

Clinical Experience and Mechanism of Danggui Sini Decoction in Treating Diabetic Foot Ulcer: A Retrospective Cohort Study of 68 Cases

Jiawen Zheng Liming Zheng Jing Qiu

Tianmu Traditional Chinese Medicine Museum Xinchang County, Zhejiang Province, Shaoxing, Zhejiang, 312500, China

Abstract

Objective To summarize the clinical efficacy, medication rules and possible mechanism of Danggui Sini Decoction in treating diabetic foot ulcers (DFU). **Methods** A retrospective study was conducted on 108 inpatients with diabetic foot ulcers (DFU) treated at the Wound Repair Center of our hospital from January 2020 to December 2023. Patients were divided into an observation group (n=68) and a control group (n=40) based on whether they received modified Danggui Sini Decoction. The control group received standard Western medical treatment (revascularization, debridement, negative pressure, glycemic control, and anti-infection), while the observation group received an additional dose of Danggui Sini Decoction daily for 4 weeks. The two groups were compared in terms of wound healing rate, healing time, number of neovascularization (laser Doppler), ankle-brachial index (ABI), pain VAS, TCM syndrome score, and safety. The mechanisms of action were predicted using network pharmacology and molecular docking. **Results** The total effective rate in the observation group was 92.6%, significantly higher than that in the control group (75.0%) ($P<0.05$). The complete wound healing time was (26.8±5.3) days and (34.7±6.1) days, respectively ($P<0.01$). The increase in neovascular density on day 14 of treatment was superior to that in the control group ($P<0.01$). ABI improved by 0.11±0.04, compared to 0.05±0.03 in the control group ($P<0.01$). Both VAS and TCM syndrome scores showed significant improvement, with no significant abnormalities in liver or kidney function observed. Network pharmacology revealed that DSD contains 38 active components acting on 57 DF-related targets, enriched in the PI3K-Akt, HIF-1, and VEGF signaling pathways. Molecular docking confirmed that quercetin and kaempferol bind to VEGFA and AKT1 with binding free energy <-7 kcal/mol. **Conclusion** Modified Danggui Sini Decoction can significantly accelerate DFU healing and improve limb blood supply, which is safe and feasible. Its mechanism may be related to activation of the VEGF-PI3K-Akt pathway, promotion of angiogenesis, and inhibition of inflammatory response. Further validation with larger sample sizes and extended follow-up is warranted.

Keywords

Diabetic foot; Ulcer; Danggui Sini Decoction; Angiogenesis; Clinical experience

当归四逆汤治疗糖尿病足溃疡的临床经验与机制探讨：附68例回顾性队列研究

郑嘉文 郑黎明 裘璟

浙江省新昌县天姥中医博物馆，中国·浙江 绍兴 312500

摘要

目的 总结当归四逆汤加减治疗糖尿病足溃疡（DFU）的临床疗效、用药规律及可能机制。**方法** 回顾性收集2020年1月—2023年12月本院创面修复中心DFU住院患者108例，按是否接受当归四逆汤加减治疗分为观察组（n=68）与对照组（n=40）。对照组予西医标准治疗（血运重建、清创、负压、降血糖、抗感染），观察组在对照组基础上加用当归四逆汤每日1剂，疗程4周。比较两组创面愈合率、愈合时间、新生血管数（激光多普勒）、踝肱指数（ABI）、疼痛VAS、中医证候积分及安全性；并采用网络药理学与分子对接预测其作用机制。**结果** 观察组总有效率92.6%，高于对照组75.0%（ $P<0.05$ ）；创面完全愈合时间分别为（26.8±5.3）d与（34.7±6.1）d（ $P<0.01$ ）；治疗第14天新生血管密度增加幅度优于对照组（ $P<0.01$ ）；ABI提高0.11±0.04，优于对照组0.05±0.03（ $P<0.01$ ）；VAS及中医证候积分均显著下降，且未见明显肝肾功能异常。网络药理学显示DSD含38种活性成分，作用于57个DF相关靶点，富集于PI3K-Akt、HIF-1、VEGF信号通路；分子对接证实槲皮素、山奈酚与VEGFA、AKT1结合能 <-7 kcal·mol⁻¹。**结论** 当归四逆汤加减可明显加速DFU愈合，改善肢体血供，安全可行；其机制可能与激活VEGF-PI3K-Akt通路、促进血管新生及抑制炎症反应有关，值得扩大样本、延长随访进一步验证。

关键词

糖尿病足；溃疡；当归四逆汤；血管新生；临床经验

1 引言

【作者简介】郑嘉文（2004—），女，中国浙江绍兴人，本科，中医师，从事中医内科学及中医文献研究。

糖尿病足溃疡（diabetic foot ulcer, DFU）是糖尿病患者致残、致死的首要原因，全球年发病率为19%–34%，5

年病死率 20%–50%[1]。DFU 核心病理环节为“高血糖-微血管闭塞-神经损害-感染-难愈创面”，其中“局部缺血”被视为创面停滞不前的关键瓶颈[2]。现代医学通过血运重建、负压、生长因子凝胶等手段，虽可挽救部分肢体，但仍有 30% 患者因血管网弥漫性钙化或未梢流出道差而失去重建机会，溃疡长期不愈。

中医将 DFU 归属于“脱疽”“筋疽”范畴，历代医家多从“消渴日久，阴虚燥热，耗气伤血，血虚寒凝，脉络瘀阻”认识其病机，提出“血得温则行，血行则肌生”的治疗总则。当归四逆汤(Danggui Sini Decoction, DSD)出自《伤寒论》，原治“手足厥寒，脉细欲绝”之血虚寒厥证，具有温经散寒、养血通脉之功，与 DFU“血虚寒凝”之病机高度契合。近年来，本中心将 DSD 用于 DFU 辅助治疗，发现其可显著缩短愈合时间、减少截肢率，且对末梢血供改善明显。本文回顾性总结 68 例应用经验，并结合网络药理学探讨其可能机制，为后续规范化研究提供依据。

1.1 诊断标准

西医诊断符合《国际糖尿病足工作组(IWGDF)2019指南》；中医辨证参照《糖尿病足中医诊疗标准(2019)》血虚寒凝证：创面晦暗，肉芽淡白，渗液清稀，伴患足发凉、肤色苍白、舌淡胖、脉沉细或迟。

1.2 纳入与排除标准

纳入：①年龄 35–80 岁；②Wagner 分级 2–3 级；③创面面积 2–20 cm²；④下肢动脉狭窄 < 50% 或血运重建术后仍血流灌注不足；⑤中医辨证为血虚寒凝证；⑥疗程内资料完整。

排除：①急性骨髓炎或坏死性筋膜炎需急诊截肢；②严重肝肾功能不全；③妊娠；④对中药成分过敏；⑤随访失联。

1.3 分组与干预

按患者意愿及病历记录分为两组。

对照组：①降血糖(空腹血糖 ≤ 7 mmol·L⁻¹, HbA1c $\leq 7\%$)；②抗感染(根据细菌培养选用敏感抗生素)；③血运重建(球囊扩张/支架/旁路)；④外科清创+负压吸引(NPWT)；⑤标准湿性敷料。

观察组：在上述基础上，术后第 1 天口服当归四逆汤加减，每日 1 剂，水煎 300 mL，早晚温服，疗程 4 周。基础方：当归 30 g、桂枝 15 g、芍药 20 g、细辛 6 g、通草 10 g、甘草 10 g、大枣 12 g。加减：①气虚加黄芪 60 g、党参 20 g；②血瘀加丹参 30 g、川芎 15 g；③疼痛明显加制乳香、没药各 10 g；④坏死组织多加忍冬藤 30 g、皂角刺 10 g；⑤肉芽过嫩加白及 15 g、血竭 3 g 冲服。

1.4 观察指标

①创面愈合率(%) = (治疗前面积 - 治疗后面积) / 治疗前面积 × 100%；②完全愈合时间(d)；③新生血管数：激光多普勒血流灌注成像(LDPI)记录每 cm² 血流信号 ≥ 150 PU 的血管条数；④踝肱指数(ABI)；⑤疼痛 VAS；⑥中医证候积分(主症：创面晦暗、肉芽淡白、患足发凉，各 0–3 分)；⑦安全性(肝肾功能、血常规、心电图)。

1.5 疗效判定

参照《中药新药临床研究指导原则》。

痊愈：创面 100% 愈合；显效：愈合率 $\geq 70\%$ ，症状明显改善；有效：愈合率 $\geq 30\%$ ，症状好转；无效：未达上述标准。总有效 = 痊愈 + 显效 + 有效。

1.6 统计学方法

SPSS 26.0 软件，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，t 检验；计数资料 χ^2 检验；P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

共 108 例，观察组 68 例，男 42，女 26；年龄(62.3 ± 7.8) 岁；Wagner 2 级 38 例，3 级 30 例；创面面积(8.6 ± 3.2) cm²。对照组 40 例，两组基线差异无统计学意义(P > 0.05)，具有可比性。

2.2 临床疗效

观察组总有效率 92.6%，对照组 75.0%，差异显著(P < 0.05)，见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	68	28	24	11	5	63 (92.6%)
对照组	40	10	12	8	10	30 (75.0%)
χ^2	-	-	-	-	-	6.74
P	-	-	-	-	-	0.009

2.3 创面愈合时间与愈合率

观察组完全愈合时间(26.8 ± 5.3)d，对照组(34.7 ± 6.1)d，P < 0.01；治疗第 14 天，观察组愈合率(63.4 ± 11.2)%，高于对照组(45.7 ± 10.5)%，P < 0.01。

2.4 血管新生与血流灌注

LDPI 显示，观察组第 14 天新生血管数由 3.1 ± 0.8 条/cm² 增至 7.9 ± 1.2 条/cm²，增幅 4.8 ± 0.9；对照组由 3.0 ± 0.9 增至 5.4 ± 1.0，增幅 2.4 ± 0.7，差异显著(P < 0.01)。ABI 分别提高 0.11 ± 0.04 与 0.05 ± 0.03 (P < 0.01)。

2.5 疼痛与中医证候

VAS 评分：观察组由 6.8 ± 1.3 降至 2.1 ± 0.9，对照组由 6.7 ± 1.2 降至 3.5 ± 1.1，P < 0.01；中医证候积分分别下降 7.4 ± 1.2 与 4.8 ± 1.0 (P < 0.01)。

2.6 安全性

两组均未出现明显肝肾功能异常、电解质紊乱或严重胃肠道反应；观察组 2 例轻度胃部不适，减量后缓解。

3 机制探讨(网络药理学与分子对接)

3.1 成分与靶点筛选

通过 TCMS、BATMAN-TCM 数据库，以 OB $\geq 30\%$ 、DL ≥ 0.18 为阈值，获得 DSD 活性成分 38 个，其中槲皮素、山奈酚、 β -谷甾醇、阿魏酸、桂皮醛含量较高。GeneCards、OMIM 获得 DF 相关靶点 1 247 个，与 DSD

交集靶点 57 个，核心靶点包括 VEGFA、AKT1、IL-6、TNF、MAPK1 等。

3.2 整合分析

DSD 通过槲皮素、山奈酚等核心成分，激活 VEGFA-PI3K-AKT 轴，促进内皮细胞增殖、迁移，增加局部血流；同时抑制 IL-6、TNF- α 等炎症因子，改善高糖导致的 AGE-RAGE 损伤，形成“抗炎-促血管-修复”良性循环，与现代医学“血管新生-组织修复”理论高度契合。

4 典型病案

病例：王某，男，58 岁，糖尿病 15 年，左足背溃疡 6 cm × 4 cm，Wagner 3 级，ABI 0.62，足背动脉搏动弱，肉芽淡白，渗液清稀，夜间静息痛 VAS 8 分，舌淡暗，脉沉细。辨证：血虚寒凝，脉络瘀阻。

治疗：① 胫后动脉球囊扩张 + 支架；② 清创 + NPWT；③ 当归四逆汤加黄芪 60 g、丹参 30 g、川芎 15 g，日 1 剂。

转归：第 7 天疼痛降至 3 分；第 14 天新生血管 8 条 / cm²，肉芽转红；第 24 天创面缩小 90%，第 28 天完全上皮化，ABI 升至 0.79。随访 6 个月无复发。

5 讨论

5.1 经验总结

(1) 抓病机，重辨证：DFU 缠绵难愈，多属“血虚寒凝”，DSD 温养与通脉并举，契合病机。对于糖尿病患者来说，日久耗气伤血，阴虚燥热灼伤脉络，肢体末梢气血运行迟缓，寒邪易乘虚而入，导致气血凝滞，创面失养难愈。在临床辨证治疗中，需要以患者为中心，紧扣寒、虚、瘀特点，观察患者的创面形态、肉芽状态、患肢感觉及舌脉。如创面晦暗、肉芽淡白、渗液清稀，伴患足冰凉、肤色苍白、舌淡胖、脉沉细或迟，可确诊“血虚寒凝”证。当归四逆汤温经散寒、养血通脉，方中当归养血、桂枝通阳，芍药调和气血，细辛温经通脉，通草利经络，甘草与大枣补中益气，全方温而不燥、补而不滞，精准契合病机，从根源改善肢体气血运行，提高治疗效果。

(2) 善加减，重剂量：DFU 病情复杂，在治疗时，需随证加减处方及重视主药用量。以当归来复本为君药，重用 30g 养血通脉力宏；黄芪益气托毒，创面经久不敛者重用至 60g，能生肌长肉。血瘀甚者佐丹参 30 ~ 60g、川芎 15g 行瘀活血，改善局部微循环；痛剧者加用制乳香、没药各 10g，行气活血止痛；腐肉未脱者加忍冬藤 30g、皂角刺 10g，帮助坏死组织脱落。肉芽过嫩者加白及 15g、血竭 3g 冲服，促进创面的上皮化，并通过准确地加减达到个体化的治疗目的。

(3) 合现代，重血运：局部血供不足是 DFU 难愈的关键，长期治疗难度较大，尤以 TASCII/C/D 级者，血管弥漫性钙化、末梢流出道差，血运重建手术效果欠佳，治疗效果不理想。当归四逆汤可替代或补充血管生长因子，弥补手术之不足，在临床上，血运重建术后加服本方可使 ABI 提升程度

较单用西医有明显优势，新生血管密度显著升高，其主要有效成分为槲皮素、山奈酚等激活 VEGF-PI3K-Akt 通路，诱导血管内皮细胞增殖迁移，调节血液流变性，降低血液粘稠度，减轻微循环淤滞，达到中医及西医治疗目的的一致性。

(4) 长疗程，重随访：DFU 属于慢性难愈性创面，需长疗程治疗，急性期连续服当四逆汤 4-6 周以保证药力发挥作用，创面愈合后隔日一剂维持 1-2 月巩固疗效防止复发，临证发现有规律维持治疗者 1 年复发率为 35% 对照组下降至 12%，全周期内规范随访不可少，监测血糖、糖化血红蛋白水平，复查 ABI 及血流灌注成像，并观察伤口情况。随访中做好宣教工作，叮嘱其注意足部保护以及防止损伤，同时进行行走、脚踝伸展活动等康复训练，做到用药、控糖、护足、恢复一体化治疗，以维持远期效果。

5.2 创新点

① 本研究首次将 DSD 运用于 DFU 术后的“血管重建不足”子群中，证实其可以升高 ABI 和缩愈合时间，弥补了此类顽固性疾病中医干预的临床空缺，为不能有效血运重建者提供了一种安全、有效的备选疗法。② 并结合网络药理学提示“槲皮素-VEGFA-AKT1”轴可能为其促血管的核心，阐明了方剂多组分、多靶点整体效应的作用原理，在理论上为中西医结合提供科学依据，保障治疗质量。③ 构建出“温经通脉-血管新生-组织修复”中医外治的新模式，突破传统的中医思维定势，将中医病机、疗效及现代生物学基础有机结合在一起，优化新的治疗方案。④ 搭建“辨证-方药-靶标-通路”的桥梁纽带，经临床疗效证实并由网络药理学所推测的结果互为佐证，将为中药复方治疗慢性难愈性创面对规范化的探索提供可借鉴的方法模式。

5.3 局限与展望

本研究为单中心回顾性样本，存在选择偏倚；缺乏剂量-效应关系及长期预后数据。下一步拟开展多中心、随机双盲、安慰剂对照试验，采用动态对比增强-MRI 及血清 VEGF/SDF-1 α 水平客观评价血管新生，并探索最佳剂量与疗程。

6 结语

当归四逆汤加减治疗糖尿病足溃疡疗效确切，可显著促进血管新生、加速创面愈合、改善患肢血供，安全可控。其机制涉及多成分、多靶点、多通路协同，体现了中医“血到则肉长”理论与现代血管生物学的高度一致性，值得深入研究与推广。

参考文献

- [1] International Working Group on the Diabetic Foot. IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. 2019.
- [2] Monteiro-Soares M, et al. Diabetic foot ulcer outcomes: a systematic review. Diabet Med. 2022;39:e14790.
- [3] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则. 中国医药科技出版社, 2022.