

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.01.005

思路与方法

从上皮间充质转化探讨“态靶辨治” 糖尿病足溃疡的机制

陈泓, 樊炜静, 黄仁燕, 柳国斌✉

上海中医药大学附属曙光医院, 上海市浦东新区张衡路528号, 201203

[摘要] 结合全小林院士提出的态靶辨治理论, 认为糖尿病足溃疡属于络损期, 湿、热、瘀、虚、损五个态型贯穿其中。上皮间充质转化 (EMT) 的动态生物学过程与糖尿病足溃疡的愈合过程密切相关, 从“态靶辨治”的角度分期论治糖尿病足溃疡, 不仅为临床精准治疗提供依据, 还为进一步揭示 EMT 在不同态型中的调控作用及干预靶点提供思路。湿态通常出现在炎症期, 创面局部炎症和体液代谢紊乱诱导 EMT 发生, 治疗上以利湿消肿为主, 促进局部微循环, 改善组织缺氧状态。热态通常提示局部急性炎症反应, 治疗以清热解毒为主, 通过调控 EMT 过程, 减轻炎症反应, 有助于控制感染, 缓解局部红肿热痛。瘀态主要出现在增殖期, 治疗以活血化瘀、通经活络为主, 通过 EMT 实现细胞外基质的重塑, 促进组织的修复和血管新生。虚态多见于慢性阶段, 治疗以益气养血、扶正祛邪为主, 调控 EMT 的关键在于恢复局部组织的代谢功能和微环境改善, 提高组织修复能力。损态为病情持续恶化, 治疗应以气血阴阳并补、生肌强筋壮骨为主, 佐以解毒化瘀, EMT 通过调节细胞外基质的降解酶的活性, 防止过度组织修复和瘢痕形成, 促进正常组织结构的重建。

[关键词] 糖尿病足溃疡; 态靶辨治; 上皮间充质转化; 络损

糖尿病足溃疡 (diabetic foot ulcers, DFUs) 是由糖尿病引起的周围神经病变和周围血管病变结果, 其发病率高、愈合难和易复发, 作为糖尿病的严重并发症之一, 表现为足部感染、溃疡形成和 (或) 深部组织的破坏。研究^[1]显示, 有 1/3 的糖尿病患者会发生足溃疡, 全球 DFUs 的患病率为 5.4%~7.3%, 且随着糖尿病患病率的增加而显著增加。上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transformation, EMT) 是创面愈合和修复的一种重要细胞机制, 在其过程中上皮细胞转变为间充质细胞, 产生间充质细胞相关的表型和行为, 从而参与新组织的形成和重塑^[2]。既往研究^[3-4]表明, EMT 通过多种机制影响着 DFUs 的伤口愈合, 包括促进细胞迁移和再生、重塑细胞外基质、促进血管新

生、改善微循环和代谢、调节炎症反应以及防止感染等。

目前 DFUs 的临床治疗手段有限, 如何有效促进后期创面愈合是其治疗的重点与难点。“态靶辨治”是全小林院士结合中西医诊疗模式提出的一种辨证思想^[5], 旨在把握整个疾病的动态变化过程, 根据中医理论对其进行分类、分期和分证; 同时借助现代生物学、药理学等, 宏观调控状态, 微观精准打靶, 找到具有精准性和靶向性的靶方靶药^[6]。全小林院士认为, 在糖尿病足的发生发展过程中, 络脉经历了络滞、络郁、络闭、络损四个阶段^[7], 其中 DFUs 即属于络损期, 根据“创面床准备”理论划分为炎症期、增殖期和重塑期^[8]。基于此, 我们进一步提出贯穿 DFUs 的湿、热、瘀、虚、损五个态型^[9]。本文基于 EMT 在 DFUs 愈合中的作用机制, 探讨“态靶辨治”在 DFUs 治疗中的应用特点, 为系统认识、防治本病提供思路, 并为后续靶点研究提供理论支持。

基金项目: 国家自然科学基金 (82305245, 82274528); 上海市 2021 年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目 (21Y21920200); 上海中医药大学科技发展基金 (23KFL107)

✉ 通讯作者: 15800885533@163.com

1 EMT在DFUs愈合中的作用机制概述

DFUs的愈合过程包括炎症期、增殖期、重塑期,其中EMT发挥了不可或缺的作用。

1.1 炎症期

DFUs患者常因糖代谢异常,导致血液呈现高糖、高凝、高黏状态,诱发周围神经损伤和血管病变,表现为慢性低度炎症及伤口愈合中的长期有害炎症反应^[10]。在炎症期,中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞为主要细胞,免疫细胞聚集并促使肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6 (IL-6)、白细胞介素1 β (IL-1 β)等促炎细胞因子水平升高,这些因子对神经有保护作用^[11]。同时, TNF- α 通过激活转化生长因子 β (TGF- β) /Smad或核因子 κ B (NF- κ B)通路促进EMT,在伤口愈合的早期阶段增强炎症反应和细胞增殖,推动创面愈合过程^[12-13]。

患者此时伤口常表现为红肿热痛,溃疡边缘不清晰、伴有脓液和大量炎性渗出。局部感染严重,同时微循环障碍和局部供血不足导致血管狭窄、动脉硬化、血流阻力增加等,加重缺血缺氧,使局部组织营养不良。缺氧条件下,细胞代谢异常,氧化应激产生大量活性氧 (ROS) 和炎症因子。此时缺氧诱导因子 (HIF-1 α) 上调,激活TGF- β 、NF- κ B和Notch信号通路,调控EMT诱导转录因子来影响伤口愈合过程^[14]。

综上,DFUs炎症期的病理过程中涉及复杂的炎症反应、缺血缺氧环境,通过调控EMT过程中的信号通路,尤其是TNF- α 和HIF-1 α 等关键因子,有望促进溃疡的愈合,帮助恢复创面结构和功能。

1.2 增殖期

在DFUs伤口愈合的增殖期,主要特点是上皮细胞在临时基质上增殖并迁移,即再上皮化。伤口边缘的细胞增殖和迁移,填补缺损区域,创面基底新鲜红润,创缘上皮开始爬行或形成“皮岛”^[10]。在这一阶段,成纤维细胞、角质形成细胞、内皮细胞和平滑肌细胞共同参与创面修复。EMT促进成纤维细胞样细胞产生,增加创面区域的细胞外基质 (ECM) 分泌,参与组织重塑,同时通过与细胞膜受体的相互作用,激活胞内信号传导通路,精细调控创面愈合过程,恢复创面的结构完整性和功能^[15]。EMT还使角质形成细胞在慢性创面中获得更高的迁移和侵袭能力,加速再上皮化过程,从而有助于创面愈合^[16]。研究^[17]发现,EMT过程中的细胞通过重塑ECM,细胞更有效地从伤口边缘穿

越基质和伤口床,到达创面中心,覆盖创面并填补缺损区域,从而实现再上皮化和组织重塑,促进创面闭合和组织修复。此外,EMT调控TGF- β 趋化角质形成细胞、成纤维细胞积极增殖和迁移,诱导肉芽组织生长和表皮形成,同时促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转变,增强其收缩能力和胶原合成能力,加速伤口愈合^[18]。EMT还促进血管内皮细胞及间充质干细胞的迁移和增殖,诱导血管生成,恢复组织完整性^[19]。EMT转化后的间充质细胞分泌生长因子如血管内皮生长因子 (VEGF),促进新生血管生成,为受损组织的修复和再生提供营养和氧气,在伤口愈合中发挥重要作用^[20]。

综上,在DFUs增殖期中,通过调控EMT及其相关信号通路,如TGF- β 等转录因子的作用,能够促进再上皮化,加速创面愈合,对恢复创面的结构完整性和功能至关重要。

1.3 重塑期

在DFUs的重塑期,肉芽组织基本填满创面基底,伴随上皮增殖、爬行及皮岛间融合,形成新的表皮和结缔组织,伤口逐步恢复原有的组织结构和功能。然而,DFUs患者的伤口重塑常受之前病理过程的影响,难以形成成熟的瘢痕组织,易出现反复破溃。此时,EMT通过调节基质金属蛋白酶 (MMPs) 的分泌帮助重塑ECM,促进组织结构重建和功能恢复^[21]。MMPs水平升高,而MMPs组织抑制剂 (TIMP) 水平降低是糖尿病伤口的特征之一。EMT过程中,金属蛋白酶2 (MMP-2)、金属蛋白酶9 (MMP-9) 和膜型基质金属蛋白酶1 (MT1-MMP) 有助于基质重塑和ECM降解,通过促进内皮细胞迁移和增殖及调节VEGF,为新生血管的形成提供通道和支架,进而促进血管生成^[22]。EMT产生的间充质细胞表型的存在是组织再生的必要先决条件^[2],同时,TGF- β 、Notch、Wnt等信号通路继续发挥作用,促进成纤维细胞和角质形成细胞的分化和迁移,最终形成完整的表皮层和真皮层^[23]。

综上,DFUs的重塑期受多种细胞因子和信号通路的调控,通过调节MMPs、TGF- β 、VEGF等,促进ECM的重塑和血管生成,支持伤口愈合,减少反复破溃的风险是治疗的关键。

2 从态靶辨治探析DFUs的治疗

糖尿病足患者络脉初病,气的循行功能紊乱、障碍,为络滞;病久不愈,血行涩滞,为络瘀;渐

成痼结,见血管闭塞,为络闭。此时病在血络,由气及血,即气先病,继而气血同病。从临床表现来看,气病阶段可见血流动力学改变,如血黏度增加,或血糖升高、血脂异常;血病阶段多表现为微血管管壁增厚、毛细血管结构破坏,出现新生血管^[24]。DFUs 经历了络滞、络瘀、络闭后达“已溃”阶段,导致严重的溃疡和坏疽,病情最为严重。以态靶辨治探析 DFUs 的治疗,其核心医学理论体系强调两层含义^[25]:一是“分类-分期-分证”的病证结合模式;二是宏观调态与微观打靶相结合,准确把握疾病治疗中的病靶、症靶、标靶。态靶辨治为 DFUs 的病机演变理解和现代中医临床诊疗提供了新思路。

2.1 明确时间轴,“病-期-态”察因果

我们认为,DFUs 炎症期、增殖期、重塑期的核心病机可分别归纳为湿热毒盛、阳虚络瘀、气血阴阳俱虚。而“湿、热、瘀、虚、损”五态贯穿其中使得溃疡愈发难治,预后不佳。炎症期由于湿热毒盛,患者常出现局部红肿热痛、渗液增多等症状,创面基底组织明显水肿,呈黄色腐肉状,或有少量陈旧性肉芽组织,故又称为“黄期”。此阶段主要表现为局部炎症反应显著,重点是控制感染、减少渗出,中医治疗需清热解毒。进入增殖期后,创面基底新鲜红润,溃疡边缘可出现肉芽组织增生,填充创面缺损,创缘上皮开始增殖爬行形成“皮岛”,又称“红期”。此阶段主要保护肉芽组织增生以促进再上皮化,中医治疗重点需温阳益气、化瘀通络。重塑期表现为肉芽组织基本填满创面基底,上皮间皮岛融合,又称“粉期”。此时中医治疗应重在调养气血、调和阴阳,以提升愈合能力,改善局部血液供应。络脉是营卫气血津液输布贯通的枢纽和通道,久病必虚,久瘀入络,因此气血不足、络脉失于荣养而空虚下陷,邪毒乘虚内袭,致络中气滞、血瘀、痰阻、湿聚、热灼,虚损络道,创面难收。

2.2 宏观定态,微观定靶,态靶同调

全小林院士强调“态必求因,态必审机,态下分证,态靶结合”^[24]。针对 DFUs 的不同期、态而采取态靶同调的治疗原则,利用中药偏性调整机体偏态,促进人体阴阳自和,疾病向愈。针对其临床症状和相应理化指标而选取药物,基于中药的量效关系合理用药。针对湿、热、瘀、虚、损五态各采取利湿、清热、化瘀、补虚、复脉治疗原则;采取靶方靶药,如黄连、知母、桑叶降血糖,红曲、山

楂、荷叶降血脂等^[26]。

1) 湿态:湿邪滞留,阻滞气机,脾失健运,局部肌肤失于濡养,创面糜烂、渗液,应健脾祛湿,利湿消肿。靶方二妙散合草薢渗湿汤加减,针对渗液较多者,靶药可加车前子、猪苓以利湿;对于创面糜烂严重者,加用靶药苍术、苦参以燥湿。2) 热态:湿热蕴结,血分热毒,局部红肿热痛,创面腐烂,脓液黄稠,应清热解毒,利湿凉血。靶方五味消毒饮合黄连解毒汤加减,若创面热毒明显,靶药可加鱼腥草、白花蛇舌草以增强清热解毒效果;脓液黄稠者,靶药可加栀子、黄芩以清热利湿。3) 瘀态:气滞血瘀,血行不畅,瘀阻经络,创面周围发绀、疼痛明显,组织坏死,应活血化瘀,通络止痛。靶方血府逐瘀汤合桃红四物汤加减,若局部疼痛明显,靶药可适当增加川芎、丹参用量以增强活血通络作用;若有组织坏死,靶药可酌情增加桃仁、红花用量以助化瘀止痛。4) 虚态:气血亏虚,正气不足,局部缺乏气血濡养,创面愈合缓慢,伴有疲乏无力、面色苍白等,应益气养血,扶正固本。靶方十全大补汤加减,若气虚明显,靶药可增加黄芪、党参用量以益气健脾;若血虚明显,靶药可增加当归、熟地黄用量以养血生肌。5) 损态:正气耗伤,阴阳两虚,肌肤失于濡养,创面久不愈合,同时也可能伴随着脓性分泌物、感染和全身炎症反应等实证表现,治疗应以调补阴阳为主,驱邪为辅。靶方肾气丸加减,佐以解毒化瘀之品,若以阴虚为主,靶药可加生地、龟甲以滋阴养血;若阳虚较明显,靶药可加淫羊藿、肉苁蓉以温阳补肾。

由靶及态、从微观调节走向宏观调控,从而实现精准治疗 DFUs。通过制定切实可行的临床治疗策略,靶向干预病理机制,逐步改善患者整体状态,能够有效提高临床疗效,改善预后。

2.3 分期论治

2.3.1 炎症期——湿热毒盛 在 DFUs 炎症期,湿热毒盛为主要病机,热毒壅盛与气血搏结,导致脉络瘀阻、气血不畅。治疗应采用清热解毒、祛湿化瘀的法则;靶方可选用四妙勇安汤、黄连解毒汤清除湿热毒邪。研究^[27]表明,四妙勇安汤能够降低 DFUs 患者血清炎症因子,控制炎症反应,修复内皮细胞,并增强患者血液流动性,改善患肢血液供给。其中,靶药苦参具有清湿热、涤痰化浊的功效,主要成分苦参碱可以减少晚期糖基化终末产物和氧化低密度脂蛋白的生成,以抗氧化、降血糖和

调血脂^[28]。降糖靶药桑叶辛香宣透、引经通络,能够改善气血运行。水蛭作为血络之药,其所含水蛭素具有强大的抗凝和溶栓作用,可抑制血小板过度活化,减轻内皮细胞损伤^[29]。黄连、黄芩等清热解毒药物可改善糖脂代谢,黄芩-黄连药对的降糖作用可能涉及环磷酸鸟苷-蛋白激酶 G (cGMP-PKG) 信号通路、白细胞介素 17 (IL-17) 信号通路、脂肪细胞的脂分解调节等多个靶点^[30]。因气为血帅,血随气行,故治疗也应疏其气血,令其调达,可加入川芎、郁金、姜黄等活血化瘀兼行气之药。此外,降糖靶药如黄连、知母等,其性味皆为苦寒,能平火热。因此,炎症期治疗应以清热解毒、祛湿化瘀为主,结合活血化瘀、疏通经络的药物,以调畅气血。通过靶向选药,能够有效控制炎症反应,改善局部微循环,促进病情恢复。

2.3.2 增殖期——阳虚络瘀 增殖期的主要病机为阳虚络瘀,此时应以温阳生肌、活血通络为治则。血宜温,温则通,寒则凝。因此,靶方可选用黄芪桂枝五物汤、补阳还五汤以益气活血、化瘀通络。有研究^[31]表明,补阳还五汤可促进 DFUs 的愈合,可能与其激活细胞外信号调节激酶 (ERK) 信号通路有关,可浓度依赖性促进人永生表皮角质形成细胞 (HaCa T) 的迁移和增殖。黄芪与桂枝配伍,益气固表,温通经脉,提高神经细胞膜 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性和神经组织中谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的活性,增强神经传导速度和敏感性^[32]。川芎是治疗气滞血瘀诸痛症的要药,既是症靶药,又能调瘀之态,可以抗动脉粥样硬化、抗缺氧、保护血管内皮细胞,在增殖期发挥关键作用^[33]。当归、川芎同用,补气活血,能调控细胞凋亡、保护血管内皮和神经功能^[34]。丹参和红花可活血化瘀、通经止痛,抑制血栓形成,提高血管内皮细胞的存活率,改善血液循环和促进组织修复^[35]。三七可通过促进血管生成、清除自由基和抗氧化作用,有助于 DFUs 创面的愈合^[36]。因此,增殖期应以温阳活血、化瘀通络为主,温阳益气以助阳气升发,活血化瘀以畅通络脉,使气血濡养创面。通过靶向调节血管和神经功能改善微循环,促进创面再上皮化和组织修复,加速溃疡的修复和愈合。

2.3.3 重塑期——气血阴阳俱虚 在 DFUs 的重塑期,受前期病理过程的影响,创面难以形成成熟的疤痕组织,且易反复破溃。其主要病机为气血阴阳俱虚,患者因久病致虚,久病伤络,气阴两伤,

继而阴损及阳,导致阴阳两虚。同时痰浊瘀血等病理产物积聚,进一步阻碍创面愈合。《景岳全书》提出“气虚而血滞”“气弱而不行者”,应重视调气、益气。因此,补益气血、调和阴阳是治疗重塑期的关键。通过益气养阴、补脾益肾,可促进气血化生、改善血液循环,升阳气、强正气,增强自我修复能力,改善组织营养状况。靶方可选用八珍汤、当归黄芪汤、阳和汤以益气补血、阴阳并补、扶正生肌,促进创面愈合。靶药黄芪、党参等药物可补气健脾,恢复机体正气。黄芪可通过调节能量代谢、脂质代谢及氨基酸代谢,发挥抗动脉粥样硬化、增强血管内皮细胞抗氧化能力等作用,保护血管^[37]。当归补血活血,降低血液黏度,促进血管扩张与再生,帮助损伤组织修复,防止血瘀形成^[38]。当归-黄芪合用补气生血,研究^[39]显示该药对通过激活磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路,保护血管内皮,并可降低血糖、血脂,改善血液黏度,增强造血能力。因此,重塑期治疗应以补益气血、调和阴阳为核心,采取益气养阴、补脾益肾之法,以促进气血化生,助创面生肌敛疮,以防复发。

3 EMT 与 DFUs 调态识靶的关系

3.1 湿态

湿态通常出现在 DFUs 的炎症期,此时创面糜烂、渗液较多,周围皮肤红肿,伤口易反复感染。湿态主要与创面局部炎症和体液代谢紊乱相关,此时炎症因子(如 TNF- α 、IL-1 β)和高糖环境会激活 TGF- β /Smad 通路,诱导 EMT 发生,EMT 通过调节成纤维细胞和角质形成细胞的迁移与分化,帮助修复受损的组织 and 重塑细胞外基质^[12]。针对湿态,治疗上以利湿消肿为主,促进局部微循环,改善组织缺氧状态。常用靶药如薏苡仁、茯苓可健脾利湿,防己、萆薢利湿解毒。

3.2 热态

极热伤络,热态通常表现为创面红肿热痛,组织呈现坏死、溃烂倾向,常伴有局部或全身发热,病情进展迅速。热态通常反映局部急性炎症、创面感染的病理过程。此外,细菌感染也可加重创面的坏死倾向。通过调控 EMT 过程,减少炎症因子(如 TNF- α 、IL-1 β 、NF- κ B)的表达,增加抗炎因子[如白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 10 (IL-10) 和 TGF- β]的作用,可以减轻炎症反应,有助于控制感染,促进组织修复和再生^[39]。热态的治疗应

以清热解毒为主,常用靶药如生地黄、玄参滋阴清热;牡丹皮、赤芍凉血活血。全小林院士常将知母作为糖尿病清胃热的靶药,赤芍作为清血热的靶药^[40],以精准调治其“热态”病机。

3.3 瘀态

瘀态常表现为创面色暗紫、周围组织硬结,创面长期不愈合,甚至可能出现坏疽。患者常伴有下肢麻木、疼痛,皮肤发凉。血流不畅,局部组织缺氧,血液黏度增高,容易形成血栓,阻碍创面血液供应,致使创面出现坏疽。MMPs 水平升高,加剧组织破坏。EMT 在这一过程中通过调节细胞外基质的重塑,促进组织修复和血管新生,增加局部血液供应,改善血液循环和微循环,促进溃疡区域的代谢活动^[22],从而促进溃疡的愈合。脉道以通,血气乃行,故瘀态的治疗应以活血化瘀、通经活络为主,常用靶药如桃仁、红花、丹参活血化瘀,鸡血藤、川芎、桑枝等可通经络之瘀态,三七止血消肿。

3.4 虚态

虚态多见于 DFUs 的慢性阶段,常表现为创面愈合迟缓,伴有全身乏力、气短、自汗,患者面色萎黄或苍白,脉弱无力。虚态的产生与糖尿病患者长期消耗、机体代谢紊乱有关,尤其是脂质、糖代谢异常,导致营养不良和免疫功能低下,创面缺乏充足的营养供应。虚态下,调控 EMT 的关键在于恢复局部组织的代谢功能和微环境的改善。一方面通过促进血管新生,提高血液供应,增加氧气和营养物质的输送,加速溃疡底部组织的修复和再生过程^[41];另一方面通过增强间充质干细胞特性,促进组织再生和修复,提高溃疡愈合速度^[20],从而调节虚态,提高组织修复能力,使溃疡处于更有利于愈合的生理状态。虚态的治疗应以益气养血、扶正祛邪为主,常用靶药如黄芪、当归、人参补益气血;白术、茯苓健脾益胃,化生气血,以养正气。

3.5 损态

损态主要表现为大血管、微血管严重损伤,创面深度较大,组织坏死明显,伴脓性分泌物,创面周围组织发黑,病情持续恶化。患者常伴局部或全身感染,如发热、疲乏,局部组织质地坚硬或溃烂。此时虚实夹杂,虚为本,表现为阴阳津气皆虚;实为标,表现为热毒瘀滞。损态多由外伤或感染引起,如严重的组织坏死、细菌感染、全身炎症反应综合征。EMT 在此过程中调控生长因子和细胞因子,促进细胞增殖,帮助组织再生和重建,并

调控胶原蛋白和弹性纤维的合成和沉积^[15],增强溃疡周围组织的支撑结构,减少溃疡扩散和组织损伤。此外,EMT 通过调节细胞外基质的降解酶的活性,防止过度组织修复和瘢痕形成,促进正常组织结构的重建^[22]。针对损态,治疗应以气血阴阳并补、生肌强筋壮骨为主,佐以清热解毒、活血化瘀。常用黄芪、当归补益气血,杜仲、续断、狗脊滋补肝肾、强筋壮骨;辅以金银花、连翘等靶药清热解毒,凉血排脓,祛除热毒瘀滞。外治可用金黄膏清热除湿、解毒消肿,紫朱软膏祛腐生肌、煨脓长肉,或以熏洗疗法助创面排脓祛腐、生肌敛疮。

综上所述,针对 DFUs 的湿、热、瘀、虚、损态,结合 EMT 在伤口修复过程中的机制和中医调态识靶理论,可以更针对性地采取靶向治疗方案,靶向调控不同的病理机制,促进创面愈合,恢复组织功能,从而改善患者的整体预后。

4 小结

态靶辨治理论将中医传统辨证思维与现代医学思想体系相结合,使中医药治疗疾病精准化、全面化和系统化。在调节阴阳失衡之偏态的同时,运用现代药理学手段针对疾病靶、症状靶、指标靶进行多维度干预,实现了对疾病的全面把握,提高临床疗效。近年来,EMT 在创面愈合中的作用,尤其是慢性伤口愈合中的关键地位愈发突出。本文基于 EMT 在 DFUs 创面愈合中的作用机制,探讨了态靶辨治 DFUs 的治疗策略和治法方药,并通过深入探讨 EMT 的分子机制及其与中医药作用的交互关系,有望进一步实现中医药在 DFUs 等慢性伤口治疗中的精准化应用,为临床防治提供策略与实践依据。

参考文献

- [1]ZHANG P, LU J, JING Y, et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis (dagger) [J]. *Ann Med*, 2017, 49(2): 106-116.
- [2]HAENSEL D, DAI X. Epithelial-to-mesenchymal transition in cutaneous wound healing: where we are and where we are heading [J]. *Dev Dyn*, 2018, 247(3): 473-480.
- [3]YUAN L, SUN Y, XU M, et al. MiR-203 acts as an inhibitor for epithelial-mesenchymal transition process in diabetic foot ulcers via targeting interleukin-8 [J]. *Neurulation*, 2019, 26(5): 239-249.
- [4]郭佳,张江林,黄中峰,等. CD147 调控 RSK2/Slug/EMT 通路影响糖尿病足溃疡的愈合[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2020, 45(8): 929-934.
- [5]董立硕,李青伟,张莉莉,等. 基于态靶辨治选方用药

- 的思路与临床应用[J]. 中医杂志, 2023, 64(3): 250-254.
- [6]全小林. 态靶医学:中医未来发展之路[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(1): 16-18.
- [7]全小林. 糖络杂病论[M]. 北京:科学出版社, 2010: 47-48.
- [8]田影,马静,李品川,等. 创面床准备理论在下肢慢性重症溃疡中的应用[J]. 中医外治杂志, 2018, 27(5): 50-52.
- [9]王天铭,全小林,赵锡艳,等. 全小林态靶辨治糖尿病足溃疡验案一则[J]. 吉林中医药, 2023, 43(5): 578-581.
- [10]阙华发. 糖尿病性足溃疡的中西医结合治疗[J]. 中国现代普通外科进展, 2010, 13(11): 911-913.
- [11]YU Z, WEN Y, JIANG N, et al. TNF- α stimulation enhances the neuroprotective effects of gingival MSCs derived exosomes in retinal ischemia-reperfusion injury via the MEG3/miR-21a-5p axis[J]. *Biomaterials*, 2022, 284: 121484. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121484.
- [12]LIU ZW, ZHANG YM, ZHANG LY, et al. Duality of interactions between TGF- β and TNF- α during tumor formation[J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 810286. doi: 10.3389/fimmu.2021.810286.
- [13]DOSTERT C, GRUSDAT M, LETELLIER E, et al. The TNF family of ligands and receptors: communication modules in the immune system and beyond[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1): 115-160.
- [14]ZHOU X, YU D, SUN X, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α in diabetic foot ulcers: plain but not simple[J]. *Gene Expr*, 2023, 22(4): 306-320.
- [15]MARCONI GD, FONTICOLI L, RAJAN TS, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): the type-2 EMT in wound healing, tissue regeneration and organ fibrosis[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1587.
- [16]PASTAR I, STOJADINOVIC O, YIN NC, et al. Epithelialization in wound healing: a comprehensive review[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2014, 3(7): 445-464.
- [17]STONE RC, PASTAR I, OJEH N, et al. Epithelial-mesenchymal transition in tissue repair and fibrosis[J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 365(3): 495-506.
- [18]LAMOUILLE S, XU J, DERYNCK R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(3): 178-196.
- [19]DIOMEDE F, MARCONI GD, FONTICOLI L, et al. Functional relationship between osteogenesis and angiogenesis in tissue regeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3242.
- [20]ANURADHA U, MEHRA NK, KHATRI DK. Understanding molecular mechanisms and miRNA-based targets in diabetes foot ulcers[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 82.
- [21]MARTINS VL, CALEY M, O'TOOLE EA. Matrix metalloproteinases and epidermal wound repair[J]. *Cell Tissue Res*, 2013, 351(2): 255-268.
- [22]QUINTERO-FABIÁN S, ARREOLA R, BECERRIL-VILLANUEVA E, et al. Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1370. doi: 10.3389/fonc.2019.01370.
- [23]GONZALEZ DM, MEDICI D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition[J]. *Sci Signal*, 2014, 7(344): re8.
- [24]潘锋. “态靶辨治”开启中西医结合创新之路[J]. 中国医药导报, 2023, 20(5): 1-3.
- [25]张海宇, 荀筱雯, 赵生慧, 等. 态靶辨证在痰热互结型代谢综合征的运用: 小陷胸汤加威灵仙、红曲、三桑[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(6): 1-3.
- [26]董立硕, 李青伟, 张莉莉, 等. 基于态靶辨治选方用药的思路与临床应用[J]. 中医杂志, 2023, 64(3): 250-254.
- [27]李建鹏, 王大伟, 吴红丽. 四妙勇安汤对糖尿病足血管内皮功能的干预研究[J]. 中国实用医药, 2015, 10(17): 48-49.
- [28]张明发, 沈雅琴. 苦参碱防治高血糖、高血脂症及其并发症的药理机制研究进展[J]. 药物评价研究, 2022, 45(2): 397-404.
- [29]王红, 王常麟, 刘国飞, 等. 宽体金线蛭和日本医蛭对急性血瘀大鼠血液流变学及凝血系统的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(10): 2384-2386.
- [30]任梦涵, 杨丽霞, 梁永林, 等. 基于网络药理学和分子对接技术研究黄芩-黄连药对防治 2 型糖尿病作用机制[J]. 甘肃中医药大学学报, 2024, 41(3): 40-50.
- [31]贺倩倩, 杨晓红, 曹毅. 基于 ERK 信号通路研究补阳还五汤促糖尿病足溃疡愈合的作用机制[J]. 浙江中西医结合杂志, 2023, 33(11): 997-1001.
- [32]兰博雅, 王国强, 赵芸芸, 等. 活血化瘀通络法对糖尿病足神经病变影响的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(12): 2945-2946.
- [33]赵威瑾, 卫雷, 李畅, 等. 川芎多糖通过 AMPK/Nrf2 信号通路减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 中南医学科学杂志, 2024, 52(3): 348-352.
- [34]PENG D, WANG YX, HUANG TH, et al. Ligustilide improves cognitive impairment via regulating the SIRT1/IRE1/XBP1s/CHOP pathway in vascular dementia rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 6664990. doi: 10.1155/2022/6664990.
- [35]丁凡, 王拥军, 张岩. 丹参活性成分的药理作用和临床

- 应用研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2): 659-662.
- [36]戴西力, 邓曦东, 牛伯晖, 等. 三七总皂苷复合纳米囊泡对糖尿病足溃疡大鼠皮肤创面愈合及血管生成的影响[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(1): 51-57.
- [37]韩镕徽, 鲁美丽, 胡进, 等. 黄芪多糖对过氧化氢诱导的内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(5): 75-78.
- [38]袁子文, 钟立甲, 纪鹏, 等. 当归干预血瘀证大鼠血浆代谢组学研究[J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(4): 559-567.
- [39]EMING SA, MARTIN P, TOMIC-CANIC M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation[J]. Sci Transl Med, 2014, 6(265): 265sr6.
- [40]魏秀秀, 苟筱雯, 赵林华, 等. 态靶辨证在肝胃郁热型肥胖 2 型糖尿病中的运用: 大柴胡汤加黄连、知母、赤芍[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(3): 1-3.
- [41]KHODABAKHSH F, MERIKHIAN P, EISAVAND MR, et al. Crosstalk between MUC1 and VEGF in angiogenesis and metastasis: a review highlighting roles of the MUC1 with an emphasis on metastatic and angiogenic signaling[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 200.

Discussion on Mechanisms of "State-Target Differentiation and Treatment" for Diabetic Foot Ulcers from the Perspective of Epithelial-Mesenchymal Transition

CHEN Hong, FAN Weijing, HUANG Renyan, LIU Guobin

Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201203

ABSTRACT Building on the theory of "state-target differentiation and treatment" proposed by Academician TONG Xiaolin, diabetic foot ulcers (DFUs) are considered to belong to the "collateral injury" stage, characterized by the interplay of five states, i. e. dampness, heat, stasis, deficiency, and impairment. The dynamic biological process of epithelial-mesenchymal transition (EMT) is closely associated with the healing process of DFUs. The treatment of DFUs through staged differentiation under the "state-target differentiation and treatment" theory not only provides a basis for precise clinical treatment, but also offers insights into the regulatory roles of EMT in different states and potential intervention targets. The dampness state typically exists during the inflammatory phase, local inflammation and fluid metabolism disorders inducing EMT. Treatment focuses on draining dampness and alleviating edema, promoting local microcirculation, and improving tissue hypoxia. The heat state often reflects acute local inflammatory responses. Treatment emphasizes clearing heat and resolving toxins, regulating the EMT process to reduce inflammation, control infection, and alleviate redness, swollen, heat, and pain in the affected area. The stasis state mainly occurs during the proliferation phase. Treatment centers on invigorating blood and dissolving stasis, and unblocking the channels and quickening the collaterals. EMT plays a role in remodeling the extracellular matrix, promoting tissue repair and angiogenesis. The deficiency state is common in chronic phase, where treatment prioritizes tonifying *qi* and nourishing blood while reinforcing healthy *qi* and dispelling pathogens. EMT regulation focuses on restoring local tissue metabolism and improving the micro-environment to enhance tissue repair capacity. The impairment state represents the progression of disease deterioration. Treatment should focus on supplementing *qi*, blood, *yin*, and *yang*, and also promoting muscle growth and strengthening bones, supplementing by resolving toxins and stasis. EMT plays a role by regulating the activity of extracellular matrix-degrading enzymes to prevent excessive tissue repair and scarring, thereby facilitating the reconstruction of normal tissue structures.

Keywords diabetic foot ulcers; state-target differentiation and treatment; epithelial-mesenchymal transition; collateral injury

(收稿日期: 2024-07-26; 修回日期: 2024-10-01)

[编辑: 邓媛]