

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.21.016

天楼解毒消肿散对糖尿病足大鼠足背动脉 HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达及 MVD 的影响

巴元明^{1,*}, 胡锦庆³, 姜楠¹, 李鸣¹, 石铖¹, 马速³

(1. 湖北省中医院, 湖北省武汉市武昌区花园山 4 号, 430061; 2. 湖北省中医药研究院; 3. 湖北省第三人民医院)

摘要 目的 观察天楼解毒消肿散治疗糖尿病足的可能作用机制。方法 将 60 只大鼠随机分为正常对照组、模型组、天楼解毒消肿散组、莫匹罗星组和如意金黄散组, 每组 12 只。除正常对照组外, 其余组大鼠采用高脂饲料喂养加链脲佐菌素腹腔注射制成糖尿病大鼠模型, 用烫伤法制备糖尿病足大鼠模型。正常对照组不予任何处理, 模型组每天常规清理患肢溃疡部位, 天楼解毒消肿散组予以天楼解毒消肿散直接撒于溃疡处, 莫匹罗星组予以莫匹罗星膏外敷, 如意金黄散组予以如意金黄散涂抹于患处或用凡士林调和后摊于纱布上贴患处。各组均以覆盖整个溃疡面为度, 每日 1 次。给药 2 周后观察大鼠创面一般情况及溃疡面积大小变化, HE 染色观察各组大鼠足背动脉变化, 免疫组化法观察足背动脉缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子 (VEGF) 蛋白表达及微血管密度 (MVD)。结果 与模型组比较, 天楼解毒消肿散组、莫匹罗星组、如意金黄散组溃疡面积明显减小, 且天楼解毒消肿散组溃疡面积最小 ($P < 0.05$)。与正常对照组比较, 模型组 HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达及 MVD 明显增强 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 天楼解毒消肿散组、莫匹罗星组、如意金黄散组足背动脉中 HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达及 MVD 明显升高 ($P < 0.05$), 且天楼解毒消肿散组较莫匹罗星组、如意金黄散组升高 ($P < 0.05$)。结论 天楼解毒消肿散能提高足背动脉中 HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达及 MVD, 可能是其治疗糖尿病足的机制之一。

关键词 糖尿病足; 天楼解毒消肿散; 足背动脉; 缺氧诱导因子 1 α ; 血管内皮生长因子; 微血管密度; 血管新生

糖尿病足是糖尿病最常见的慢性并发症之一, 在我国约有 2% ~ 25% 的糖尿病患者病程中可并发足部溃疡, 并有逐年增加的趋势^[1]。其病情复杂, 反复发作, 严重者会导致截肢或引发脓毒血症而危及生命^[2]。天楼解毒消肿散为民间验方, 我们前期研究发现, 其对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌具有一定的抑菌作用^[3], 外用天楼解毒消肿散可显著提高糖尿病足溃疡的治愈率, 改善症状, 缩小溃疡面积^[4]。为进一步研究天楼解毒消肿散促进溃疡愈合的机制, 我们通过制备糖尿病足大鼠模型, 并给予外用天楼解毒消肿散进行干预, 观察大鼠足部溃疡面积的变化及其对大鼠足背动脉缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)、血管内

皮生长因子 (VEGF) 表达及微血管密度 (MVD) 的影响, 现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 动物

SPF 级 SD 大鼠 60 只, 体重 (300 $\pm$ 25) g, 雌雄各半, 由华中科技大学实验动物中心提供, 实验动物许可证号 SCXK (鄂) 2010-0009。

1.2 药品

天楼解毒消肿散, 组成: 重楼 1.5 g, 拳参 2 g, 制天南星 1 g, 山柰 1 g, 樟脑 0.5 g, 由湖北省中医院制剂中心制备; 如意金黄散, 北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂生产, 规格 12 g, 国药准字 Z11020906; 莫匹罗星膏, 中美天津史克制药有限公司生产, 规格 6 g, 国药准字 H10930064。

1.3 主要试剂及仪器

高脂饲料 (碳水化合物占 20%, 脂肪占 61%, 蛋白质占 19%, 其中脂肪成分主要是精炼油和蛋

基金项目: 2014 年湖北省科技支撑计划 (2014BKB082); 湖北省医学领军人才培养工程 (鄂卫生计生发 [2013] 4 号); 中国中医科学院中医基础理论研究所基本科研业务费自主选题项目 (YZ-1613)

* 通讯作者: 1723426138@qq.com, 13871013338

黄粉) 由武汉市春龙实验动物饲料机械经营部加工制作; 链脲佐菌素 (STZ), 北索来宝科技有限公司, 货号: 1122F034; 无水乙醇 (货号: 10009218)、二甲苯 (货号: 10023418) 由国药集团生产; 苏木素, Sigma 公司, 货号: H9627; 柠檬酸钠, 国药集团化学试剂有限公司, 批号: F20100127; 柠檬酸, 国药集团化学试剂有限公司, 批号: 20160406; 免疫组化试剂盒, 北京中杉金桥生物技术有限公司, 货号: PV-9000; 浓缩型 DAB 试剂盒, 北京索来宝科技有限公司, 货号: DA1010; 3% 戊巴比妥钠, BIOCAM 公司进口分装, 批号: 57330; 兔抗鼠 HIF-1 α 抗体 (货号: 20960-1-ap)、兔抗鼠 MVD 抗体 (货号: 15331-1-ap) 均由武汉三鹰生物技术有限公司生产; 兔抗鼠 VEGF 抗体, 美国 Santa 公司, 货号: sc-7269。JT-12J 电脑生物组织脱水机、JK-6 生物组织摊烤片机, 均由武汉俊杰公司生产; RM 2016 轮转式切片机, 德国 Leica 公司; BX53 型生物显微镜, 奥林巴斯公司; YLS-5Q 超级控温烫伤仪, 济南益延科技发展有限公司; EOS 600D 数码相机, 台湾佳能有限公司。

1.4 动物模型的建立

60 只大鼠基础饲料适应喂养 1 周后, 采用随机数字表法选取其中 12 只作为正常对照组, 采用正常饲料喂养。其余 48 只大鼠参照文献 [5-7] 建立糖尿病足模型, 以高脂饲料喂养 1 个月后, 禁食 24 h, 以 PH 值为 4.2、0.1 mmol/L 的枸橼酸钠缓冲液在 4℃ 条件下溶解 STZ, 配成 1% 溶液, 按 40 mg/kg 的剂量一次性腹腔注射, 随后改为普通饲料喂养, 3 天后大鼠出现多饮多尿、背毛污秽、垫料潮湿等, 测外周空腹血糖 ≥ 16.7 mmol/L 为糖尿病大鼠造模成功^[8]。造模不成功者再次空腹 12 h 后注射 10 mg/kg、1% STZ 溶液。对照组腹腔注射等体积的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液。造模成功大鼠普通饲料喂养 1 个月后, 以 3% 戊巴比妥钠 30 mg/kg 腹腔注射进行麻醉, 应用 YLS-5Q 超级控温烫伤仪在 0.5 kg 压力、80℃ 下, 作用时间 4 s, 在大鼠右后肢足背造成烫伤, 深至皮下, 观察烫伤处皮肤出现苍白、肿胀、破溃等, 正常对照组不予特殊处理。

1.5 动物分组及给药

48 只造模成功大鼠按随机数字表法分为模型组、天楼解毒消肿散组、莫匹罗星组和如意金黄散组, 每组 12 只。各组大鼠每天生理盐水清洗溃疡部位, 天楼解毒消肿散组予以天楼解毒消肿散直接撒于糖尿病足局部, 外用无菌纱布包扎固定; 莫匹

罗星组予以莫匹罗星膏外敷, 无菌纱布包扎糖尿病足局部; 如意金黄散组予以如意金黄散涂抹于患处或用凡士林调和后摊于纱布上贴患处; 正常对照组不予特殊处理。各组用量均以覆盖整个溃疡面为度, 每天换药 1 次, 给药 2 周。

1.6 观察指标及方法

每组大鼠于给药 2 周后采用随机数字表法抽取 5 只, 腹腔注射 3.5% 水合氯醛 1 ml/100 g 麻醉大鼠后, 在环韧带稍下方, 取足背动脉 2 mm, 4% 多聚甲醛固定。

1.6.1 大鼠创面一般情况及溃疡面积 用黑色记号笔沿溃疡边缘画出创面轮廓, 用数码相机在多种曝光模式下拍摄溃疡面照片, 所有操作均由同一医生完成。将所采集的全部图片导入计算机, 应用 Image J 1.46 医学图像分析软件分析^[9]。

1.6.2 HE 染色观察大鼠足背动脉内膜、斑块情况 标本经 4% 多聚甲醛固定后, 经冲洗、取材、脱水、透明、浸蜡、包埋、切片、贴片等步骤制成组织切片。将石蜡切片脱蜡、水化, 并进行组织切片的 HE 染色, 用生物显微镜观察足背动脉的内膜、斑块等变化。

1.6.3 免疫组化法大鼠足背动脉 HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达及 MVD 将石蜡切片浸入抗原修复液中, 微波抗原修复, 滴加配制好的 3% 过氧化氢于切片组织上以阻断内源性过氧化物酶, 加 HIF-1 α 、VEGF、MVD 一抗后于 4℃ 湿盒中孵育过夜 (15h), 按二抗试剂盒说明添加二抗, DAB 显色、苏木素复染、中性树胶封片。采用 Image-Pro Plus 6.0 软件进行测量、分析图中积分光密度 (IOD)。

1.7 统计学方法

采用 SPSS19.0 软件分析数据, 计量资料用均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 ANOVA 分析。P < 0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠创面一般情况

正常对照组大鼠足部无溃疡。模型组大鼠足部伤口基底部颜色暗红, 几乎看不到肉芽组织, 可见明显渗出液, 偶有少量渗血, 溃疡愈合情况最差, 严重者可见足趾断裂。天楼解毒消肿散组大鼠伤口溃疡愈合情况最优, 伤口几乎完全愈合, 无渗出, 无红肿, 与正常皮肤无明显差异。莫匹罗星组和如意金黄散组大鼠溃疡愈合一般情况不及天楼解毒消肿散组, 创面周边可见瘢痕组织, 溃疡基底部颜色暗红, 并可见肉芽组织, 伤口表面干燥, 未见渗

血、渗液。

2.2 各组大鼠足部溃疡面积比较

表 1 示, 与正常对照组比较, 模型组溃疡面积明显增大 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 天楼解毒消肿散组、莫匹罗星组、如意金黄散组溃疡面积明显减小, 且天楼解毒消肿散组溃疡面积最小 ($P < 0.05$)。

2.3 各组大鼠足背动脉内膜情况

图 1 示, 正常对照组可见足背动脉内膜光滑, 血管腔未见狭窄, 内皮细胞结构正常, 单层紧贴内弹力板, 内皮细胞、内弹性膜、中层平滑肌细胞均排列整齐, 胞质呈嗜酸性红染, 细胞核形态正常。模型组足背动脉内可见明显的动脉粥样硬化斑块, 管腔不规则狭窄, 内膜增厚, 内皮细胞、内弹性膜、中层平滑肌细胞排列紊乱, 血管周围组织可见明显炎症改变。天楼解毒消肿散组较模型组足背动脉病变程度较轻, 内膜较光滑, 未见粥样硬化斑块, 脂质沉积及浸润表现不明显, 但与正常组比较, 内皮细胞排列稍有不整齐, 细胞核形态不规则。莫匹罗星组、如意金黄散组介于模型组和天楼解毒消肿散组之间, 均未见明显粥样硬化斑块, 但血管内膜明显增厚, 内皮细胞排列不整齐, 内、外皮层界限模糊不清, 细胞核形态改变显著, 血管周

围肌肉可见炎症改变, 如意金黄散组血管周围可见明显坏死。

2.4 各组大鼠足背动脉 HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达及 MVD 比较

表 1 示, 正常对照组足背动脉中几乎不存在 HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达及 MVD; 与正常对照组比较, 模型组 HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达及 MVD 明显增强 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 天楼解毒消肿散组、莫匹罗星组、如意金黄散组足背动脉中 HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达及 MVD 均明显升高 ($P < 0.05$), 且天楼解毒散组较莫匹罗星组、如意金黄散组升高 ($P < 0.05$)。

3 讨论

糖尿病足是糖尿病常见并发症之一, 归属于中医学“消渴”“血痹”“脱疽”等范畴, 总属本虚标实之证。患者气阴两虚、痰瘀互结而致热毒腐蚀为糖尿病足发病的基本病因。气虚则无力行血, 血脉不通, 则瘀血阻滞; 阴虚则不能制约阳气, 易于化热, 虚火灼津而致痰热内生。病程日久则损伤脾肾, 脾肾阳气不足, 寒湿内生, 水湿停滞, 凝聚为痰。血瘀、痰凝是糖尿病足溃疡发生的病理基础及基本病机, 代谢产物蓄积而生毒、瘀、痰、毒阻滞

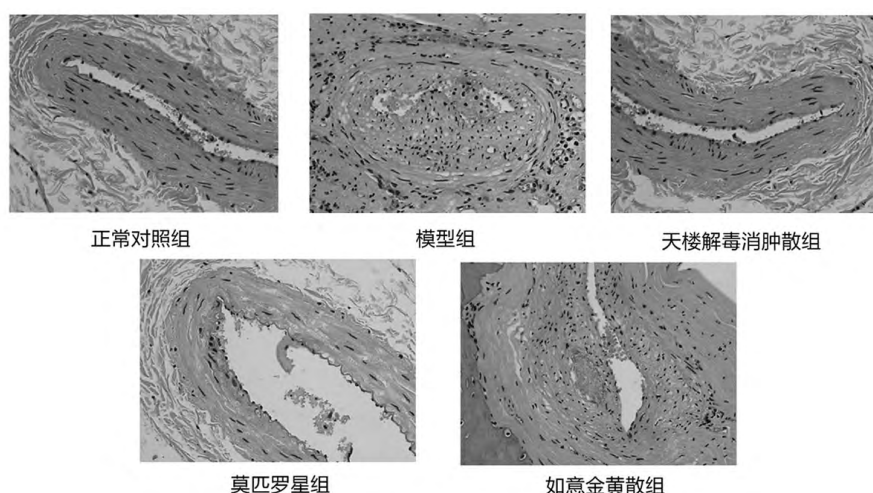


图 1 各组大鼠足背动脉内膜光镜下改变 ($\times 400$)

表 1 各组大鼠溃疡面积溃疡组织中 HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达及 MVD 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	溃疡面积 (cm^2)	HIF-1 α (IOD)	VEGF (IOD)	MVD (IOD)
正常对照组	5	0	0.01459 $\pm$ 0.00242	0.02 $\pm$ 0.01	1.55 $\pm$ 0.47
模型组	5	0.76 $\pm$ 0.07*	0.03574 $\pm$ 0.00169*	0.17 $\pm$ 0.05*	2.48 $\pm$ 0.32*
莫匹罗星组	5	0.47 $\pm$ 0.08 Δ	0.05447 $\pm$ 0.00259 Δ	0.38 $\pm$ 0.05 Δ	4.23 $\pm$ 0.45 Δ
如意金黄散组	5	0.51 $\pm$ 0.06 $\Delta\blacktriangle$	0.04560 $\pm$ 0.00691 Δ	0.41 $\pm$ 0.05 Δ	4.31 $\pm$ 0.92 Δ
天楼解毒消肿散组	5	0.20 $\pm$ 0.07 $\Delta\blacktriangle\#$	0.07194 $\pm$ 0.00408 $\Delta\blacktriangle\#$	0.63 $\pm$ 0.04 $\Delta\blacktriangle\#$	6.28 $\pm$ 0.95 $\Delta\blacktriangle\#$

注: HIF-1 α , 缺氧诱导因子 1 α ; VEGF, 血管内皮生长因子; MVD, 微血管密度; 与正常对照组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$; 与莫匹罗星组比较, $\blacktriangle P < 0.05$; 与如意金黄散组比较, $\# P < 0.05$

损伤脉络，络中营卫气血津液运行输布及渗化失常，日久脉络瘀阻从而坏疽形成^[1]。天楼解毒消肿散是民间验方，方中重楼清热解毒，消肿止痛，为君药；拳参清热解毒、消肿止血，制天南星燥湿化痰、散结消肿，为臣药；山柰消肿止痛为佐药；樟脑除湿止痒，消肿止痛，为使药。诸药合用，共奏清热解毒、消肿止血之功。

糖尿病下肢血管病变是糖尿病足发病的主要因素，糖尿病足患者下肢除具有严重缺血缺氧病变外，常伴有侧枝血管形成能力的不足^[1]。因此，改善肢体缺氧状态、促进血管新生、改善并恢复肢体血流是治疗糖尿病足的关键。HIF-1 α 是调节体内氧代谢的关键因子，对细胞的缺氧起稳定作用^[12-13]。机体在常氧状态下，HIF-1 α 中的脯氨酸残基（P402 和 P564）通过氧依赖性脯氨酰羟化酶羟化后与希佩尔·林道蛋白结合，其复合物被 E3 泛素-蛋白酶体途径迅速降解^[14]，所以正常组大鼠足背动脉中 HIF-1 α 几乎不表达。而低氧条件下，脯氨酸残基的羟化作用受到抑制，HIF-1 α 不被降解而在细胞内蓄积进入细胞核，所以低氧条件下可检测到升高的 HIF-1 α 表达，HIF-1 α 在缺氧元件处与缺氧诱导因子 1 β （HIF-1 β ）亚基结合形成二聚体复合物缺氧诱导因子 1（HIF-1），对缺氧时细胞存活的多种基因如 VEGF 等起到调控作用^[15]。

VEGF 是与新生血管密切相关的促血管生成因子^[16]。MVD 是公认最能反映血管生成的指标之一^[17]。在糖尿病足中，有缺氧 $\rightarrow$ HIF-1 α $\rightarrow$ VEGF 这一调控链存在，VEGF 受 HIF-1 调控，VEGF 5' 端具有 VEGF 与 HIF-1 相互作用的缺氧反应元件^[18]。VEGF 与血管内皮生长因子受体结合后，通过一系列信号转导，调控血管内皮细胞增生、迁移，形成新的血管^[19-20]。Thangarajah 等^[21]研究表明，糖尿病患者出现组织缺血缺氧时，机体不能及时上调 HIF-1 α 表达，导致 VEGF 等生长因子水平不能正常表达，血管新生受阻，持续组织循环障碍，导致组织缺血缺氧进一步加重，出现坏死。

本研究结果发现，外用天楼解毒消肿散可明显促进糖尿病足大鼠溃疡愈合。糖尿病足大鼠存在高血糖和创伤两个致病因素，正常创伤组织在肢体缺血缺氧后，大量表达 HIF-1 α 、VEGF，产生代偿性适应，促使缺血肢体形成新生血管^[22]，而高血糖状态可能抑制了 HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达及 MVD，减缓了微血管生成，使模型组大鼠创面愈合困难；天楼解毒消肿散外用能有效刺激其分泌，上调

HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达及 MVD，一定程度改善了高血糖状态对缺氧正常反应的抑制作用，改善了创面微环境，促进新血管的生成，从而起到促进创面愈合的作用。

参考文献

- [1] 王玉珍,许樟荣. 第五届国际血管外科暨第一届国际糖尿病血管疾病会议(糖尿病足部分) 纪要 [J]. 中华糖尿病杂志, 2005, 13(5): 152-153.
- [2] SHAKIL S, SHAN AU. Infected foot ulcers in male and female diabetic patients: a clinico-bioinformative study [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2010, 14(9): 1-10.
- [3] 辛绛,杨华. 天楼解毒消肿散对皮肤感染动物的实验研究 [J]. 湖北中医杂志, 2015, 37(2): 23-24.
- [4] 巴元明,尹红,姚杰,等. 天楼解毒消肿散外用治疗糖尿病足 100 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2016, 57(6): 496-499.
- [5] 李友山,郑琪,冀凌云,等. 改良 STZ 法制备糖尿病足溃疡大鼠模型 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(1): 158-160.
- [6] 韩强,李守伟,柳国斌,等. 金黄色葡萄球菌感染糖尿病足大鼠模型的建立及评价 [J]. 天津中医药大学学报, 2014, 33(3): 146-151.
- [7] 刘坡,祁少海,舒斌,等. 不同深度糖尿病大鼠烫伤模型的制备 [J]. 中华实验外科杂志, 2007, 22(10): 1257-1259, 1283.
- [8] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理学实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1517-1522.
- [9] 姜小飞,冉兴无. 糖尿病足溃疡面积及体积计算的方法学介绍 [J]. 华西医学, 2008, 23(1): 114-115.
- [10] 胡锦涛,巴元明,丁露,等. 基于络病理论探讨糖尿病足溃疡的中医病机及治疗 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(1): 51-53.
- [11] 陈明卫,李燕萍,唐益忠,等. 不同来源和移植途径的自体干细胞治疗糖尿病缺血性下肢血管病变的随机对照研究 [J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(14): 6418-6423.
- [12] BRACKEN CP, WHITE LA W ML, PEET DJ. The hypoxia-inducible factors: key transcriptional regulators of hypoxic responses [J]. Cell Mol Life Sci, 2003, 60(7): 1376-1393.
- [13] SERGIU-BOGDAN C, KENSAKU O, TERESA P, et al. Hyperglycemia regulates hypoxia-inducible factor-1 α protein stability and function [J]. Diabetes, 2004, 53(12): 3226-3232.
- [14] XIA Y, CHOI HK, LEE K. Recent advances in hypoxia-inducible factor (HIF)-1 inhibitors [J]. Eur J Med Chem, 2012, 49: 24-40. doi: 10.1016/j.ejmech.2012.01.033.

- [5] BERCHNER-PFANNSCHMIDT U, TUG S, KIRSCH M, et al. Oxygensensing under the influence of nitric oxide [J]. Cell Signal, 2010, 22(3): 349-356.
- [6] SHIMA DT, GOUGOS A, MILLER JW, et al. Cloning and mRNA expression of vascular endothelial growth factor in ischemic retinas of Macaca fascicularis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1996, 37(7): 1334-1340.
- [7] ZOLOTA V, GEROKOSATA A, MELACHRINO M, et al. Microvessel density, proliferating activity, p53 and bcl-2 expression in insituductal carcinoma of the breast [J]. Anticancer Res, 1999, 19(4B): 3269-3274.
- [8] KIMBERLY AM, DIANA HY, KEYIANOOSH ZP, et al. Sustained expression of HIF-1 α in the diabetic environment promotes angiogenesis and cutaneous wound repair [J]. Diabet Med, 2007, 15(3): 636-645.
- [9] HOU N, HUANG N, HAN F, et al. Protective effects of adiponectin on uncoupling of glomerular VEGF-NO axis in early streptozotocin-induced type 2 diabetic rats [J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46(10): 2045-2051.
- [10] YAN HT, SU GF. Expression and significance of HIF-1 α and VEGF in rats with diabetic retinopathy [J]. Asian Pac J Trop Med, 2014, 7(3): 237-240.
- [11] THANGARAJAH H, VIAL IN, GROGAN RH, et al. HIF-1 α dysfunction in diabetes [J]. Cell Cycle, 2010, 9(1): 75-79.
- [12] LEE JW, BAE SH, JEONG JW, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) α : its protein stability and biological functions [J]. Exp Mol Med, 2004, 36(1): 1-12.

Effect of *Tianlou Jiedu Xiaozhong San* (天楼解毒消肿散) on Expression of HIF-1 α , VEGF and MVD in Dorsalis Pedis Artery of Diabetic Foot Rats

BA Yuanming^{1,2}, HU Jinqing³, JIANG Nan¹, LI Ming¹, SHI Cheng¹, MA Su³

(1. Hubei Provincial Hospital of Chinese Medicine, Wuhan, 430061; 2. Hubei Provincial Institute of Chinese Medicine; 3. Third People's Hospital of Hubei Province)

ABSTRACT Objective To observe the possible mechanism of *Tianlou Jiedu Xiaozhong San* (天楼解毒消肿散, TJXS) in the treatment of diabetic foot. **Methods** Sixty rats were randomized into control group, model group, TJXS group, mupirocin group and *Ruyi Jinhuang San* (如意金黄散, RJS) group, with 12 rats in each group. Diabetic model was made by high fat diet and streptozotocin (i. p.) in each group except the control group. Diabetic foot model was made by burning. The control group was not given any treatment, the model group was given daily routine clearance of limb ulcers, TJXS group was given TJXS scattered directly to the ulcer, mupirocin group was given mupirocin externally applied and RJS group was given RJS externally applied or with Vaseline on the gauze on the affected part. The entire ulcer surface should be just covered in each group and the treatments were given daily. After 2 weeks of administration, the general condition and the size of ulcer were observed, the changes of dorsalis pedis artery in each group were observed by HE staining, and the expressions of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), vascular endothelial growth factor (VEGF) protein and microvessel density (MVD) were observed by immunohistochemistry. **Results** Compared with that of the model group, the ulcer area of TJXS group, mupirocin group, RJS group significantly reduced, and that in TJXS group was the smallest ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the expressions of HIF-1 α , VEGF protein and MVD in the model group significantly increased ($P < 0.05$). The expressions of HIF-1 α , VEGF protein and MVD in the dorsalis pedis artery in TJXS group, mupirocin group and RJS group were significantly higher than those in the model group ($P < 0.05$), and those in TJXS group were significantly higher than those in mupirocin group and RJS group ($P < 0.05$). **Conclusion** TJXS could increase the expressions of HIF-1 α , VEGF protein and MVD in the dorsalis pedis artery, which may be one of the mechanisms in its treatment for diabetic foot.

Keywords diabetic foot; *Tianlou Jiedu Xiaozhong San* (天楼解毒消肿散); dorsalis pedis artery; hypoxia-inducible factor-1 α ; vascular endothelial growth factor; microvessel density; vasculogenesis

(收稿日期: 2017 -04 -10; 修回日期: 2017 -07 -10)

编辑: 王利芬