

# 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

李金鹏<sup>1</sup>, 郭 婕<sup>1\*</sup>, 何 波<sup>2\*</sup>, 陈 杰<sup>1</sup>

<sup>1</sup>甘肃省中医院, 兰州 730050; <sup>2</sup>南阳市中医院, 南阳 473007

**摘 要:** 糖尿病溃疡 (diabetic foot ulcer, DFU) 是糖尿病常见并发症, 表现为足部溃疡合并感染, 治疗周期长, 具有较高的致残率和病死率。目前, 现代医学对 DFU 的治疗效果并不令人满意, 随着中医药的不断发展, 中医药的多靶点、多通路、多层次和多系统的治疗优势使其在 DFU 的治疗中表现出来的效果越来越显著。现代研究表明, DFU 的发生发展与多条信号通路相关, 其中 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 信号通路与 DFU 的关系最为密切, 通过调控相关信号蛋白与基因的表达而参与 DFU 的发生和发展。近年来研究发现, 中药单体、提取物和复方可通过调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路下游蛋白与基因的表达而发挥治疗 DFU 的作用, 但缺乏系统的整理与归纳。基于此, 文章梳理国内外相关文献, 分析阐释中医药干预 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路治疗 DFU 的作用机制, 总结和归纳出靶向调控该信号通路的中药单体、提取物和复方等, 以期为 DFU 临床治疗与药物研制提供参考。

**关键词:** 糖尿病足溃疡; Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路; 中医药; 研究进展

中图分类号: R285

文献标识码: A

## Research progress on traditional Chinese medicine targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in the treatment of diabetic foot ulcers

LI Jin-peng<sup>1</sup>, GUO Jie<sup>1\*</sup>, HE Bo<sup>2\*</sup>, CHEN Jie<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China;

<sup>2</sup>Nanyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanyang 473007, China

**Abstract:** Diabetic foot ulcer (DFU) is a common complication of diabetes, which is manifested as foot ulcer combined with infection, has a long treatment cycle, and has a high disability and mortality rate. At present, the therapeutic effect of modern medicine on DFU is not satisfactory, and with the continuous development of traditional Chinese medicine, the multi-target, multi-pathway, multi-level and multi-system therapeutic advantages of traditional Chinese medicine make the effect in the treatment of DFU more and more significant. Modern studies have shown that the occurrence and development of DFU is related to multiple signaling pathways, among which the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway is the most closely related to DFU, and is involved in the occurrence

and development of DFU by regulating the expression of related signaling proteins and genes. In recent years, studies have found that TCM monomers, extracts and compounds can play a therapeutic role in the treatment of DFU by regulating the expression of proteins and genes downstream of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. However, there is a lack of systematic collation and induction, based on this, this paper combs the relevant literature at home and abroad, analyzes and explains the mechanism of TCM intervention in the treatment of DFU by Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway, and summarizes and summarizes the traditional Chinese medicine monomers, extracts and compounds that target the regulation of this signaling pathway, in order to provide reference for the clinical treatment and drug development of DFU.

**Key words:** diabetic foot ulcer; *Wnt/ $\beta$ -catenin ( $\beta$ -catenin) signaling pathway; Chinese medicine; Research Progress*

糖尿病溃疡 (diabetic foot ulcer, DFU) 是糖尿病最常见的并发症<sup>[1]</sup>, 大约 19%~34% 的糖尿病的患者最终会发展为 DFU, 主要表现为患肢的功能下降、感染、坏死, 大约 85% 的糖尿病患者的截肢是因为 DFU 感染及坏死, 其中的 10% 将在首次诊断后的一年内死亡<sup>[2]</sup>。

DFU 发病机制十分复杂, 与晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 的形成、微循环障碍、氧化应激、细胞过度凋亡、感染和免疫系统失衡等多种因素有关。DFU 愈合需要多种细胞、细胞因子和基因等的参与, 而细胞增殖、分化、迁移和凋亡等都受细胞信号转导通路的调控, 如 Wnt/ $\beta$ -catenin、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase-Akt, PI3K/Akt)、核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、Notch 和核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 等多条信号通路, 其中 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路能够调节细胞增殖、分化和凋亡, 是创面修复的重要通路, 与 DFU 的关系最为密切。既往研究发现, DFU 患者愈合过程中伴随着 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的表达低下,  $\beta$ -catenin 细胞阳性率低<sup>[3]</sup>, 而 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路激活后, DFU 创面愈合明显加快<sup>[4]</sup>。现代研究表明, 中药可通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路调节葡萄糖代谢、改善微循环、抑制炎症及氧化应激反应以及细胞增殖与过度凋亡, 促进创面组织生长和创面愈合<sup>[5]</sup>。中药具有多靶点、多通路和多成分的治疗特点, 且相对于西医而言, 中药具有“安全、有效、副作用低”等优势<sup>[6]</sup>, 但该领域的研究缺乏系统的整理与归纳, 为此, 本文总结梳理 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与 DFU 的内在机制, 归纳了中药单体、提取物和复方干预该信号通路治疗 DFU 的作用机制, 以期为中医药治疗 DFU 的分子机制研究与药物研发提供理论依据。

## 1 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路概述

Wnt 信号通路是一条非常保守的信号转导通路, 分为经典通路和非经典通路。其中与

DFU 创面愈合关系最为密切的是经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路，该通路是调节细胞生长、发育和分化的关键途径<sup>[7]</sup>，参与了 DFU 的糖代谢、炎症反应和血管生成等多种生理病理过程，通路中参与 DFU 创面愈合过程的主要有  $\beta$ -catenin、c-Myc、糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )以及 Wnt3a、Wnt5a、Wnt7b 和 Wnt10b。

在 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中，Wnt 蛋白是一个重要启动因子，于上世纪 80 年代 Nusse 研究小鼠乳腺癌时发现并命名 Int-1，由于其在发育中和果蝇无翅基因的同源性非常高，因此把这两个基因统一称为 Wnt<sup>[8]</sup>。Wnt 蛋白有 19 种，分别为 Wnt1、Wnt2、Wnt2b (Wnt13)、Wnt3、Wnt3a、Wnt4、Wnt5a、Wnt5b、Wnt6、Wnt7a、Wnt7b、Wnt8a、Wnt8b、Wnt9a (Wnt14)、Wnt9b (Wnt14b)、Wnt10a、Wnt10b、Wnt11 和 Wnt16，其中 Wnt3a 促进成纤维细胞增殖，Wnt5a 调节 DFU 炎症期巨噬细胞表型，促进巨噬细胞产生白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等促炎因子。Wnt7b 蛋白由巨噬细胞分泌，是 DFU 创面血管重构的关键蛋白。Wnt10b 刺激毛囊发育。c-Myc 是通路下游调节因子，通过调节相关蛋白表达来调控凋亡信号的传导，调节细胞增殖、凋亡和细胞周期的进程<sup>[9]</sup>。 $\beta$ -catenin 是 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路下游关键调节因子<sup>[10,11]</sup>，也是通路的中心成分，在 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中起细胞内信号转导的作用，且  $\beta$ -catenin 稳定性增强仅仅依赖于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路<sup>[12-14]</sup>。该经典通路的标志即是  $\beta$ -catenin 的积累，并向核内转移<sup>[15]</sup>，其在胞质中的含量调控着下游基因的表达，调节细胞增殖和分化。GSK-3 $\beta$  是一种丝氨酸/苏氨酸激酶，能够调节细胞分化与凋亡，主要参与  $\beta$ -catenin 的磷酸化，起着负性调节作用<sup>[16-18]</sup>。R-脊椎蛋白 3(R-spondin 3, Rspo3) 蛋白属于 Rspo 蛋白家族，具有激活 Wnt 途径的作用。通常情况下，Wnt 细胞信号通路关闭，细胞质中  $\beta$ -catenin 水平极低。当皮肤损伤时，Wnt 蛋白通过旁分泌或自分泌作用和相关蛋白结合，抑制 GSK-3 $\beta$  对  $\beta$ -catenin 的磷酸化，造成  $\beta$ -catenin 在细胞质中积累， $\beta$ -catenin 进入细胞核，与 T 细胞因子/淋巴细胞因子结合，激活信号通路，启动 Ccnd1、Cdh2 靶基因的表达，激活 Wnt 信号通路，调节细胞的生长和分化<sup>[19]</sup>。

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路是皮肤损伤后创面修复最重要的信号通路，与创面愈合过程中的炎症反应、血管生成、毛囊再生、成纤维细胞增殖等密切相关。DFU 患者伤口由于过度的炎症反应、血管生成障碍以及神经病变导致伤口延迟愈合甚至无法愈合，因此，Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路可能与 DFU 创面愈合相关，既往研究也证实，Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路通过调控 DFU 患者糖代谢、炎症反应、血管生成以及创面增生等影响着 DFU 的愈合速度。

## 2 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在 DFU 创面修复中的作用

### 2.1 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路与 DFU 患者糖代谢

既往研究发现, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路对胰岛素分泌、胰腺的发育以及胰岛 $\beta$ 细胞的增殖、分化以及凋亡等过程均具有显著的调节作用<sup>[20-22]</sup>。胰岛 $\beta$ 细胞的主要功能是根据机体的需要来分泌胰岛素继而维持机体内葡萄糖的稳定, 若胰岛 $\beta$ 细胞功能障碍, 容易导致机体血糖异常升高, 引发糖尿病。在正常胰岛 $\beta$ 细胞中,  $\beta$ -catenin 含量较低, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制保持在低表达状态。然而, 当机体血糖升高时, 会上调 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路表达, 促使胰岛 $\beta$ 细胞发生大量凋亡<sup>[23, 24]</sup>, 胰岛素分泌量下降, 糖代谢异常, 进而诱发糖尿病。此外, 作为 Wnt 信号通路的内源性抑制剂, GSK-3 $\beta$ 能够以饮食敏感的方式影响能量和葡萄糖稳态<sup>[25]</sup>, 但其具体机制尚不清楚。因此 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在全身糖代谢中也发挥了重要作用<sup>[26]</sup>。

## 2.2 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路与 DFU 创面炎症反应

过度的炎症反应是导致 DFU 创面愈合障碍的重要原因, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路受高糖环境、活性氧的大量产生以及过度的炎症反应刺激下会被激活<sup>[27]</sup>, 激活后影响了 GSK-3 $\beta$ 和  $\beta$ -catenin 蛋白表达, 促使 $\beta$ -catenin 蛋白在胞质内大量积累并进入核内, 与 T 细胞因子/淋巴增强子 (T-cell factor/lymphoid enhancer-binding factor, TCF/LEF) 转录因子家族结合后启动下游靶基因 c-Myc 和细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 等的转录<sup>[28]</sup>, 下调肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、IL-6 等促炎因子的表达, 抑制 DFU 创面炎症反应, 促进 DFU 愈合。

## 2.3 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路与 DFU 创面血管新生

血管生成的过程非常复杂, 包括内皮细胞的刺激、增殖、迁移、黏附以及血管重塑和成熟等<sup>[29]</sup>, 在创面愈合中扮演重要角色<sup>[30]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号调节血管生成方面发挥关键作用<sup>[31]</sup>。当皮肤损伤时, Wnt 蛋白通过自分泌或旁分泌作用与位于细胞膜的相关受体结合, 抑制 $\beta$ -catenin 的磷酸化, 使 $\beta$ -catenin 在胞内集聚, 最后游离 $\beta$ -catenin 进入细胞核内与 T 细胞因子/淋巴细胞因子结合, 激活信号通路, 启动下游靶基因的表达, 调控创面内皮细胞增殖和上皮重塑, 诱导血管新生, 促进创面的愈合<sup>[32, 33]</sup>。Wnt 细胞信号转导通路与 DFU 关系密切<sup>[34]</sup>。

## 2.4 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路与 DFU 创面增生

创面愈合分为炎症、增殖和重塑三个部分, 增殖阶段的血管新生、肉芽形成和上皮化在创面愈合中发挥承上启下的重要作用。研究发现, DFU 创面的肉芽生成减少, 再上皮化延迟或缺失, 导致创面愈合障碍, 因此, 上皮化障碍可能会延迟 DFU 创面愈合。表皮干细胞主要功能是促进创面再上皮化, 能够促进皮肤组织的修复和再生。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在正常状态下保持关闭,  $\beta$ -catenin 水平低下, 当皮肤组织损伤、溃破或受到刺激时,

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路被激活, Wnt 与相关蛋白结合, 信号传导, 抑制 $\beta$ -catenin 及 GSK-3 $\beta$  被水解, 使得 $\beta$ -catenin 和 GSK-3 $\beta$ 在细胞中增加, 随后 $\beta$ -catenin 进入细胞核, 表皮干细胞的生长、增殖、分化和迁移能力增强<sup>[35]</sup>, 创面愈合加快。然而, 当 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路被抑制时,  $\beta$ -catenin 会被 GSK-3 $\beta$ 磷酸化, 导致胞质内 $\beta$ -catenin 含量减少且活性降低, 表皮细胞的生长、增殖、分化和迁移受到抑制。过去研究也证实, 在 DFU 创面中表皮干细胞数量少且活性低, 延迟了上皮化和创面愈合<sup>[36]</sup>。因此, Wnt/ $\beta$ -catenin 细胞信号转导通路与 DFU 创面愈合有关<sup>[37]</sup>。

### 3 中医对 DFU 的认识

中医对 DFU 的认识和治疗的历史非常悠久, 中医虽然无 DFU 之名, 但根据临床特征把 DFU 归于“脱疽”和“消渴”的范畴。最早在《灵枢·痈疽》中有“发于足趾, 名曰脱疽。其状赤黑, 死不治; 不赤黑, 不死, 不衰, 急斩之, 不则死矣”相关记载。晋代皇甫谧《针灸甲乙经》“发于足趾名曰脱疽, 其状赤黑、不死、治之不衰、急斩去之、治不去必死矣”, 首次记载“脱疽”病名。中医认为“气虚”是其基本病机, 消渴日久造成气阴亏虚, 气虚则津血无力运达肢端, 再合阴虚津少, 导致足端气血精津不足, 使筋脉失去滋养<sup>[38]</sup>。因此, 在治疗上重视“益气活血, 通经活络”<sup>[39]</sup>。中医学认为, 皮肤创面的修复和皮肤、肌肉、骨骼关系密切, 又与气血津液、脏腑经络相关。若气虚血瘀, 皮肉之间热胜肉腐, 则易蒸酿成“脓”, 形成溃疡。

针对该病, 西医多以调控血糖、抗感染、局部清创、消毒换药等方式对症处理, 虽有作用, 但无法满足现在临床需要。中医药在与 DFU 长期的斗争中积累了丰富的经验, 建立了完整的理论体系, 不仅将 DFU 分为初、中、后三期, 还将 DFU 分为湿热毒盛证、血脉瘀阻证、热毒伤阴证和气血两虚四个证型并研发出各个证型治疗的代表中药和方剂。相对于西医而言, 中药具有多通路、多靶点、多成分等特点和“安全、有效、副作用低”等显著优势。中医在“整体观念”和“辨证论治”的指导下, 以“扶正祛邪”为治疗原则, 运用补益和拔毒去腐生肌等药, 攻补兼施。扶助正气, 托里透脓, 正气载毒流出, 毒随脓泄, 溃疡自愈。因此中医药在治疗 DFU 创面方面的潜力和价值巨大。

## 4 中药干预 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路治疗 DFU

### 4.1 中药复方

中药复方对表皮生长、伤口愈合和损伤组织的修复具有多环节、多靶点作用。越来越多研究显示, 中药复方可以通过干预 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来治疗 DFU。大多数医家对于 DFU 的治疗以扶助正气为本, 佐以祛邪, 发挥攻补兼施之效。现将近年来关于该领域的成果进行

总结，为后期研究提供依据。

Zhao 等<sup>[40]</sup>研究发现，愈疡灵软膏（紫草、象皮粉、地骨皮、黄柏、冰片、甘草、当归、血竭、蜂蜡、麻油）调节了 $\beta$ -catenin、GSK-3 $\beta$ 、Rspo3 蛋白及 mRNA 的表达，四妙勇安汤（金银花、当归、玄参、甘草）上调了 $\beta$ -catenin、Rspo 蛋白及 mRNA 水平，下调了 GSK-3 $\beta$  蛋白及 mRNA 水平<sup>[41]</sup>。四妙勇安汤+愈疡灵软膏上调了 $\beta$ -catenin 蛋白及 mRNA 表达，下调了 GSK-3 $\beta$  蛋白及 mRNA 水平<sup>[42]</sup>。3 组中药复方治疗后，DFU 大鼠创面成纤维细胞、毛细血管增加，创面肉芽组织增多，创面愈合率提高，且四妙勇安汤+愈疡灵软膏联用的治疗效果明显优于单用，提示四妙勇安汤和愈疡灵软膏及其联用都是通过调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路，促进 DFU 大鼠创面的愈合，且内服配合外用效果最好。Li 等<sup>[43]</sup>研究发现，紫朱软膏（黄芪、龙血竭、阿胶、冰片、紫草、朱砂）上调了 $\beta$ -catenin、c-Myc、Rspo3 表达并下调了 GSK-3 $\beta$  表达，加快 DFU 大鼠创面的愈合，提示紫朱软膏可能通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路，促进 DFU 大鼠创面的愈合。Wu 等<sup>[44]</sup>研究发现回阳生肌膏（黄芪、人参、肉桂、川芎、炮姜、白芥子、当归、白芷）降低了 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  表达，提高了转化生长因子- $\beta$ 1（transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）和 C-Myc 表达，创面炎性细胞浸润减少，毛细血管和肉芽组织生成增多，DFU 创面愈合率和愈合面积增加，提示回阳生肌膏可能通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制炎症反应并促进血管生成，加快 DFU 创面愈合。Hao 等<sup>[45]</sup>研究发现，中药油剂愈溃油（西红花、全墨鱼干核桃仁、菜籽油）下调了白细胞介素-8（interleukin-8, IL-8）和 TNF- $\alpha$  表达，上调了 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白（alpha smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA）、VW、Wnt、notch 和 $\beta$ -catenin 表达，成纤维细胞及新生毛细血管数量增加，炎性细胞浸润减少，DFU 创面愈合加快，这可能与中药油剂愈溃油激活 Wnt、notch 通路有关。Wu 等<sup>[46]</sup>研究发现，如意金黄散（黄柏、白芷、陈皮、天花粉、厚朴、天南星、大黄、苍术、姜黄、甘草）通过下调白细胞介素-1 $\alpha$ （interleukin-1 $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ ）、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和白细胞介素-10（interleukin-10, IL-10）的表达水平发挥抗炎作用，并促进成纤维细胞增殖和迁移，促进 DFU 愈合，且当 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号被阻断时，这些生物学效应降低，表明如意金黄散促进 DFU 的愈合作用与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号的激活有关。Song 等<sup>[47]</sup>研究发现，皮粘散（硼砂、干象皮粉）提高了 CD31 表达，激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路中 Wnt4、Ctnnb1、Ccnd1、Cdh2m RNA 表达，Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路活化， $\beta$ -catenin 入核激活下游靶基因转录，促进了表皮干细胞的增殖分化，表明皮粘散通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路，促进溃疡组织新生血管、胶原纤维生长，加速 DFU 创面愈合。Wang 等<sup>[48]</sup>研究发现，拔毒生肌散（红粉、黄丹、煅龙骨、轻粉、煅石膏、虫白蜡、煅炉甘石冰片）降低了 AGEs

蛋白、GSK-3 $\beta$ 蛋白和 mRNA 表达, 提高了 Wnt、 $\beta$ -catenin 的 mRNA 表达, AGEs 的沉积导致 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的抑制, 而拔毒生肌散通过调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路促进 DFU 愈合。Yuan 等<sup>[49]</sup>研究发现, 解毒生肌膏 (乳香、蜈蚣、石灰华、全蝎、没药、紫草、冰片) 调控 GSK-3 $\beta$  和  $\beta$ -catenin 表达, 下调了 IL-6 和 TNF- $\alpha$  表达, 表明解毒生肌膏作用 DFU 大鼠创面修复机制通过调控 GSK-3 $\beta$  和  $\beta$ -catenin 表达, 使炎症因子 IL-6 和 TNF- $\alpha$  表达下调, 抑制了创面炎症反应, 进而促进 DFU 创面愈合。Wang 等<sup>[50]</sup>研究发现, 顾步汤 (黄芪、金银花、石斛、牛膝、蒲公英、紫花地丁、人参、菊花、当归、甘草) 能够降低 DFU 创面 M2 型巨噬细胞数量和 NIH/3T3 细胞凋亡率, 下调抵抗素样分子- $\alpha$  (found in inflammatory zone 1, FIZZ1)、精氨酸酶-1 (Arg-1, Arginase-1)、Wnt4a、 $\beta$ -catenin 蛋白和 mRNA 表达, DFU 创面加快, 提示顾步汤可能通过促进巨噬细胞 M2 极化, 调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 进而促进 DFU 创面愈合。

通过对上述中药复方的归纳和总结后发现, 中药复方治疗 DFU 的主要功效以拔脓拔毒、祛腐生肌、清热解毒及活血益气通脉等为主, 体现了祛邪扶正, 攻补兼施的思想。从分子机制来看, 中药复方通过干预 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路, 抑制炎症反应, 促进血管生成或表皮干细胞增殖分化等, 加速 DFU 创面愈合。然而通过归纳和总结后不难发现, 目前治疗 DFU 的中药复方分为中药内服方剂和中药外用膏药, 两者的适应症和禁忌症缺乏研究, 各自的优缺点也未进行探索, 中药内服配合中药外用的作用效果是否优于单独使用也缺乏系统研究, 同时与中药单体和提取物相比, 中药复方的作用靶点似乎反而更少, 作用机制也没那么明确, 中药单体、提取物和中药复方治疗 DFU 效果也缺乏对比研究。且中药复方治疗 DFU 目前也是以实验为主, 缺乏临床应用, 因此未来应进行临床试验研究以及与中药单体或提取物的对比研究, 寻找最佳中药。中药复方干预 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路治疗 DFU 作用机制见表 1

表 1 中药复方干预 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路治疗 DFU 作用机制

Table 1 Mechanism of intervention of traditional Chinese medicine compound in the treatment of DFU by

Wnt/ $\beta$ -catenin pathway					
方剂 Prescription	组成 Composition	药物功效 Drug efficacy	作用途径 Mode of action	调控机制 Regulatory mechanisms	参考文献 Ref.
愈疡灵软膏	紫草、当归、地骨皮、血竭、甘草、黄柏、象皮粉、	祛腐生肌、清热活血、消肿	调节 $\beta$ -catenin、GSK-3 $\beta$ 、Rspo3 蛋白及 mRNA 的	调节 Wnt/ $\beta$ -catenin	40

	冰片、麻油、蜂蜡	止痛	表达。	n 通路	
四妙勇安汤	金银花、当归、玄参、甘草	清热解毒、活血通脉	上调 $\beta$ -catenin、Rspo蛋白及 mRNA 水平，下调 GSK-3 $\beta$ 蛋白及 mRNA 水平。	调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路	41
四妙勇安汤 + 愈疡灵软膏	金银花、麻油、紫草、地骨皮、当归、血竭、象皮粉、玄参、冰片、甘草、黄柏、蜂蜡	清热解毒、活血通脉、祛腐生肌、清热活血、消肿止痛	上调 $\beta$ -catenin 蛋白及 mRNA 表达，下调 GSK-3 $\beta$ 蛋白及 mRNA 水平。	激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路	42
紫朱软膏	黄芪、朱砂、龙血竭、冰片、阿胶、紫草	拔毒除脓、祛腐生肌	上调 $\beta$ -catenin、c-Myc、Rspo3 表达，下调 GSK-3 $\beta$ 表达。	激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路	43
回阳生肌膏	肉桂、人参、黄芪、炮姜、川芎、白芥子、当归、白敛	温阳益气、活血生肌	降低 IL-1 $\beta$ 和 TNF- $\alpha$ 表达，提高加 TGF- $\beta$ 1、VEGF 和 C-Myc 表达。	激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路，抑制炎症反应，促进血管生成。	44
中药油剂愈溃油	西红花、全墨鱼干、核桃仁、菜籽油	活血化瘀、消肿止血	下调 IL-8 和 TNF- $\alpha$ 表达，上调 $\alpha$ -SMA、VW、Wnt、notch 和 $\beta$ -catenin 表达。	激活 Wnt、notch 通路	45
如意金黄散	黄柏、姜黄、陈皮、苍术、天南星、厚朴、大黄、白芷、天花粉、甘草	箍毒散结、清热解毒、燥湿化痰、消肿止痛	下调 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-10 的表达，促进成纤维细胞增殖和迁移。	激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路，抑制炎症反应。	46
皮粘散	干象皮粉、硼砂	-	提高 CD31 表达，提高 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路中 Wnt4、Ctnnb1、Cend1、Cdh2m RNA 表达。	激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路，促进血管生成和	47



				表皮干细胞增殖分化。		
拔毒生肌散	红粉、龙骨(煅)、黄丹、石膏(煅)、虫白蜡、轻粉、炉甘石(煅)、冰片	拔毒除脓、去腐生肌、燥湿杀虫	降低 AGEs、GSK-3 $\beta$ 蛋白和 mRNA 表达, 提高 Wnt、 $\beta$ -catenin 的 mRNA 表达。	调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路, 降低 AGEs 和 RAGE 水平。	48	
解毒生肌膏	蜈蚣、乳香、紫草、没药、石灰华、全蝎、冰片	解毒祛瘀、化腐生肌	调控 GSK-3 $\beta$ 和 $\beta$ -catenin 表达, 下调 IL-6 和 TNF- $\alpha$ 表达。	调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路, 抑制炎症反应。	49	
顾步汤	黄芪、牛膝、石斛、紫花地丁、金银花、蒲公英、菊花、人参、当归、甘草	益气活血、清热解毒	降低 M2 型巨噬细胞数量和 NIH/3T3 细胞凋亡率, 下调 FIZZ1、Arg-1、Wnt4a、 $\beta$ -catenin 蛋白和 mRNA 表达。	调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路, 促进巨噬细胞 M2 极化。	50	

## 4.2 中药及其活性成分

### 4.2.1 散瘀止血类

三七散瘀止血, 白及收敛止血, 两药合用, 改善微循环, 促进创面愈合。Lei 等<sup>[32]</sup>研究发现, 白及/三七胶海绵外敷后, 创面组织炎性细胞浸润减少, 胶原纤维沉积、毛细血管和肉芽组织生长均明显增加。GSK-3 $\beta$ 的 mRNA 表达水平降低, 而 $\beta$ -catenin、Rspo3 的 mRNA 表达水平升高, 表明三七/白及胶海绵可有效促进 DFU 创面愈合, 其机制可能与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活有关。

### 4.2.2 补气类

人参皂苷是人参与三七提取的单体成分具有抑制炎症反应、促进血管生成等多种作用, Ma 等<sup>[51]</sup>研究发现, 人参皂苷诱导骨髓间充质干细胞增加了 VEGF 和碱性成纤维因(Basic Fibroblast Growth Factor, bFGF)的含量, 并降低了 DFU 大鼠促炎因子白细胞介素-1 (interleukin-6, IL-1)、超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 和 TNF- $\alpha$  的含量, 下调 Wnt4 及 $\beta$ -catenin mRNA 表达, 起到抗纤维化作用, 加速了 DFU 创面愈合。

黄芪的有效成分具有改善微循环、调节细胞因子及合成胶原蛋白等作用, Qiu 等<sup>[52]</sup>研究发现, 黄芪提取液上调了 Wnt1、Wnt3a、 $\beta$ -catenin mRNA、C-myc、CyclinD1 并下调了 GSK3 $\beta$  mRNA 及蛋白表达, 激活了 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 增强 $\beta$ 1 整合素、K19 和增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的表达, 促进表皮干细胞的增殖和分化和 DFU 创面愈合。Zhang<sup>[53]</sup>研究发现, 黄芪多糖在炎症期促进了 M1 型巨噬细胞分泌, 提高了 IL-1、IL-6、IL-10 和 TNF- $\alpha$  等炎症因子的表达; 在增殖期促进了 M2 型巨噬细胞分泌, 降低了 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等促炎因子的表达, 提高了抗炎因子 IL-10 的表达并提高了 VEGF 的表达水平; 同时黄芪多糖还显著提高了创面 $\beta$ -catenin、Rspo3 的表达水平并降低了 GSK-3 $\beta$  和 NF- $\kappa$ B 的表达水平, 创面愈合率提高, 愈合时间缩短, 提示黄芪多糖可能通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制炎症反应、促进血管新生和 DFU 创面愈合。

#### 4.2.3 泻下类

芦荟多糖是芦荟凝胶中的主要活性物质, 具有抗菌、抗病毒、免疫调节、抗氧化等作用<sup>[54]</sup>, 芦荟多糖可促进烫伤大鼠创面皮肤愈合<sup>[55]</sup>。Zheng 等<sup>[56]</sup>研究发现, 芦荟多糖下调 IL-1、TNF- $\alpha$ 、GSK-3 $\beta$  表达, 上调 $\beta$ -catenin、Rspo3、bFGF、血小板源性生长因子-BB (platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB) 表达, 调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路, 促进 DFU 大鼠创面愈合。

#### 4.2.4 清利湿热类

白花檫木具有镇痛、生肌、消炎、止血功效, 过去的研究发现, 白花檫木醇提物能够有效改善 DFU 创面血运, 促进 DFU 创面愈合。Zhang 等<sup>[57]</sup>研究发现, 白花檫木醇提物处理表皮干细胞上调了 Wnt、 $\beta$ -catenin 和 C-myc 蛋白的表达, 激活了 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 表皮干细胞增殖和分化能力增强, 加速了 DFU 的愈合, 且治疗效果与白花檫木的剂量呈正相关。积雪草苷是从积雪草中提取的三萜化合物, 具有抗氧化、增加胶原蛋白的合成以及促进血管生成等多种作用<sup>[58]</sup>。一氧化氮 (nitric oxide, NO) 能够促进伤口愈合, 但 DFU 发展过程中 NO 分泌不足, Nie 等<sup>[59]</sup>研究发现积雪草苷 NO 凝胶通过调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路上调内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、VEGF, 诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和 CD34 的表达, 促进血管生成, 同时能够抑制伤口表面细菌的生长并减轻炎症反应, 进而促进 DFU 创面愈合。Li 研究发现积雪草苷提高了 Wnt1 的表达, 激活了 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 促进成纤维细胞增殖, 增强了人包皮成纤维细胞 (human foreskin fibroblasts, HFF-1) 增殖、迁移的能力, 肉芽组织、毛细血管生成及胶原纤维沉积, 加速了 DFU 愈合<sup>[60]</sup>。

#### 4.2.5 活血化瘀类

血竭具有活血止痛、化瘀生新之功，Zhu 等<sup>[61]</sup>研究发现，血竭壳聚糖药膜治疗显著上调了 DFU 大鼠创面组织中 VEGF、Cyclin D1 及  $\beta$ -catenin 的表达，创面组织毛细血管和肉芽组织增多，创面愈合率提升，提示血竭可能通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 促进 DFU 大鼠创面愈合。银杏叶提取物注射液具有活血化瘀通络等功效，He 等<sup>[62]</sup>研究发现，银杏叶提取物注射液治疗后，DFU 大鼠创面组织微血管密度（microvessel density, MVD）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）水平及 Wnt1、Wnt3a、 $\beta$ -catenin 蛋白表达上调，而 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 和 丙二醛（malondialdehyde, MDA）含量降低，表明银杏叶提取物注射液通过激活 DFU 大鼠 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路，促进血管生成，抑制氧化应激和炎症反应，加速了 DFU 愈合。

上述研究表明，中药单体和中药提取物对 DFU 具有显著的治疗作用，其通过靶向 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制 DFU 创面的炎症反应、促进血管生成或促进表皮干细胞的增殖和分化等加速 DFU 创面愈合（见表 2）。目前中药治疗 DFU 仍处于动物或细胞实验阶段，缺乏临床对照试验观察，从实验到临床仍需很长的路要走。

表 2 中药单体、有效成分干预 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路治疗 DFU 作用机制

Table 2 Mechanism of intervention of traditional Chinese medicine monomers and active ingredients in the treatment of DFU by Wnt/ $\beta$ -catenin pathway

类别	中药	成分	作用途径	调控机制	参考文献
Categor	Medicin	Ingrid	Mode of action	Regulatory	Ref.
y	al herb	ient		mechanism	
散瘀止血类	白及/三七	白及/三七	上调 $\beta$ -catenin、Rspo3 的 mRNA 的表达， 下调 GSK-3 $\beta$ 的 mRNA 表达。	减少创面组织炎症细胞浸润，增加胶原纤维沉积、毛细血管和肉芽组织生长。	32
补气类	人参	人参皂苷	下调 Wnt4 及 $\beta$ -catenin mRNA 和 IL-1、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 表达，上调 PDGF、VEGF、bFGF。	抑制炎症反应，促进血管新生。	51
补气类	黄芪	黄芪提取	上调 Wnt1、Wnt3a、 $\beta$ -catenin mRNA、C-myc、CyclinD1、 $\beta$ 1 整合素、K19、PCNA	促进表皮干细胞的增殖分化，加快创	52

			液	的表达,下调 GSK3 $\beta$ mRNA 及蛋白表达。	面上皮化。	
补气类	黄芪	黄芪	多糖	调控炎症因子表达,提高 VEGF、 $\beta$ -catenin、Rspo3 的表达水平并降低 GSK-3 $\beta$ 和 NF- $\kappa$ B 的表达水平。	调节炎症反应、促进血管生成。	54
泻下药	芦荟	芦荟	多糖	下调 IL-1、TNF- $\alpha$ 、GSK-3 $\beta$ 表达,上调 $\beta$ -catenin、Rspo3、bFGF、PDGF-BB 表达。	抑制炎症反应、促进血管生成。	56
清利湿热类	白花檫木	白花檫木醇		上调 Wnt、 $\beta$ -catenin 与 C-myc 蛋白表达。	促进表皮干细胞增殖、分化。	57
清利湿热类	积雪草	积雪草苷		上调 VEGF, iNOS, eNOS 和 CD34 的表达。	促进血管生成	59
清利湿热类	积雪草	积雪草苷		上调 Wnt1 的表达,增强 HFF-1 细胞增殖和迁移的能力。	促进成纤维细胞增殖、肉芽组织和毛细血管生成及胶原纤维沉积。	60
活血化瘀类	血竭	血竭		上调 VEGF、Cyclin D1 及 $\beta$ -catenin 的表达	促进血管生成	61
活血化瘀类	银杏叶	银杏叶提取物		上调 MVD、SOD 水平及 Wnt1、Wnt3a、 $\beta$ -catenin 蛋白表达,下调 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 和 MDA 表达。	抑制炎症和氧化应激反应,促进血管生成。	62

## 5 结语与展望

中医认为,DFU 的主要原因是正气不足导致的邪毒积聚,因此,扶正祛邪是中医治疗 DFU 的基本原则。DFU 发病机制与 AGEs 的形成、微循环障碍、氧化应激、细胞过度凋亡、感染和免疫系统失衡等多种因素有关,而 DFU 创面愈合又和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路密切相关。

本文梳理相关研究文献发现,治疗 DFU 中药复方以拔毒除脓和去腐生肌方剂较多,注重攻补兼施,中药活性成分主要集中在补气、泻下、清利湿热、活血化瘀四类,都体现了中医“扶正祛邪”治疗的基本原则。通过归纳中药靶向调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路研究,明确了 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在中药治疗 DFU 中的重要作用,初步发现中药复方、中药及其活

性成分可通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关蛋白与基因的表达, 调节糖代谢、炎症反应、血管生成和创面增生等达到治疗 DFU 的作用。然而其干预 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的机制研究并不深入, 也缺乏系统性。因此, 深入探讨中药单体的作用机制及单体成分间的协同机制成为阐释中药复方治疗 DFU 多靶点、整体治疗特点和优势的研究途径。

#### 参考文献

- 1 Chinese expert consensus on the prevention and management of diabetic foot with integrative medicine (1st edition)[J].J Vasc Endo Surg(血管与腔内血管外科杂志),2019,5:379-402.
- 2 Meloni M,et al.Prevalence,Clinical aspects and outcomes in a large cohort of persons with diabetic foot disease: comparison between neuropathic and ischemic ulcers[J].J Clin Med,2020,9:1780.
- 3 Zhou D,et al.Effect of Ulinastatin on neuropathic pain in diabetic rats by inhibiting the activity of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J].Sichuan Med(四川医学),2022,43:327-332.
- 4 Yang LT,et al.Regulatory mechanism of Wnt cell signal transduction pathway in the formation of diabetic foot[J].Chin J Gerontol(中国老年学杂志),2023,43:4279-4281.
- 5 Lim XH,et al.Interfollicular epidermal stem cells self-renew via autocrine Wnt signaling[J].Science,2013,342:1226-1230.
- 6 Wei XT,et al.Chinese Medicine in Intervention in signaling pathways related to flap revascularization:A review[J].Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志),2023,29:275-282.
- 7 Zhang H,et al.regulatory mechanisms of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in diabetic ulcers[J].Front Pharmacol.2018,9:1114.doi:10.3389/fphar.2018.01114.
- 8 Gavin BJ,et al.Expression of multiple novel Wnt-1/int-1-related genes during fetal and adult mouse development[J].Genes Dev,1990,4:2319-2332.
- 9 Miyawaki Y,et al.Genomic copynumber alterations of MYC and FHIT genes are associated with survival in esophageal squamous-cell carcinoma[J].Cancer Sci,2012,103:1558-1566.
- 10 Niehrs C,et al.The complex world of Wnt receptor signalling[J].Nat Rev Mol Cell Biol,2012,13:767-779.
- 11 Liu JQ,et al.Wnt/ $\beta$ -catenin signalling:function,biological mechanisms,and therapeutic opportunities[J].Signal Transduct Target Ther,2022,7:3.
- 12 Katoh M,et al.Multi-layered prevention and treatment of chronic inflammation,organ fibrosis and cancer associated with canonical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling activation[J].Int J Mol Med,2018,42:713-725.
- 13 Liu Y,et al.Discussion on the prevention and treatment of diabetic osteoporosis with traditional Chinese

- medicine based on Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J].J Guangzhou Univ Tradit Chin Med(广州中医药大学学报),2017,34:604-608.
- 14 Ge JY,et al.miR-27a-3p targets HOXA5 gene to regulate wound healing in diabetic patients through Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J].Chin J Pathophysiol(中国病理生理杂志),2021,37:292-299.
  - 15 Zhang SP.Research progress on the role of Wnt signaling pathway in tumor regulation[J].Chin Pharm Bull(中国药理学通报),2017,33:14-17.
  - 16 Lv XY.Correlation of Wnt/ $\beta$ -catenin pathway changes with cytokines and apoptosis genes in diabetic foot wounds[J].J Hainan Med Coll(海南医学院学报),2019,25:1161-1163.
  - 17 Zou YX.The influence of local injection of autologous adipose stem cells on wound healing and cytokines, Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in diabetic foot[J].J Clin Exp Med(临床和实验医学杂志),2019,18:985-988.
  - 18 Li L.Effect of negative pressure wound therapy combined with local application of insulin on the expression of  $\beta$ -catenin and cyclinD1 during the healing process of diabetic foot skin[J].Guangdong Med(广东医学),2019,40:567-571.
  - 19 Liu HD,et al.Expression and significance of Wnt signaling pathway related protein in diabetic foot ulcer patients with different wagner grades[J].J Trop Med(热带医学杂志),2022,22:933-937.
  - 20 Li D,et al.The effects of vitamin and mineral supplementation on women with gestational diabetes mellitus[J].BMC Endocr Disord,2021,21:106.
  - 21 Ren X,et al.Effect of sitagliptin on tubulointerstitial Wnt/ $\beta$ -catenin signalling in diabetic nephropathy[J].Nephrol,2019,24:1189-1197.
  - 22 Shao X,et al.Amelioration of bone fragility by pulsed electromagnetic fields in type 2 diabetic KK-Ay mice involving Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J].Am J Physiol Endocrinol Metab,2021,320:E951-E966.
  - 23 Zhan T,et al.miR-455-3p functions as a tumor suppressor by restraining Wnt/ $\beta$ -catenin signaling via TAZ in pancreatic cancer[J].Cancer Manag Res,2020,12:1483-1492.
  - 24 Guo J,et al.The efficacy of an intensive lifestyle modification program on psychosocial outcomes among rural women with prior gestational diabetes mellitus:six months follow-up of a randomized controlled trial[J].Int J Environ Res Public Health,2021,18:1519.
  - 25 Benzler J,et al.Hypothalamic glycogen synthase kinase 3b has a central role in the regulation of food intake and glucose metabolism[J].Biochem J,2012,447:175-184.
  - 26 Chen J,et al.Role of Wnt signaling pathways in type 2 diabetes mellitus[J].Mol Cell Biochem,2021,476:2219-2232.

- 27 Aamir K,et al.Wnt signaling mediates TLR pathway and promote unrestrained adipogenesis and metaflammation:therapeutic targets for obesity and type 2 diabetes[J].Pharmacol Res,2020,152:104602.
- 28 He S.Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in the development of liver cancers[J].Biomed Pharmacother,2020,132:110851.
- 29 Huang W,et al.Fibroblast growth factor21 enhances angiogenesis and wound healing of human brain microvascular endothelial cells by activating PPAR $\gamma$ [J].J Pharmacol Sci,2019,140:120-127.
- 30 Okonkwo UA.Diabetes and wound angiogenesis[J].Int J Mol Sci,2017,18:1419.
- 31 Mou CJ,et al.Effect of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway regulated by HDAC1 on apoptosis of breast cancer cells[J].Chin J Pathophysiol(中国病理生理杂志),2019,35:41-47.
- 32 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].Chin Pharm(中国药房),2019,30:483-487.
- 33 Folestad A,et al.Role of Wnt/ $\beta$ -catenin and RANKL/OPG in bone healing of diabetic charcot arthropathy patients[J].Acta Orthop,2015,86:415-425.
- 34 Zhang H,et al.Regulatory mechanisms of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in diabetic cutaneous ulcers[J].Front Pharmacol,2018,17:1114.
- 35 Zheng HL,et al.The Effect of local application of insulin on the expression of serum inflammatory factors, VEGF,oxidative stress and  $\beta$ -catenin in diabetic foot[J].Adv Mod Biomed(现代生物医学进展),2020,20:168-172.
- 36 Tian XH,et al.Dynamic changes of epidermal stem cells in the wound healing course of diabetic rates[J].Chin J Reconstr Reconstr Surg(中国修复重建外科杂志),2007,21:693-697.
- 37 Dun Y,et al.Changes of Wnt/ $\beta$ -catenin signalling,BMP2,and BMP4 in the jejunum during ageing in rats[J].Arab J Gastroenterol,2020,21:43-48.
- 38 Qin PY.Research progress of traditional Chinese medicine on refractory wounds of diabetes[J].Yunnan China J Tradit Chin Med Mate Med(云南中医中药杂志),2020,41:90-94.
- 39 Zhou Lj.Clinical observation on diabetic foot ulcer treated by TCM comprehensive therapy[J].Chin J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志),2022,37:3613-3616.
- 40 Zhao YN,et al.impact of yuyangling ointment on Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway of rates with diabetic ulcer [J].J Tradit Chin Med(中医杂志),2016,57:879-883.
- 41 Zhao YN,et al.Effect of simiao yong'an decoction on the expression of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in diabetic ulcer model rats[J].Chin J Integr Tradit West Med(中国中西医结合杂志),2017,37:79-85.

- 42 Zhao YN,et al.Research on mechanism of cooling-blood and eliminating-stasis therapy to diabetic ulcer rat models based on Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J].Chin J Integr Tradit West Med Surg(中国中西医结合外科杂志),2018,24:598-603.
- 43 Li WH,et al.Effect of zizhu ointment on expression of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in patient with diabetic foot ulcer[J].J Tradit Med(中医学报),2019,34:859-862.
- 44 Wu L.Study on the mechanism of action of huiyang shengji cream in treating yin syndrome wounds in diabetic rats based on Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[D].Beijing:Beijing University of Chinese Medicine(北京中医药大学),2021.
- 45 Hao Zi,et al.Effect of Traditional Chinese Medicine oiling agent yukui oil on wound healing and Wnt,Notch pathways for diabetic ulcer model rats[J].Sichuan Tradit Chin Med(四川中医),2022,40:51-56.
- 46 Wu MF,et al.Ruyi Jinhuang Powder accelerated diabetic ulcer wound healing by regulating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway of fibroblasts *in vivo* and *in vitro*[J].J Ethnopharmacol,2022,293:115321.
- 47 Song W,et al.Effect of external administration of pizhan powder and its disassembled formula on wound healing and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in wound tissue of chronic skin ulcer model rats[J].J Tradit Chin Med(中医杂志),2023,64:616-624.
- 48 Wang SX,et al.promoting effect of Badu Shengji powder on skin ulcer healing in diabetic rats based on Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J].Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊),2023,41:115-119.
- 49 Yuan ZX.Jiedu-shengji ointment regulates GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin to reduce inflammatory response to promote chronic wound healing in diabetic SD rats[J].J Chongqing Med Univ(重庆医科大学学报),2023,48:1069-1077.
- 50 Wang JX,et al.Discussion on mechanism of gubu decoction for the treatment of diabetic foot ulcer based on network pharmacology[J]. Chin J Inform Tradit Chin Med(中国中医药信息志),2023,30:16-24.
- 51 Ma HW,et al.Ginsenoside-induced bone marrow mesenchymal stem cells intervention can affect healing and Wnt/beta-catenin signaling in rats with diabetic skin ulcer[J].Chin J Tissue Eng Res(中国组织工程研究),2019,23:5300-5306.
- 52 Qiu Y,et al.Astragalus extract on Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway regulating proliferation and differentiation of epidermal stem cells in diabetic ulcer rats[J].Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol(世界科学技术-中医药现代化),2020,22:2522-2530.
- 53 Zang Z.Study on the effect and mechanism of *Astragalus* polysaccharide on wound healing in diabetic rats[D].Shanghai:Shanghai University of Chinese Medicine(上海中医药大学),2023.



- 54 Liu WJ,et al.The preventive effect of aloe polysaccharides on gastric ulcer in mice induced by aspirin[J].Electron J Transl Med(转化医学电子杂志),2017,4:30-32.
- 55 He J,et al.Effects of aloe polysaccharide in four components of alcohol precipitation by different administration routes for the contents of fibronectin during healing process in SD rats with scalded wound surface of deep II degree[J].Chin Herald Med(中国医药导报),2017,14:22-25.
- 56 Zheng YY,et al.Effect of aloe polysaccharide on wound healing of rats with diabetic foot ulcers[J].Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志),2021,37:153-156.
- 57 Zhang JL,et al.Mechanism of *Loropetalum chinensis* in treatment of diabetic skin ulcer[J].Chin Tradit Herb Drugs(中草药),2017,48:2907-2911.
- 58 Sun BJ,et al.Therapeutic potential of and its triterpenes: a review[J].Front Pharmacol,2020,11:568032.
- 59 Nie XQ,et al.Asiatikoside nitric oxide gel accelerates diabetic cutaneous ulcers healing by activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J].Int Immunopharmacol,2020,79:106109.
- 60 Li J.The mechanism of asiaticoside in promoting the healing of diabetic ulcers by activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[D].Nanjing:Nanjing Univerity of Chinese Medicine(南京中医药大学),2023.
- 61 Zhu J,et al.Effect of Xuejie-Chitosan membrane on Wnt/ $\beta$ -catenin signal pathway in a model of chronic wound in diabetic rats[J].Lingnan Mod Clin Surg(岭南现代临床外科),2015,15:99-102.
- 62 He FL,et al.Effect of ginkgo biloba injection on the recovery of diabetic foot ulcer model rats wounds and its mechanisml[J].J Guangxi Med Univ(广西医科大学学报),2022,39:67-73.

收稿日期: 2023-12-05                      接受日期:

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (22JR5RA620)

\*通信作者 Tel: 15009421727; E-mail:15009421727@139.com, 18703646360@1163.com