

引用:涂雅玲,陈其华,席建元,彭恋,喻环宇,祁林.托里消毒散联合贝复济治疗慢性皮肤溃疡的临床疗效及作用机制[J].中医导报,2025,31(12):149-154.

托里消毒散联合贝复济治疗慢性皮肤溃疡的临床疗效及作用机制*

涂雅玲¹,陈其华¹,席建元¹,彭恋²,喻环宇²,祁林¹

(1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007;

2.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208)

[摘要] 目的:探讨托里消毒散联合贝复济治疗慢性皮肤溃疡的临床疗效及作用机制。方法:纳入慢性皮肤溃疡患者94例(后脱落4例),采用随机数字表法分为中药对照组、西药对照组和联合治疗组,每组30例。中药对照组口服托里消毒散,西药对照组外用贝复济,联合治疗组在口服托里消毒散基础上加用贝复济,每组疗程均为4周。比较3组患者创面愈合时间、治疗2周和4周创面愈合率、创面中医综合积分、创面肉芽皮肤组织中转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-8(IL-8)水平,随访3、6个月时患者复发率,并观察记录治疗期间不良反应。结果:联合治疗组患者的愈合时间短于中药对照组和西药对照组($P<0.05$),治疗2周和4周时患者创面愈合率及中医综合积分改善幅度均优于中药对照组和西药对照组($P<0.05$)。随访3个月时患者复发率,联合治疗组为0.00%(0/30)、中药对照组为10.00%(3/30)、西药对照组为13.33%(4/30),差异无统计学意义($P>0.05$);随访6个月时患者复发率,联合治疗组为3.33%(1/30),中药对照组为23.33%(7/30),西药对照组为26.67%(8/30),差异有统计学意义($P<0.05$);两两比较结果显示,中药对照组与联合治疗组差异有统计学意义($P=0.05$),西药对照组与联合治疗组差异亦有统计学意义($P<0.05$)。治疗2周和4周时,联合治疗组患者创面肉芽组织中TGF- $\beta 1$ 、VEGF浓度较治疗前显著升高,HIF-1 α 、IL-8浓度显著降低,与中药对照组和西药对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间3组患者未见皮肤疼痛、过敏等严重不良反应,生命体征稳定,肝肾功能正常。结论:托里消毒散联合贝复济可下调慢性皮肤溃疡创面组织HIF-1 α 和IL-8水平,上调TGF- $\beta 1$ 和VEGF表达,促进血管生成、抑制炎症反应及促进肉芽组织修复,进而加速创面愈合并降低复发率,具有良好的安全性和临床疗效。

[关键词] 慢性皮肤溃疡;托里消毒散;贝复济;创面愈合;炎症因子;作用机制

[中图分类号] R269 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)12-0149-06

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.12.024

Clinical Efficacy and Mechanism of Tuoli Xiaodu Powder (托里消毒散) Combined with Beifuji in the Treatment of Chronic Skin Ulcers

TU Yaling¹, CHEN Qihua¹, XI Jianyuan¹, PENG Lian², YU Huanyu², QI Lin¹

(1.The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410007, China;

2.Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410208, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical efficacy and potential mechanism of Tuoli Xiaodu Powder (托里消毒散) combined with Beifuji (Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor For External Use) in the treatment of chronic skin ulcers. Methods: A total of 94 patients with chronic skin ulcers were enrolled (4 later dropped out). They were randomly divided using a random number table into a Traditional Chinese Medicine (TCM) control group, a Western medicine control group, and a combination therapy group, with 30 patients

*基金项目:湖南省自然科学基金项目(2025JJ60826);湖南省教育厅科学研究优秀青年项目(23B0377);湖南中医药大学校院联合基金重点项目(2023XYLH002);湖南省中医药管理局科研一般指导课题(C2024012);湖南省大学生创新训练计划项目(S202410541030)

通信作者:祁林,女,副主任医师,研究方向为中医药防治皮肤疾病

in each group. The TCM control group received oral Tuoli Xiaodu Powder; the Western medicine control group received topical Beifuji; the combination therapy group received both oral Tuoli Xiaodu Powder and topical Beifuji. The treatment course was 4 weeks for all groups. The wound healing time, wound healing rates at 2 and 4 weeks, TCM comprehensive wound scores, and the levels of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), vascular endothelial growth factor (VEGF), and interleukin-8 (IL-8) in wound granulation tissue were compared among the three groups. Recurrence rates were recorded at 3 and 6 months of follow-up, and adverse reactions during treatment were observed and documented. Results: The wound healing time in the combination therapy group was significantly shorter than that in both the TCM control group and the Western medicine control group ($P<0.05$). At both 2 and 4 weeks of treatment, the wound healing rates and the improvement in TCM comprehensive wound scores in the combination therapy group were superior to those in the other two groups ($P<0.05$). At the 3-month follow-up, the recurrence rates were 0.00% (0/30) in the combination therapy group, 10.00% (3/30) in the TCM control group, and 13.33% (4/30) in the Western medicine control group, with no statistically significant difference ($P>0.05$). At the 6-month follow-up, the recurrence rates were 3.33% (1/30), 23.33% (7/30), and 26.67% (8/30) for the combination therapy, TCM control, and Western medicine control groups, respectively, showing a statistically significant difference ($P<0.05$). Pairwise comparisons revealed a significant difference between the TCM control group and the combination therapy group ($P=0.05$), and a significant difference between the Western medicine control group and the combination therapy group ($P<0.05$). At both 2 and 4 weeks of treatment, the levels of TGF- β 1 and VEGF in wound granulation tissue of the combination therapy group were significantly increased compared to pre-treatment levels, while the levels of HIF-1 α and IL-8 were significantly decreased. These changes were significantly different compared to both the TCM control group and the Western medicine control group ($P<0.05$). During the treatment period, no severe adverse reactions such as skin pain or allergy were observed in any of the three groups. Vital signs remained stable, and liver and kidney functions were normal. Conclusion: The combination of Tuoli Xiaodu Powder and Beifuji can downregulate the levels of HIF-1 α and IL-8, upregulate the expression of TGF- β 1 and VEGF in chronic skin ulcer tissue, thereby promoting angiogenesis, inhibiting inflammatory responses, facilitating granulation tissue repair, accelerating wound healing, and reducing the recurrence rate. This combined therapy demonstrates good safety and clinical efficacy.

[Keywords] chronic skin ulcer; Tuoli Xiaodu Powder; Beifuji; wound healing; inflammatory cytokines; mechanism of action

慢性皮肤溃疡(chronic skin ulcer, CSU)是由多种急慢性疾病或外伤引起皮肤及皮下组织长期难以愈合的一类疾病,具有易复发、愈合慢且创面长期存在等临床特点,严重影响患者生活质量^[1]。CSU发病机制复杂,涉及局部缺血缺氧、持续炎症反应、细胞外基质代谢异常及血管生成障碍等多种病理过程^[2-3]。近年来,随着人口老龄化及糖尿病、血管性疾病等慢性病的增加,CSU发病率呈逐年上升趋势^[4]。

中医学认为,CSU多因气血亏虚、瘀毒阻滞,故治以益气养血、解毒生肌、活血化瘀。《外科正宗》载托里消毒散具有益气托毒、消肿生肌之功,可改善局部微循环、调节炎症反应、促进肉芽组织生成^[5-9]。目前西医治疗CSU主要有清创、抗感染、促进肉芽组织生长及血管生成等方式^[10-11]。贝复济为临床常用的含生长因子的外用制剂,可促进上皮细胞增殖与迁移、刺激血管生成,在慢性创面修复中应用广泛^[12-14]。然而,单一西药治疗对部分患者的疗效并不理想,表现为创面愈合速度缓慢或愈合后易于复发^[15]。

近年来,中医药在治疗慢性皮肤溃疡中显示出独特优势。研究表明,中医药可通过调节炎症因子表达、增强局部血供、促进细胞再生与血管新生等多靶点机制,有效促进创面修复并降低复发率^[16-17]。本研究通过观察托里消毒散联合贝复济

治疗CSU的临床疗效,评估其对创面愈合时间、复发率及炎症因子与血管生成因子表达水平的影响,探讨其可能的作用机制,旨在为中医药防治慢性皮肤溃疡的应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2024年1—12月于湖南中医药大学第一附属医院皮肤科门诊、住院部治疗的CSU患者94例。采用随机数字表法分为中药对照组、西药对照组和联合治疗组,治疗及随访过程中脱落4例(中药对照组2例,西药对照组1例,联合治疗组1例),最终每组纳入30例。本研究经湖南中医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准(伦理审查批号:HN-LL-SWJY-2023-055)。

1.2 诊断标准 西医诊断标准符合《皮肤性病学》^[18]及《慢性伤口诊疗指导意见》^[19]中慢性皮肤溃疡的诊断标准:皮肤破溃且创口经久不愈(>1个月),局部表现为大小不等的溃疡,疮面肉色灰白、淡红或紫暗,表面或附有黄色脓苔;疮口凹陷,边缘变厚高起;四周皮色黯黑,可伴有漫肿或湿疹。中医辨证标准依据《中医外科病证诊断疗效标准》^[20]、《中医皮肤科病证诊断疗效标准》^[21]及《中医外科学》^[22]进行辨证分型。所有入组患者均符合“疮疡-气血两虚证”的辨证标准。(1)主症:皮肤久溃不敛,溃疡口大而平,疮面灰白或淡红,肉芽不生或生

长迟缓,久不收口;(2)次症:面色少华,神疲乏力,纳少,少气懒言;(3)舌脉象:舌质淡嫩,苔少,脉沉细无力。

1.3 纳入标准 (1)符合上述诊断标准;(2)年龄40~65岁;(3)病程1~12个月;(4)溃疡面积 $\leq 35 \text{ cm}^2$;(5)自愿参与研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 (1)严重免疫、代谢系统疾病或其他重大内科疾病;(2)患有恶性肿瘤;(3)创面合并严重感染;(4)妊娠或哺乳期女性;(5)对研究药物过敏。

1.5 剔除与脱落标准 (1)自然脱落、失访;(2)依从性差;(3)因严重并发症或病情恶化更换治疗方案;(4)临床资料缺失。

1.6 治疗方法 3组患者在对症治疗原发病的基础上进行创面清创,予双氧水、生理盐水冲洗干净,并以碘伏消毒创口周围皮肤后予无菌敷料覆盖。

(1)中药对照组:口服托里消毒散(方药组成:党参10 g,黄芪20 g,当归10 g,川芎10 g,白芍10 g,白术10 g,桔梗10 g,茯苓10 g,金银花20 g,皂角刺10 g,白芷8 g,甘草5 g)。药物由湖南中医药大学第一附属医院中药房统一配制。上述药物加冷水浸泡30 min,武火煎煮至沸后改文火煎煮30 min,取汁约200 mL,分早、晚两次温服,1剂/d。该制剂经湖南中医药大学第一附属医院中药房备案并按标准操作流程制备,处方审核及患者辨证分型由皮肤科祁林副主任医师指导完成。(2)西药对照组:外用重组牛碱性成纤维细胞生长因子(商品名:贝复济,63 000 AU:15 mL/瓶,珠海亿胜生物制药有限公司,批准文号:S10980077),每次150 AU/ cm^2 ,1次/d。(3)联合治疗组:在口服托里消毒散基础上外用贝复济,具体用药方式参照中药对照组和西药对照组。

3组患者均连续治疗4周,治疗期间停用其他相关药物,规律作息、清淡饮食、忌食辛辣、禁烟酒,避免劳累、熬夜及过度活动。

1.7 观察指标

1.7.1 创面愈合情况 治疗前和治疗2周、4周,采用公式计算溃疡面积^[23-24]。公式:面积=平均长度(cm) \times 平均宽度(cm) $\times \pi/4$ 。当存在多个溃疡时,取总面积,记录3组患者各时间节点创面面积,计算创面愈合率。创面愈合率=(原始创面面积-测量时创面面积)/原始创面面积 $\times 100\%$ 。所有测量均由同1名经培训合格的研究人员完成。

1.7.2 创面愈合时间 从首次接受治疗至创面完全愈合并形成连续表皮所需的时间(d),由2名独立评估者共同记录。

1.7.3 创面中医综合积分 在治疗前、治疗2周和4周进行评定,总积分为各单项评分之和。(1)创面颜色:红润计1分,暗红计2分,灰白计3分,紫黑计4分。(2)分泌物及气味:无分泌物计0分;少量、略带腥味,计2分;中等量、腥味明显,计4分;大量、腥秽恶臭,计6分。(3)疼痛程度(VAS评分)^[25]:分值0~10分。0分为无痛,10分为剧痛,分值越高表示创面疼痛感越强。

1.7.4 创面复发率 创面愈合停药后,分别于3个月、6个月时对患者进行随访,原愈合部位或邻近区域再次出现并符合CSU诊断,则计为复发。复发率=复发例数/总随访例数 $\times 100\%$ 。

1.7.5 创面组织转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、缺氧诱导因子 1α (HIF- 1α)、血管内皮生长因子(VEGF)及白细胞介素-8

(IL-8)检测 治疗前、治疗2周和4周分别取创缘及周围1 cm范围的肉芽组织,制作组织匀浆。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测TGF- $\beta 1$ 、HIF- 1α 、VEGF及IL-8水平,均使用上海酶联生物科技有限公司生产的人源ELISA试剂盒(TGF- $\beta 1$,批号:ml022522;HIF- 1α ,批号:ml058286;VEGF,批号:ml106327;IL-8,批号:ml028580)进行操作。

1.7.6 不良反应 记录用药期间及治疗结束后出现的皮肤反应、疼痛、肾功能异常、消化道反应等不良事件。

1.8 统计学方法 采用SPSS 29.0软件进行数据分析。计量资料满足正态分布和方差齐性时,以“均数 \pm 标准差”($\bar{x} \pm s$)表示;涉及多时间节点的重复测量资料,采用重复测量方差分析(repeated measures ANOVA);组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),两两比较采用Bonferroni校正的 t 检验;不满足正态分布的计量资料,则采用Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以[例(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验;当任一单元格期望频数 < 5 时,采用Fisher精确检验。所有检验均为双侧, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线资料 3组患者性别、年龄、病程及溃疡面积等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。(见表1)

表1 3组患者基线资料比较

组别	n	性别[例(%)]		年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	病程($\bar{x} \pm s$,月)	溃疡面积($\bar{x} \pm s$, cm^2)
		男	女			
中药对照组	30	14(46.67)	16(53.33)	58.80 \pm 3.22	3.53 \pm 2.31	6.17 \pm 2.62
西药对照组	30	13(43.33)	17(56.67)	57.00 \pm 3.54	3.57 \pm 1.86	7.45 \pm 3.14
联合治疗组	30	19(63.33)	11(36.67)	57.36 \pm 4.10	4.05 \pm 2.19	7.56 \pm 3.12
检验统计量		$\chi^2=2.760$		$F=2.050$	$F=0.553$	$F=2.055$
P		0.251		0.135	0.577	0.134

2.2 3组患者创面愈合指标比较 不同干预方式在创面愈合改善幅度上随时间推移存在差异(见图1-A)。治疗2周和4周后,联合治疗组创面愈合率高于中药对照组和西药对照组($P < 0.05$);联合治疗组创面愈合时间短于中药对照组和西药对照组($P < 0.05$)。(见表2)

表2 3组患者创面愈合指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	创面愈合率/%		创面愈合时间/d
		2周	4周	
中药对照组	30	27.30 \pm 2.94	52.96 \pm 1.82	48.30 \pm 9.71
西药对照组	30	27.76 \pm 1.87	53.81 \pm 2.05	44.40 \pm 10.62
联合治疗组	30	40.03 \pm 1.98 ^{ab}	78.56 \pm 1.90 ^{ab}	33.87 \pm 6.71 ^{ab}
F		292.470	1 716.445	19.885
P		0.000	0.000	0.000

注:与中药对照组比较,^a $P < 0.05$;与西药对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 3组患者创面中医综合积分比较 时间对中医综合积分具有显著主效应($P < 0.05$, $\eta^2=0.824$),随着时间延长,3组患者的创面中医综合评分均降低。时间与组别间交互作用显著($P < 0.05$, $\eta^2=0.323$),表明不同治疗方式对中医综合积分的改善趋势存在差异,联合治疗组患者的改善幅度优于中药对照组和西药对照组(见图1-B)。治疗2周时,3组患者积分较治疗前均降低($P < 0.05$);治疗4周时,联合治疗组患者中医综合积

分低于中药对照组和西药对照组($P<0.05$)。(见表3)

表 3 3 组患者创面中医综合积分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗2周	治疗4周
中药对照组	30	11.30±3.91	8.27±3.29 ^c	5.50±3.04 ^{cd}
西药对照组	30	11.50±3.71	9.50±3.51 ^c	6.67±2.97 ^{cd}
联合治疗组	30	12.03±3.43	7.10±3.54 ^{bc}	2.27±1.05 ^{abcd}
F		0.317	3.636	24.289
P		0.729	0.030	0.000

注:与中药对照组比较,^a $P<0.05$;与西药对照组比较,^b $P<0.05$;与治疗前比较,^c $P<0.05$;与治疗2周比较,^d $P<0.05$ 。F_{时间主效应}=399.733,P_{时间主效应}=0.000;F_{分组效应}=3.714,P_{分组效应}=0.028;F_{交互效应}=20.028,P_{交互效应}=0.000。

2.4 3组患者创面复发率比较 随访3个月时,中药对照组和西药对照组患者创面复发病例分别为3例(10.00%)和4例(13.33%),联合治疗组患者无复发病例,3组间差异无统计学意义($\chi^2=4.028$, $P>0.05$)。随访6个月时,中药对照组与西药对照组的创面复发率分别为23.33%(7/30)和26.67%(8/30),高于联合治疗组的3.33%(1/30),3组间差异有统计学意义($\chi^2=6.54$, $P<0.05$)。两两比较显示,联合治疗组创面复发率低于中药对照组和西药对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表4)

表 4 3 组患者创面复发率比较

组别	n	复发例数/例		复发率/%	
		3个月	6个月	3个月	6个月
中药对照组	30	3	7	10.00	23.33 ^a
西药对照组	30	4	8	13.33	26.67 ^a
联合治疗组	30	0	1	0	3.33
检验统计量		$\chi^2=4.028$		$\chi^2=6.537$	
P		0.133		0.038	

注:与联合治疗组比较,^a $P<0.05$ 。

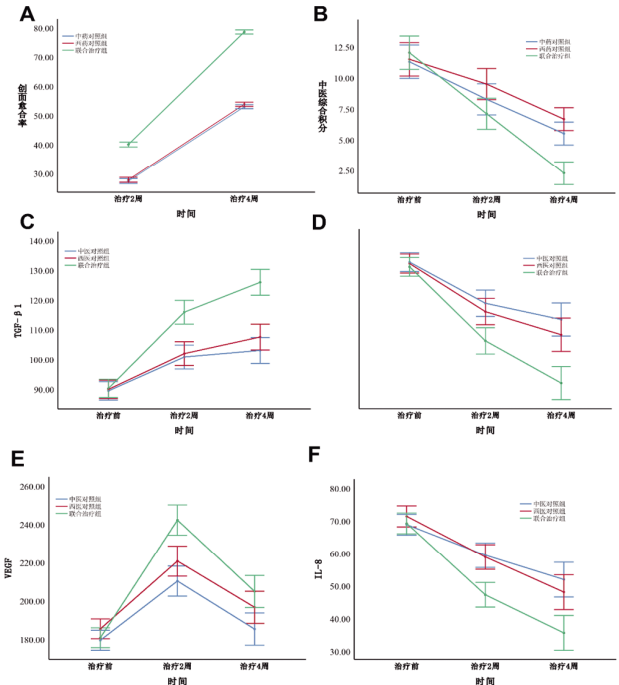
2.5 3组患者创面组织TGF- β 1、HIF-1 α 、VEGF及IL-8水平比较 时间因素对TGF- β 1、HIF-1 α 、VEGF及IL-8水平均具有显著主效应(TGF- β 1: $P<0.05$, $\eta^2=0.812$;HIF-1 α : $P<0.05$, $\eta^2=0.833$;VEGF: $P<0.05$, $\eta^2=0.802$;IL-8: $P<0.05$, $\eta^2=0.761$),随着治疗时间延长,患者创面肉芽组织上述因子表达均发生变化。进一步分析发现,时间与组别间交互作用均达到显著水平(TGF- β 1: $P<0.05$, $\eta^2=0.442$;HIF-1 α : $P<0.05$, $\eta^2=0.312$;VEGF: $P<0.05$, $\eta^2=0.283$;IL-8: $P<0.05$, $\eta^2=0.214$),提示不同干预方式

表 5 3 组患者创面 TGF- β 1、HIF-1 α 、VEGF 及 IL-8 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TGF- β 1(μ g/L)			HIF-1 α (ng/mL)			VEGF(μ g/L)			IL-8(μ g/L)		
		治疗前	治疗2周	治疗4周	治疗前	治疗2周	治疗4周	治疗前	治疗2周	治疗4周	治疗前	治疗2周	治疗4周
中药对照组	30	89.42±8.09	100.81±11.25	103.01±10.96	99.84±10.80	82.41±15.28	75.51±18.60	179.45±14.99	210.28±21.76	185.27±22.93	68.86±7.25	59.45±8.70	51.96±13.58
西药对照组	30	89.93±9.06	101.94±10.36	107.53±11.20	99.23±10.34	78.85±15.37	69.07±19.35	185.39±12.62	220.72±22.68	196.62±20.66	71.42±10.04	58.89±12.76	48.10±17.34
联合治疗组	30	90.25±8.05	115.88±11.21 ^{ab}	125.93±13.29 ^{ab}	97.83±11.74	66.49±15.19 ^{ab}	48.60±19.83 ^{ab}	180.74±14.80	242.22±20.26 ^{ab}	204.89±25.11 ^{ab}	69.22±8.90	47.28±8.98 ^{ab}	35.62±12.40 ^{ab}
F		0.075	17.655	31.419	0.263	8.969	15.956	1.458	17.068	5.512	0.743	13.307	10.280
P		0.928	0.000	0.000	0.769	0.000	0.000	0.238	0.000	0.006	0.479	0.000	0.000

注:与中药对照组比较,^a $P<0.05$,与西药对照组比较,^b $P<0.05$ 。时间主效应: F (TGF- β 1)=372.982, $P=0.000$; F (HIF-1 α)=434.781, $P=0.000$; F (VEGF)=348.162, $P=0.000$; F (IL-8)=271.631, $P=0.000$ 。分组效应: F (TGF- β 1)=16.312, $P=0.000$; F (HIF-1 α)=9.201, $P=0.000$; F (VEGF)=7.356, $P=0.000$; F (IL-8)=8.404, $P=0.000$ 。交互效应: F (TGF- β 1)=34.032, $P=0.000$; F (HIF-1 α)=19.944, $P=0.000$; F (VEGF)=17.111, $P=0.000$; F (IL-8)=11.662, $P=0.000$ 。

对因子水平的变化趋势存在差异(图1-C~F)。治疗2周和4周时,3组患者均表现为TGF- β 1升高,HIF-1 α 和IL-8下降;联合治疗组与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);VEGF浓度在治疗2周时升高,治疗4周时较2周时降低,但仍高于治疗前水平,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表5)



注:A.创面愈合率;B.中医综合积分;C.TGF- β 1水平;D.HIF-1 α 水平;E.VEGF水平;F.IL-8水平。

图 1 3 组患者创面愈合指标及肉芽组织相关分子水平随治疗时间的变化趋势

2.6 不良反应 3组患者在用药期间及治疗结束后,未出现皮肤反应、疼痛、肝肾功能障碍和消化道反应等不良事件。

3 讨论

CSU是一类愈合缓慢、易复发的难治性创面,其发生与局部缺血缺氧、慢性炎症、组织修复功能下降及血管生成障碍等多种因素密切相关^[26-29]。西医治疗虽可在一定程度上促进创面愈合,但在改善创面微环境、控制炎症反应和降低复发方面效果有限^[30-32]。中医药在调节机体整体状态、改善局部血运及促进组织修复方面具有独特优势,联合西医治疗局部修复二者有望形成协同效应^[33-35]。

CSU的愈合过程可分为止血、炎症、增殖及重塑4个阶段,各阶段既相互独立又相互重叠。正常情况下,创面在短时间内即可完成炎症反应并进入肉芽组织形成与重建阶段,但CSU因长期感染、持续炎症、微循环障碍及代谢异常等因素,导致炎症期延长、细胞增殖受阻、血管生成不足,最终影响创面愈合与功能恢复^[36-37]。VEGF作为血管内皮细胞的生长因子,可促进内皮细胞增殖、迁移并形成新生血管,为创面提供充足氧气与营养^[38]。TGF- β 1可刺激成纤维细胞增殖及胶原合成,促进肉芽组织成熟和创面收缩^[39]。HIF-1 α 可反映局部缺氧状态,其水平下降提示组织氧供改善,有利于细胞代谢恢复与修复^[40]。IL-8是炎症期的重要趋化因子,早期募集中性粒细胞清除病原,但过度表达会延长炎症反应并不利于创面修复^[41]。因此,慢性皮肤溃疡的有效治疗应多靶点干预,既改善缺氧与炎症微环境,又促进血管生成及肉芽组织成熟,并适度调控胶原沉积,推动创面向有序愈合转化。

托里消毒散为外科疮疡补托法代表方^[42],能扶助正气以祛除体内致病邪气。方中包含中医“透”与“托”的治疗思想,“透”使脓液排出,“托”能通畅气血,防止毒邪内陷。现代研究表明,它能改善创面循环、促进内皮细胞增殖,调节炎症反应、促进血管生成^[6,43]。贝复济是临床治疗创面损伤的常用外用性药物,其主要成分为重组牛碱性成纤维细胞生长因子,可加快毛细血管再生,改善局部血液循环,促进创面愈合,加快创面修复^[44]。

研究结果显示联合治疗组在治疗2周和4周时的创面愈合率高于单用中药和西药对照组,愈合时间显著缩短,且6个月复发率显著降低,提示托里消毒散与贝复济联合使用可加速创面愈合并降低复发风险。联合治疗组在治疗2周及4周后,TGF- β 1水平升高,提示修复因子活性增强;HIF-1 α 和IL-8水平下降,表明局部缺氧状态改善且炎症反应减轻;VEGF在治疗早期升高,晚期下降但仍高于基线,提示血管生成在早期得到促进,后期进入稳定重建阶段。综合分析,托里消毒散可改善气血运行及局部瘀滞状态,调节炎症及修复因子水平;贝复济可促进细胞增殖及血管生成。二者联合可下调HIF-1 α 和IL-8表达,上调TGF- β 1和VEGF水平,通过多通路协同作用,实现从改善微环境到促进血管生成与肉芽组织成熟的全程调节,加速创面修复与组织重建。

综上所述,托里消毒散联合贝复济在促进CSU愈合方面具有显著优势,不仅可促进创面愈合、改善修复因子水平,还能降低复发率,体现了中西医联合治疗在难愈性创面管理中的临床潜力与推广价值。但本研究样本量较小、随访时间有限及病因分层不足,其疗效与机制的深层验证需进一步开展多中心、大样本临床试验,并长期随访。

参考文献

- [1] FRYKBERG R G, BANKS J. Challenges in the treatment of chronic wounds[J]. *Adv Wound Care*, 2015, 4(9): 560-582.
- [2] EMING S A, MARTIN P, TOMIC-CANIC M. Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation[J]. *SciTranslMed*, 2014, 6(265): 265sr6.
- [3] PEÑA O A, MARTIN P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(8): 599-616.
- [4] SEN C K. Human wound and its burden: Updated 2025 compendium of estimates[J]. *Adv Wound Care*, 2025, 14(9): 429-438.
- [5] 林雅思, 孙之中, 刘朝红, 等. 基于氧化应激反应探讨慢性体表溃疡发病机理及象皮生肌膏联合托里消毒散的干预作用[J]. *世界中西医结合杂志*, 2024, 19(4): 699-704.
- [6] 杜楠楠, 冯佳梅, 吴雪卿. 简述托里消毒散的现代研究进展[J]. *内蒙古中医药*, 2023, 42(2): 108-111.
- [7] 王顺香, 牛蔚露, 刘学伟, 等. 经典名方托里消毒散的古籍文献与现代临床应用分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(8): 176-186.
- [8] 黄鸿宇, 郭子莘, 陈甲尧, 等. 托里消毒散对内皮祖细胞外泌体中表达与炎症相关miRNAs的影响[J]. *中医药导报*, 2025, 31(5): 45-50.
- [9] 王上游, 米雄飞. 托里消毒散结合卡介菌多糖核酸注射液治疗尖锐湿疣的临床研究[J]. *中医药导报*, 2017, 23(3): 85-88.
- [10] HAN G, CEILLEY R. Chronic wound healing: A review of current management and treatments[J]. *Adv Ther*, 2017, 34(3): 599-610.
- [11] REZAIE F, MOMENI-MOGHADDAM M, NADERI-MESHKIN H. Regeneration and repair of skin wounds: Various strategies for treatment[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2019, 18(3): 247-261.
- [12] 陈思雄, 董永盛. 贝复济联合局部氧疗对促进小面积慢性创面愈合的价值研究[J]. *北方药学*, 2021, 18(3): 1-2, 92.
- [13] 蔡玉英, 罗莹莹, 陈肖兰, 等. 黄芪注射液联合贝复济外敷治疗糖尿病足部溃疡的临床有效性分析[J]. *中国医药科学*, 2016, 6(24): 44-46.
- [14] 杨蓉娅. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子在光电术后及皮肤屏障修复中应用的共识[J]. *实用皮肤病学杂志*, 2019, 12(6): 321-323.
- [15] ZHAO R L, LIANG H, CLARKE E, et al. Inflammation in chronic wounds[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12): 2085.
- [16] 符黄德, 葛斌, 唐乾利. 慢性难愈合创面的影响因素及中西医结合治疗研究进展[J]. *中国烧伤创疡杂志*, 2018, 30(2): 77-81.
- [17] 席建元, 荣光辉, 贺菊乔, 等. 象皮生肌散对大鼠慢性皮肤溃疡TGF- β 1干预的研究[J]. *中医药导报*, 2010, 16(9): 86-88, 91.
- [18] 张学军, 高兴华. 皮肤性病学[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2008.
- [19] 中华医学会创伤学分会组织修复专业委员会(组). 慢性伤口诊疗指导意见: 2011版[M]. 北京: 人民卫生出版社,

- 2011.
- [20] 国家中医药管理局医政司.中医外科病证诊断疗效标准:ZY/T 001.2-1994[S].南京:南京大学出版社,1994.
- [21] 国家中医药管理局医政司.中医皮肤科病证诊断疗效标准:ZY/T 001.8-1994[S].南京:南京大学出版社,1994.
- [22] 李曰庆.中医外科学[M].2版.北京:中国中医药出版社,2017.
- [23] CHANG A C, DEARMAN B, GREENWOOD J E. A comparison of wound area measurement techniques: Visitrak versus photography[J]. *Eplasty*, 2011, 11: e18.
- [24] JØRGENSEN L B, SØRENSEN J A, JEMEC G B, et al. Methods to assess area and volume of wounds: A systematic review[J]. *Int Wound J*, 2016, 13(4): 540-553.
- [25] 王双霞.基于护理程序的整体护理干预对术后胫骨平台骨折患者VAS评分及护理满意度的影响[J].*河南医学研究*, 2017, 26(23): 4371-4372.
- [26] ALMAMUN A, SHAO C X, GENG P W, et al. Recent advances in molecular mechanisms of skin wound healing and its treatments[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1395479.
- [27] KOLIMI P, NARALA S, NYAVANANDI D, et al. Innovative treatment strategies to accelerate wound healing: Trajectory and recent advancements[J]. *Cells*, 2022, 11(15): 2439.
- [28] 杨伟朋, 阙华发.下肢溃疡外治法的临床研究概况[J].*陕西中医*, 2016, 37(1): 126-127.
- [29] 冯林松, 褚永悦, 朱海峰.下肢慢性溃疡中医从虚论治的研究进展[J].*中国医药科学*, 2016, 6(5): 68-71.
- [30] GUEST J F, FULLER G W, VOWDEN P. Cohort study evaluating the burden of wounds to the UK's National Health Service in 2017/2018: Update from 2012/2013[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(12): e045253.
- [31] 王鹏, 高晓博, 赵彬宏, 等.巨噬细胞在创面修复中的作用机制研究进展[J].*中国烧伤创疡杂志*, 2025, 37(1): 6-8, 17.
- [32] 周娟, 赖佳惠, 方诗莹, 等.生物大分子敷料在慢性创面修复中的应用进展[J].*食品与生物技术学报*, 2021, 40(4): 1-8.
- [33] 方秋, 赵悦, 吴鹏, 等.中医药治疗慢性创面机制的研究进展[J].*中医外治杂志*, 2023, 32(1): 105-107.
- [34] 魏港, 姜洪宇, 孟之雅, 等.中药干预创面微生态促慢性伤口愈合的研究进展[J].*时珍国医国药*, 2025, 36(5): 930-935.
- [35] 许东敏, 杜娟娇, 杨莹, 等.中药多糖类成分促进慢性难愈创面修复机制的研究进展[J].*中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(8): 245-252.
- [36] HONG Y K, CHANG Y H, LIN Y C, et al. Inflammation in wound healing and pathological scarring[J]. *Adv Wound Care*, 2023, 12(5): 288-300.
- [37] GUO S, DIPIETRO L A. Factors affecting wound healing[J]. *J Dent Res*, 2010, 89(3): 219-229.
- [38] BAO P, KODRA A, TOMIC-CANIC M, et al. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing[J]. *J Surg Res*, 2009, 153(2): 347-358.
- [39] PENN J W, GROBBELAAR A O, ROLFE K J. The role of the TGF- β family in wound healing, burns and scarring: A review[J]. *Int J Burns Trauma*, 2012, 2(1): 18-28.
- [40] ZHU D, WEI W H, ZHANG J Y, et al. Mechanism of damage of HIF-1 signaling in chronic diabetic foot ulcers and its related therapeutic perspectives[J]. *Heliyon*, 2024, 10(3): e24656.
- [41] LUSTER A D, ALON R, VON ANDRIAN U H. Immune cell migration in inflammation: Present and future therapeutic targets[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(12): 1182-1190.
- [42] 郝福明, 李元奎.外科托法源流考[J].*中华中医药杂志*, 2011, 26(10): 2208-2210.
- [43] 谭梅鑫.托里消毒散调控创面炎症反应对糖尿病皮肤溃疡愈合的影响[D].长沙:湖南中医药大学, 2023.
- [44] 刘毅, 王广磊.贝复济联合康复新液治疗复发性口腔溃疡的疗效及对炎症因子、复发率的影响[J].*实用临床医药杂志*, 2019, 23(4): 90-92, 95.

(收稿日期:2025-08-20 编辑:时格格)

(上接第132页)

- [25] GU Y, KUIDA K, TSUTSUI H, et al. Activation of interferon- γ inducing factor mediated by interleukin-1 β converting enzyme[J]. *Science*, 1997, 275(5297): 206-209.
- [26] ABRAHAM N G, DRUMMOND G. CD163-Mediated hemoglobin-heme uptake activates macrophage HO-1, providing an antiinflammatory function[J]. *Circ Res*, 2006, 99(9): 911-914.
- [27] JETTEN N, VERBRUGGEN S, GJBELS M J, et al. Anti-inflammatory M2, but not pro-inflammatory M1 macrophages promote angiogenesis in vivo[J]. *Angiogenesis*, 2014, 17(1): 109-118.
- [28] HU Y, GUI Z P, ZHOU Y N, et al. Quercetin alleviates rat osteoarthritis by inhibiting inflammation and apoptosis of chondrocytes, modulating synovial macrophages polarization to M2 macrophages[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 145: 146-160.

(收稿日期:2025-05-30 编辑:蒋凯彪)