细胞会移行,造成创面愈合时间变长<sup>[13]</sup>。人参有大补元气,益气补血等功效,皂苷为人参中的有效成分,其主要药理作用是增加机体的抗感染力和提高免疫功能。黄治官等<sup>[14]</sup>用人参的有效成分治疗大鼠皮肤创面,在皮肤创伤造模3、10、17天后模型人参组创面基本愈合,愈合率明显高于模型安静组,且伤后10天,模型人参组血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor Necrosis Factor, TNF- $\alpha$ )是健康对照组的2.36倍,分析得出人参能在一定程度上抵抗创伤机体免疫炎症反应。

2.3 促进生长因子分泌 在创面愈合的整个过程中,细胞因子也同样发挥着非常重要的作用,干细胞在适宜的刺激条件下可分化为不同种类的细胞<sup>[15]</sup>。因脂肪干细胞来源途径丰富,含量充足,且获取的方法方便,病人痛苦少<sup>[16]</sup>,且有多项分化的能力,能分泌血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子(Transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、成纤维细胞生长因子(Fibroblast growth factor, FGF)、表皮生长因子(Epidermal growth factor, EGF)等<sup>[17]</sup>。其中TGF- $\beta$ 是一种多功能细胞因子,在创面愈合过程中起重要的调控作用,如影响烧伤创面愈合的速度和质量,从而影响烧伤预后<sup>[18]</sup>。黄治官等<sup>[14]</sup>发现人参能积极促进创面愈合,可能跟适度调节了TGF- $\beta_1$ 等多种细胞因子的平衡,营造良好内环境有密切联系。李友山等<sup>[19]</sup>运用黄柏、地龙、血竭3味中药不同比例配制成的“蚓黄散”治疗糖尿病溃疡大鼠,在造模后10天发现,中药组在促进成纤维细胞增殖方面优于西药组(甲硝唑葡萄糖注射液),表明中药“蚓黄散”可以促进生长因子的增加及减少炎症因子,从而促进创面愈合。bFGF是FGF的23名成员之一,它是含155个氨基酸的促有丝分裂的阳离子多肽,

参与细胞的增殖、生长和分化<sup>[20]</sup>。在细胞迁移、增殖分化、细胞生长因子分泌等一系列复杂的创面修复过程中, bFGF、VEGF 等的分泌对创面愈合起着非常重要的调控作用<sup>[21]</sup>。徐杰男等<sup>[22]</sup>研究发现补阳还五汤可明显促进难愈性创面愈合, 并上调 VEGF 的表达, 诱导新生血管的生成可能是其主要的机制。于兴兵等<sup>[23]</sup>临床对照研究发现, 地龙提取液结合常规西医治疗糖尿病难愈性创面临床效果安全可靠, 其机制可能与降低 C-反应蛋白(C-reactionprotein, CRP), 提升 VEGF 有关。

**2.4 抑制细胞凋亡** 随着糖尿病发病率的增高, 对糖尿病难愈性创面的研究也不断深入。Bhan S 等<sup>[24]</sup>研究发现糖尿病创面难愈可能跟早期细胞凋亡导致成纤维细胞和新生血管减少有关, 指出细胞凋亡在创面愈合中也有重要的作用。Desta T 等<sup>[25]</sup>通过实验研究 2 型糖尿病鼠齿龈创面中成纤维细胞增殖数量, 发现正常组大鼠的成纤维细胞增殖数量是 2 型糖尿病鼠组的 2 倍, 且 2 型糖尿病鼠组细胞凋亡数是正常组的 6 倍, 表明糖尿病难愈性创面跟细胞凋亡有着密切的关系。Lei J 等<sup>[26]</sup>指出 B 淋巴细胞瘤 -2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)蛋白因子有抗凋亡作用, 自由基的产生和脂质过氧化物的形成可通过促进 Bcl-2 蛋白的表达而减少, 抑制线粒体的通透性从而抑制细胞凋亡。刘辉等<sup>[27]</sup>实验研究发现黄芪甲苷对缺氧损伤的乳鼠心肌细胞有很好的保护作用, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 显著增加, 且促凋亡蛋白半胱氨酸蛋白酶 3 的表达显著下调。

**2.5 减少创面瘢痕** 增生性瘢痕是一种纤维化疾病, 是创面组织在愈合过程中胶原纤维等结缔组织过度沉积所导致<sup>[28]</sup>。三七为伞形目五加科植物, 有化瘀止血, 消肿止痛的功效, 近年来从三七中提取的有效成分三七总甙治疗增生性瘢痕取得了良好的效果。刘剑毅等<sup>[29]</sup>将三七总甙作用于体外培养人增生性瘢痕成纤维细胞, 用 3H- 脯氨酸掺入法和 MTT 比色法检测三七总甙使用后细胞增殖及胶原合成的变化, 发现三七总甙能明显抑制成纤维细胞增殖及胶原合成。Schiller M 等<sup>[30]</sup>研究表明 Smad7 蛋白的高表达能够抑制 TGF- $\beta_1$  和 Smad3 蛋白的表达, 并促进难愈性创面的愈合, 减少瘢痕组织的增生。复方愈疡散主要有黄芪、白术、当归等中药组成, 卓桑等<sup>[31]</sup>运用造模大鼠研究复方愈疡汤治疗糖尿病难愈性创面的机理, 发现复方愈疡散能上调 III 型胶原和 Smad7 蛋白表达, 降低 Smad3 蛋白的表达, 提示复方愈疡散能够抑制创面愈合后期瘢痕组织过度增生, 其机理可能跟双向调节 Smad7 蛋白及 TGF- $\beta_1$ /Smad3 通路表达有关。

### 3 总结

近年来关于中药对促进创面愈合的研究逐渐增多, 但多数都还停留在疗效观察上。虽然能通过观察细胞或分子的变化, 分析其可能存在的促进愈合机制, 但是这种信号通路的机制未被进一步研究。笔者认为后续研究者还需开展更多更深入的药理学试验和临床研究, 通过基因敲除动物模型等开展更深入系统的验证, 并结合临床医生的实践, 进一步发挥中药促进创面愈

合的特色与优势。

### [参考文献]

- [1] BIELEFELD K A, AMINI-NIK S, ALMAN B A. Cutaneous wound healing: recruiting developmental pathways for regeneration[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2013, 70(12): 2059-2081.
- [2] 孙军锁, 陈时高, 景斗星, 等. 清热解毒方联合封闭负压引流用于手外伤感染的疗效[J]. 陕西中医, 2016, 37(6): 683-684.
- [3] 樊慧杰, 柴智, 闫润红, 等. 补中益气汤对脾气虚症模型大鼠手术切口肌肉组织炎症反应和肉芽组织增生的影响[J]. 中国杂志, 2014, 55(3): 238-240.
- [4] 徐杰男, 唐汉钧, 阙华发, 等. 益气化痰中药促进糖尿病大鼠难愈创面修复愈合的实验研究[J]. 新中医, 2013, 45(6): 153-156.
- [5] 李木清, 廖若夷, 王小亮, 等. 象皮生肌膏对 2 型糖尿病大鼠溃疡肉芽组织中胰岛素样生长因子 -1 及转化生长因子 - $\beta$  的影响[J]. 中医药导报, 2015, 21(23): 13-18.
- [6] 樊千, 孙志兴, 周玉春, 等. 自制黄芩油膏纱条促进包皮环切术后创面愈合的临床研究[J]. 江苏中医药, 2014, 46(1): 34-35.
- [7] 郭光丽, 吴剑箫, 刘梅珍, 等. 紫归解毒膏对大鼠背部粪便污染创面修复作用的实验研究[J]. 河北中医药学报, 2013, 28(3): 4-6.
- [8] 朱晓燕, 彭成, 钟振东, 等. 香连金黄散外治阳证疮疡对皮肤炎症微环境影响的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(7): 1540-1543.
- [9] BRUHN-OLSZEWSKA B, KORZON-BURAKOWSKA A, GABIG-CIMINSKA M, et al. Molecular factors involved in the development of diabetic foot syndrome[J]. Acta Biochim Pol, 2012, 59(4): 507-513.
- [10] 牛轶雯, 陆树良. 晚期糖基化终末产物受体与创伤修复[J]. 感染、炎症、修复, 2005, 6(4): 230-233.
- [11] LIM Y C, BHATT M P, KWON M H, et al. Proinsulin C-Peptide Prevents Impaired Wound Healing by Angiogenesis in Diabetes [J]. Journal of Investigative Dermatology, 2015, 135(6): 269-278.
- [12] SINGH A, BAJPAI S, SINGH N, et al. Wound healing activity of standardized extract of Curculigoorchioides in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. Asian Pacific Journal of Tropical Disease, 2014, 4(1): S48-S53.
- [13] 冯志凯, 刘华. 普外科伤口愈合机制的研究进展[J]. 中华外科杂志, 2012, 50(4): 368-372.
- [14] 黄治官, 张晓辉, 李国君, 等. 人参对大鼠创面及血清

- TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta_1$ 的影响[J]. 河南中医, 2013, 33(8): 1250-1252.
- [15] DE UGARTE D A, MORIZONO K, ELBARBARY A, et al. Comparison of multilineage cells from human adipose tissue and bone marrow [J]. Cells tissues organs, 2003, 174(3): 101-109.
- [16] BAGLIONI S, FRANCALANCI M, SQUECCO R, et al. Characterization of human adult stem-cell populations isolated from visceral and subcutaneous adipose tissues [J]. The FASEB Journal, 2009, 23(10): 3494-3505.
- [17] CERVELLI V, DE ANGELIS B, LUCARINI L, et al. Tissue regeneration in loss of substance on the lower limbs through use of platelet-rich plasma, stem cells from adipose tissue, and hyaluronic acid [J]. Advances in Skin & Wound Care, 2010, 23(6): 267-272.
- [18] 李芬, 李巍, 舒勤, 等. TGF- $\beta$  与烧伤创面愈合[J]. 创伤外科杂志, 2016, 18(12): 756-761.
- [19] 李友山, 杨博华, 冀凌云, 等. 中药“蚓黄散”对大鼠糖尿病溃疡创面形态及促愈因子的影响[J]. 环球中医药, 2016, 9(1): 10-14.
- [20] 谢思圳, 唐乾利. 碱性成纤维细胞生长因子对创面愈合作用的研究进展[J]. 右江民族医学院学报, 2017, 39(4): 307-309.
- [21] 李京佳, 林相国, 许涛, 等. VEGF 家族及其在肿瘤生长中作用的研究[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(4): 777-779, 701.
- [22] 徐杰男, 阙华发, 唐汉钧, 等. 补阳还五汤中不同黄芪剂量对促进大鼠难愈性创面愈合作用的观察[J]. 中国中西医结合外科学杂志, 2011, 4(17): 177-180.
- [23] 于兴兵, 张贤春, 谢振年. 地龙提取液治疗糖尿病足的疗效观察[J]. 世界中医药, 2014, 9(2): 196-198.
- [24] BHAN S, MITRA R, ARYA A K, et al. A study on evaluation of apoptosis and expression of bcl-2-related marker in wound healing of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. ISRN Dermatol, 2013, 2013: 739054.
- [25] DESTA T, LI J, CHINO T, et al. Altered fibroblast proliferation and apoptosis in diabetic gingival wounds[J]. J Dent Res, 2010, 89(6): 609-614.
- [26] LEI J, VODOVOTZ Y, TZENG E, et al. A Protective Molecule in the Cardiovascular system[J]. Nitric Oxide, 2013, 35: 175-185.
- [27] 刘辉, 王宁, 梁宏亮, 等. 黄芪甲苷后处理对乳鼠心肌细胞缺氧复氧损伤的作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(17): 3223-3227.
- [28] AMADEU T P, COULOMB B, DESMOULIERE A, et al. Cutaneous wound healing myofibroblasts differentiation and in vitro models [J]. International Journal of Lower Extremity Wounds, 2003, 2(2): 60-68.
- [29] 刘剑毅, 李世荣, 纪淑兴, 等. 三七总甙对人增生性瘢痕成纤维细胞增殖及胶原合成的作用[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(17): 1562-1563.
- [30] SCHILLER M, JAVELAUD D, MAUVIEL A. TGF- $\beta$ -induced Smad signaling and gene regulation: consequences for extracellular matrix remodeling and wound healing [J]. J Dermatol Sci, 2004, 35(2): 83-92.
- [31] 卓燊, 乔雪, 陈君, 等. 复方愈疡散治疗糖尿病慢性难愈性创面的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(4): 115-119.

(责任编辑: 冯天保, 钟志敏)