

· 临床 ·

紫朱软膏联合清筋术治疗非缺血型糖尿病足溃疡的临床疗效及对血清NLRP3、IL-1 β 、IL-18水平的影响

孙尧卿, 樊炜静*, 黄仁燕, 卢慧敏, 陈泓, 柳国斌*
(上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203)

[摘要] 目的:观察清筋术联合紫朱软膏治疗非缺血型糖尿病足溃疡的临床疗效及其对血清核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18表达水平的影响。方法:选取2023年3月至2024年3月年在上海中医药大学附属曙光医院周围血管病科门诊及病房就诊的非缺血型糖尿病足溃疡患者106例。采用简单随机数字表法将符合纳入标准的非缺血型糖尿病足溃疡患者分为观察组和对照组,每组各53例。两组患者均接受基础治疗,观察组局部溃疡采用清筋术联合紫朱软膏填充,对照组采用清创术联合牛碱性成纤维细胞生长因子外用溶液,观察两组患者治疗前后溃疡愈合率、血清NLRP3、IL-1 β 、IL-18水平、溃疡面积、中医证候积分、视觉模拟评分(VAS评分)、糖尿病足溃疡愈合量表(DMIST)评分,记录两组患者的不良事件发生情况。结果:溃疡愈合率比较,观察组愈合率显著高于对照组($P<0.01$)。与本组治疗前比较,两组患者的血清NLRP3、IL-1 β 、IL-18水平、溃疡面积、中医证候积分、VAS评分、DMIST评分均显著下降($P<0.01$)。与对照组治疗后比较,观察组血清NLRP3、IL-1 β 、IL-18水平、溃疡面积、中医证候积分、VAS评分、DMIST评分明显降低($P<0.05$, $P<0.01$)。两组患者治疗前后肝肾功能比较均无统计学差异,两组患者在治疗过程中均未发生明显不良反应。结论:清筋术联合紫朱软膏治疗非缺血型糖尿病足溃疡具有较好的临床疗效,并具有良好的安全性,其作用机制可能与降低局部创面的炎症有关。

[关键词] 清筋术;紫朱软膏;糖尿病足溃疡;炎症小体;临床疗效

[中图分类号] R242;R2-031;R287;R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)21-0212-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20242292

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20240717.1640.004>

[网络出版日期] 2024-07-19 19:08:39

Effects of Zizhu Ointment Combined with Tendon Clearance on Serum Levels of NLRP3, IL-1 β , and IL-18, in Treatment of Non-ischemic Diabetic Foot Ulcers

SUN Yaoqing, FAN Weijing*, HUANG Renyan, LU Huimin, CHEN Hong, LIU Guobin*
(Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,
Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of tendon clearing combined with Zizhu ointment on the serum levels of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasomes, interleukin (IL)-1 β , and IL-18 in the treatment of non-ischemic diabetic foot ulcers. **Method:** A total of 106 patients with non-defective diabetic foot ulcers who attended the outpatient clinic and wards of the Vascular Surgery Department of Shuguang Hospital affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine

[收稿日期] 2024-04-11

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82274528);国家自然科学基金青年科学基金项目(82305245);上海中医药大学科技发展项目(23KFL107)

[第一作者] 孙尧卿,在读博士,从事中医药治疗周围血管疾病研究,E-mail:527645466@qq.com

[通信作者] *柳国斌,博士,主任医师,博士生导师,从事周围血管疾病等中医外科疾病的中西医结合治疗研究,Tel:021-20256396, E-mail:dr_lguobin@163.com;

*樊炜静,博士,住院医师,从事中医药治疗周围血管疾病研究,Tel:021-20256395, E-mail:18811023202@163.com

from March 2023 to March 2024 were selected. The patients with non-ischemic diabetic foot ulcers who met the inclusion criteria were assigned with the random number table method into an observation group and a control group, with 53 patients in each group. Patients in both groups received basic treatment. The local ulcers in the observation group received tendon clearing combined with Zizhu ointment, while those in the control group received conventional debridement combined with topical solution of bovine basic fibroblast growth factor. The serum NLRP3, IL-1 β , and IL-18 levels, ulcer area, traditional Chinese medicine (TCM) symptom scores, visual analogue scale (VAS) score, and DMIST score were measured and recorded in the two groups before and after treatment. The ulcer healing rate and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Result:** The observation group had higher ulcer healing rate than the control group ($P<0.01$). After treatment, both groups showed lowered serum NLRP3, IL-1 β , and IL-18 levels, reduced ulcer area, and declined TCM symptom score, VAS score, and DMIST score ($P<0.01$). Moreover, these indicators were lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$, $P<0.01$). Neither group showed significant changes in the liver and kidney function indicators after treatment. Significant adverse reactions occurred in neither group during the treatment course. **Conclusion:** Tendon clearance combined with Zizhu ointment was effective and safe in treating non-ischemic diabetic foot ulcers. It may exert the therapeutic effect by reducing the inflammation of the local ulcers.

[**Keywords**] tendon clearance; Zizhu ointment; diabetic foot ulcer; inflammasome; clinical effect

糖尿病足是常见的血管外科疾病之一,该病致残率高、病程长、治疗费用高、愈合率低,严重威胁患者的生命健康和生活质量^[1-6]。因此致力于解决糖尿病足溃疡难题,降低其致残率,始终是我们血管外科医生的不懈追求。研究表明,慢性炎症与糖尿病互为因果^[7]。近年来,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体在糖尿病中的作用备受关注,NLRP3的激活导致炎症细胞因子如白细胞介素(IL)-1 β 的过度分泌,从而损害胰岛细胞功能并诱导血糖水平失调,导致2型糖尿病的发生和发展,糖尿病足溃疡患者中存在NLRP3炎症小体的过度表达^[8-10]。因此调控NLRP3炎症小体,抑制其过度表达可能是一种治疗糖尿病溃疡患者的新方法^[11-12]。

紫朱软膏(专利号ZL201010186284.X)系上海市已故名医奚九一教授针对糖尿病足溃疡所创的经验良方,主要药物组成有紫草、朱砂、黄芪、血竭、阿胶、冰片。该药物于2018年荣获中华中医药学会科学技术一等奖^[13-14]。清筋术是奚教授治疗非缺血型糖尿病足的核心外科技术,两者综合能显著提高糖尿病足溃疡的愈合率,更为广大非缺血型糖尿病足患者带来了福音,为他们的康复之路提供了新的可能^[15-19]。本课题组的前期研究揭示,紫朱软膏在抑制糖尿病足溃疡的炎症因子表达方面表现出显著效果^[20-23],但目前尚缺乏针对NLRP3炎症小体在非缺血型糖尿病足溃疡治疗过程中变化情况的监

测。鉴于NLRP3炎症小体在炎症反应中的核心地位,本研究进一步推测,紫朱软膏可能通过抑制NLRP3的表达,从而发挥促进溃疡愈合的积极作用。本研究预观察清筋术联合紫朱软膏的临床疗效,并寻求其潜在作用机制,以期为该疗法的应用提供科学依据。

1 资料

1.1 样本量估算 根据前期研究及统计学要求,本研究采用优效性检验,检验水准 $\alpha=0.025$ (单侧),把握度 $1-\beta=0.90$,预计观察组溃疡愈合率 $p_1=72\%$,对照组溃疡愈合率 $p_2=40\%$ ^[14-19],采用完全随机两样本量比较的估算公式 $n_1=n_2=1\ 641.6\times[(\mu_\alpha+\mu_\beta)/(\sin^{-1}\sqrt{p_1}-\sin^{-1}\sqrt{p_2})]^2$,计算出单组样本量为48例,考虑20%脱落率,总计需要样本量106例。

1.2 临床资料 选取2023年3月至2024年3月就诊于上海中医药大学附属曙光医院血管外科的非缺血型糖尿病足溃疡患者106例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各53例。本研究经上海中医药大学附属曙光医院医学伦理委员会审核通过(伦理编号2021-977-52),所有患者均签署知情同意书。研究流程图见图1。

此次研究观察组共100例患者完成试验,观察组脱落3例(退出1例,释放2例),完成试验50例;对照组脱落3例(退出2例,失访1例),完成试验50例。两组患者一般资料差异无统计学意义,资料具有可比性。见表1。

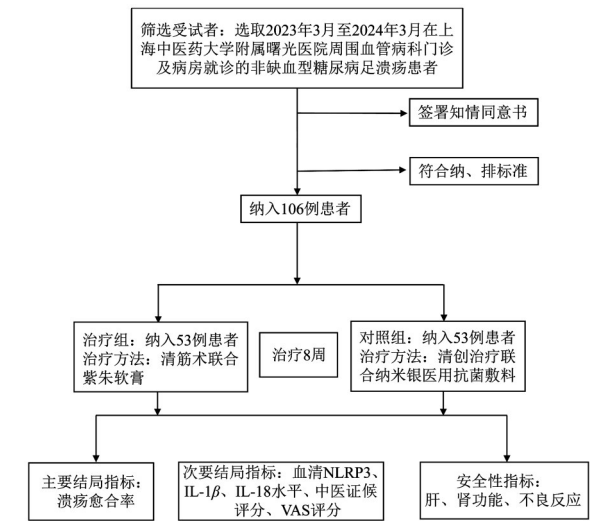


图1 研究流程
Fig. 1 Research progress

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

组别	年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	糖尿病病程($\bar{x}\pm s$)/月	体质指数($\bar{x}\pm s$)/ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$	糖化血红蛋白($\bar{x}\pm s$)/%	踝肱指数($\bar{x}\pm s$)	性别/男/女/例
观察组	56.22±11.71	14.74±5.06	23.83±1.24	9.33±1.49	0.95±0.03	38/12
对照组	58.02±12.28	14.14±4.72	23.93±1.10	9.28±1.48	0.96±0.04	39/11

组别	高血压病史/是/否/例	高脂血症病史/是/否/例	Wagner 分级/例(%)		
			2级	3级	4级
观察组	37/13	39/11	28(56)	18(36)	4(8)
对照组	41/9	44/6	22(44)	15(30)	13(26)

1.5 排除标准 ①年龄<40或>80岁;②缺血型糖尿病足溃疡者;严重肝肾功能不全者,定义为丙氨酸氨基转移酶(ALT)和(或)天冬氨酸氨基转移酶(AST)≥2×本中心规定正常值上限(ULN),或血肌酐(SCr)>1.5×ULN;③恶性肿瘤或精神疾病患者;④外科或介入血管形成术治疗者;⑤入选前4周曾参加其他临床试验者。

1.5 脱落标准 ①虽符合纳入标准但纳入后未接受任何治疗者;②治疗过程中需截肢治疗者;③发生严重不良反应,不宜继续进行治疗者;④因自身其他原因提出退出研究者;⑤失访者。

1.6 中止标准 ①感染加重;②发展为缺血型糖尿病足,需要行介入手术者;③患者死亡。

2 方法

2.1 治疗方法 两组患者按照《中国糖尿病足诊治临床路径》(2023年版)给予基础治疗^[24]:健康宣教、降糖、降压、降脂,纠正低蛋白血症、电解质紊乱,控制感染。

2.1.1 观察组 清筋术+紫朱软膏外用:局部创面

1.3 诊断标准

1.3.1 西医诊断标准 根据中华医学会糖尿病学分会制订的《中国糖尿病足诊治临床路径(2023年版)》^[24]诊断为糖尿病足患者。

1.3.2 中医证候诊断标准 根据《糖尿病足中医病证结合诊疗指南》^[25],辨证为湿热阻滞证,主证为溃疡局部红肿热痛、溃破腐烂、筋肉溃烂、脓液恶臭。次证为身热口干,喜冷饮,纳差,倦怠,便秘溲赤。舌脉为舌质暗红或红绛,苔黄腻,脉滑数或涩。满足所有主证、次证两项及以上,结合舌脉即可诊断。

1.4 纳入标准 同时符合以下标准的患者方可纳入:①符合Wagner分级2~4级;②符合非缺血型糖尿病足溃疡诊断标准;③年龄40~80岁;④0.8<踝肱指数<1.3;⑤所有患者签署治疗知情同意书。

外用双氧水,清洗干净后用碘伏对其周围进行消毒,在溃破和(或)肿胀选择最佳引流方向作为切开处,沿组织结构逐层分离,暴露坏死、变性的肌腱,探查溃疡边缘,清除坏死肌腱、组织、碎骨。据创面情况取适量的紫朱软膏(委托武汉马应龙药业集团股份有限公司生产,批号130301)摊于纱布,贴合创面,纱布覆盖,绷带缠绕包扎。

2.1.2 对照组 清创术+牛碱性成纤维细胞生长因子外用溶液:局部创面外用双氧水,清洗干净后用碘伏对其周围进行消毒,必要时行开放性伤口清创术或脓肿切开引流术,牛碱性成纤维细胞生长因子外用溶液(贝复济,珠海亿胜生物制药有限公司,批号01230505)填充创面,凡士林纱布覆盖,绷带缠绕包扎。

两组患者均每日换药1次,连续治疗8周。

2.2 观察指标

2.2.1 溃疡愈合率 在治疗前后,应用EK001型Insight创面3D拍照测量系统(爱尔兰EKARE公司开发应用)识别创面并测量面积。采用尼莫地平法

计算溃疡愈合率,计算公式:溃疡愈合率=(治疗前溃疡面积-治疗后溃疡面积)/治疗前溃疡面积 $\times 100\%$ 。

2.2.3 血清NLRP3、IL-1 β 、IL-18水平比较 在治疗前及治疗8周后,采集患者空腹血,记录患者血清NLRP3、IL-1 β 、IL-18水平,比较两组治疗前后组内及组间差异。所有血液检测由上海中医药大学附属曙光医院检验科进行。

2.2.4 中医证候评分比较 根据既往文献报道及指南推荐^[26-29],以溃疡局部的脓液、腐肉和肉芽3个关键因素进行中医证候评价,按轻重程度分别记为0、1、2、3、4分,症状越重则评分越高。

2.2.5 模拟视觉量表(VAS)评分比较 使用VAS评分进行创面疼痛程度评估。

2.2.6 糖尿病足溃疡愈合量表(DMIST)评分 DMIST源自日本,是首个针对糖尿病足溃疡设计的伤口愈合评估量表^[30],能更全面评估糖尿病溃疡严重程度。

2.2.7 肝肾功能水平、不良反应比较 在治疗前及治疗8周后,采集患者空腹血,记录患者肝肾功能指标AST、ALT、SCr、尿素氮(BUN),比较两组之间治疗前后差异。

2.2.8 不良事件比较 记录治疗过程中过敏、溃疡

疼痛加重等不良事件。

2.3 统计学方法 应用SPSS 28.0统计学软件分析处理。计量资料为正态性、方差齐性时用 $\bar{x}\pm s$ 表示,否则采用中位数及四分位数 $[M(Q_1, Q_3)]$ 描述;计数资料及等级资料采用频数或百分比描述。在组间比较中,计数资料采用卡方检验;等级资料则选用非参数秩和检验。对于计量资料,若满足正态性分布和方差齐性,则选用 t 检验;若不满足上述条件,则转而使用非参数秩和检验。组内比较中,对于符合正态性分布和方差齐性的计量资料,采用配对样本 t 检验,若不符合这些条件,则采用非参数秩和检验。统计结果的显著性水平设定为 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者溃疡愈合率比较 观察组溃疡愈合率(82.02 $\pm$ 6.87)%;对照组溃疡愈合率(63.78 $\pm$ 7.11)%。观察组显著高于对照组($P<0.01$)。

3.2 两组患者治疗前后NLRP3、IL-1 β 、IL-18水平比较 与本组治疗前比较,两组患者血清NLRP3、IL-1 β 、IL-18均显著降低($P<0.01$)。与对照组治疗后比较,观察组血清NLRP3、IL-1 β 、IL-18下降程度更显著($P<0.01$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后血清NLRP3、IL-1 β 、IL-18水平比较 $[M(Q_1, Q_3), n=50]$

Table 2 Comparison of serum NLRP3, IL-1 β and IL-18 levels between two groups of patients before and after treatment $[M(Q_1, Q_3), n=50]$
ng $\cdot$ L⁻¹

组别	时间	NLRP3	IL-1 β	IL-18
观察组	治疗前	117.77(104.26, 125.66)	40.56(37.94, 43.49)	79.45(75.98, 81.17)
	治疗后	95.77(91.83, 101.94) ^{1,2)}	29.66(25.31, 33.44) ^{1,2)}	50.08(46.95, 52.02) ^{1,2)}
对照组	治疗前	123.67(109.34, 128.30)	41.22(36.49, 44.08)	78.86(75.85, 81.72)
	治疗后	106.93(100.28, 115.34) ¹⁾	38.84(36.33, 39.82) ¹⁾	75.42(71.67, 78.48) ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.01$ (表4同)

血清NLRP3、IL-1 β 、IL-18前后差值结果显示,治疗后两组血清NLRP3、IL-1 β 、IL-18均有所下降。

与对照组比较,观察组NLRP3、IL-1 β 、IL-18治疗前后平均差值明显增大($P<0.05, P<0.01$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后血清NLRP3、IL-1 β 、IL-18差值比较 $[M(Q_1, Q_3), n=50]$

Table 3 Comparison of difference in serum NLRP3, IL-1 β , and IL-18 before and after treatment between two groups of patients $[M(Q_1, Q_3), n=50]$
ng $\cdot$ L⁻¹

组别	NLRP3	IL-1 β	IL-18
观察组	15.36(8.36, 28.02) ¹⁾	11.62(7.68, 14.15) ²⁾	28.99(25.80, 34.46) ²⁾
对照组	9.57(4.94, 17.92)	1.97(0.70, 3.77)	3.98(2.14, 5.16)

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05, ^2)$ $P<0.01$

3.3 两组患者治疗前后溃疡面积、中医证候评分、VAS评分、DMIST评分比较 与本组治疗前比较,两组患者溃疡面积、中医证候评分、VAS评分、

DMIST评分均显著降低($P<0.01$)。与对照组治疗后比较,观察组溃疡面积、中医证候评分、VAS评分、DMIST评分下降更显著($P<0.01$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后溃疡面积、中医证候积分、VAS评分、DMIST评分比较 (n=50)

Table 4 Comparison of the difference in ulcer area, traditional Chinese medicine syndrome score, VAS score, DMIST score before and after treatment between two groups (n=50)

组别	时间	溃疡面积($\bar{x}\pm s$)/cm ²	中医证候积分[M(Q ₁ , Q ₃)]/分	VAS评分[M(Q ₁ , Q ₃)]/分	DMIST评分[M(Q ₁ , Q ₃)]/分
观察组	治疗前	13.52±6.54	20(19, 22)	4(4, 5)	15(14, 17)
	治疗后	1.09±0.47 ^{1, 2)}	4(3, 5) ^{1, 2)}	1(1, 2) ^{1, 2)}	9(7, 10) ^{1, 2)}
对照组	治疗前	14.49±5.79	20(18, 22)	5(4, 5)	15(15, 16)
	治疗后	2.77±1.30 ¹⁾	8(5, 9) ¹⁾	2(2, 3) ¹⁾	11(10, 12) ¹⁾

3.4 两组患者治疗前后肝肾功能指标比较 与本组治疗前比较,两组患者肝肾功能指标均无统计学意义;与对照组治疗后比较,两组间指标差异均无统计学意义(P>0.05)。见表6。

表6 两组患者治疗前后肝肾功能指标比较 [M(Q₁, Q₃), n=50]

Table 6 Comparison of liver and kidney function indexes between two groups of patients before and after treatment [M(Q₁, Q₃), n=50]

组别	时间	AST	ALT	SCr	BUN
观察组	治疗前	28.42(24.07, 31.62)	8.76(6.63, 10.61)	76.69(73.12, 79.31)	5.50(4.68, 6.31)
	治疗后	26.37(23.98, 30.86)	7.45(5.67, 10.55)	78.27(73.85, 81.33)	5.01(4.34, 6.30)
对照组	治疗前	27.42(25.60, 30.10)	9.43(6.55, 11.42)	77.48(73.13, 81.39)	5.73(4.82, 6.32)
	治疗后	27.01(23.64, 30.17)	8.05(6.12, 9.90)	77.47(71.77, 81.51)	5.36(4.38, 6.21)

3.5 不良反应发生情况 治疗期间两组患者均未出现药物相关不良反应。

4 讨论

糖尿病足溃疡作为糖尿病后期的严重并发症,其高发率已逐渐成为糖尿病患者住院治疗的首要原因。值得关注的是,一旦溃疡发展至需要截肢的程度,其5年死亡率高达44%~68%,这一数字远超多种癌症的5年死亡率^[31]。因此,如何控制创面感染,并延缓甚至改善足部组织失活坏死,最大程度降低脓毒症等并发症,提高患者生存率是临床研究重点^[31]。

我国著名糖尿病足专家奚教授根据血管病变和血供角度将糖尿病足分为缺血型和非缺血型两类。非缺血型糖尿病足具有湿性坏疽的临床特点,表现为肌腱水肿、坏死,并围绕肌腱形成窦道及穿透性溃疡^[33]。现代医学的肌腱、韧带和筋膜归于中医学“筋”的范畴,《黄帝内经·素问·痿论》云“宗筋主束骨而利关节也”,故奚教授将其命名为“糖尿病足筋疽”,简称“筋疽”,认为以清筋术为核心技术是治疗筋疽的关键所在^[34]。清筋术的操作要点是沿着肌腱走行纵向清除坏死组织,并切开潜在腔隙以保证分泌物引流通畅,阻断感染蔓延^[18-20]。紫朱软膏是通过长期临床实践总结的治疗糖尿病足溃疡的外用药,由紫草、朱砂、黄芪、血竭、阿胶、冰片组成,以朱砂、紫草为君药,全方共奏祛腐生肌、补益

气血、清热解毒之功,同时又与油类、凡士林等煎熬捣匀制成,使其具有细腻、黏合的特点,能紧密贴合糖尿病足溃疡不规则处、凹陷折缝处,并达到保湿效果,为创面愈合提供良好微环境^[35]。清筋术与紫朱软膏的联合使用,有利于坏死物质清除,达到脓尽生肌的效果。

模式识别受体(PRRs)是免疫系统中的关键组成部分,能够帮助机体快速识别病微生物、环境因素、应激或损伤信号,并抵御病原体的入侵^[37]。NOD样受体(NLRs)作为PRRs家族中的重要成员,位于细胞胞浆内,是先天免疫过程的重要组成部分,通过感知胞内外危险信号,激活多条免疫相关信号通路,引发天然免疫反应^[38]。其中,NLRP3炎症小体作为NOD家族的一员,在免疫反应中发挥着关键作用。在机体正常状态下,NLRP3炎症小体的激活会释放适量的IL-1 β 和IL-18,参与调控炎症免疫反应,维持细胞稳态。然而,一旦NLRP3炎症小体在体内过度激活,可能导致炎症反应失控,进而引发组织反复损伤,对宿主健康构成严重威胁^[38-39]。

越来越多的研究表明,糖尿病患者的创面因微循环障碍、晚期糖基化终产物累积、氧化损伤及巨噬细胞长期浸润等病理特点,进而导致NLRP3炎症小体过度激活,其激活后IL-1 β 和IL-18被释放分泌。因此,抑制NLRP3炎症小体激活或成为治疗糖尿病足溃疡的新方向^[40-49]。本次研究显示,治疗

8周后,清筋术联合紫朱软膏能够降低患者血清NLRP3、IL-1 β 、IL-18水平,与相关研究报道相符。

清筋术有效清除感染源、遏制感染蔓延,同时配合使用紫朱软膏,保持创面湿润,进而保护新生毛细血管和肉芽组织,减少末梢神经的不良刺激,提高患者生存质量,这一卓越效果在中医证候评分、VAS评分、DMIST量表评分中得到印证。

综上所述,清筋术联合紫朱软膏不仅能明显减少糖尿病足溃疡面积,提高愈合率,还能减轻患者疼痛,改善临床症状,其作用机制可能与减轻创面局部炎症有关。在保障临床治疗安全性的同时,综合治疗的方案实现了强强联合,达到1+1>2的疗效。本研究存在一定不足。首先,由于研究时间较短且未进行长期随访,无法观察本治疗方法的远期效果,将来可进一步延长随访时间,以便观察复发率。此外,本研究仅为单中心研究且样本量有限。未来计划进行多中心研究并扩大样本量,以期为循证医学提供更丰富的数据支持和临床用药指导。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] SUN Y, TAO Q, WU X, et al. The utility of exosomes in diagnosis and therapy of diabetes mellitus and associated complications [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 756581.
- [2] 童涛,田欣,杨文健,等. 糖尿病足患者截肢相关危险因素分析[J]. *重庆医学*, 2020, 49(23): 3889-3892, 3896.
- [3] CRAUS S, MULA A, COPPINI D V. The foot in diabetes - A reminder of an ever-present risk[J]. *Clin Med (Lond)*, 2023, 23(3): 228-233.
- [4] MARIADOSS A, SIVAKUMAR A S, LEE C H, et al. Diabetes mellitus and diabetic foot ulcer: Etiology, biochemical and molecular based treatment strategies via gene and nanotherapy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113134.
- [5] MCDERMOTT K, FANG M, BOULTON A, et al. Etiology, epidemiology, and disparities in the burden of diabetic foot ulcers[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(1): 209-221.
- [6] ARMSTRONG D G, TAN T W, BOULTON A, et al. Diabetic foot ulcers: A review[J]. *JAMA*, 2023, 330(1): 62-75.
- [7] ROHM T V, MEIER D T, OLEFSKY J M, et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders [J]. *Immunity*, 2022, 55(1): 31-55.

- [8] YE J, LI L, WANG M, et al. Diabetes mellitus promotes the development of atherosclerosis: The role of NLRP3[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 900254.
- [9] DING S, XU S, MA Y, et al. Modulatory mechanisms of the NLRP3 inflammasomes in diabetes [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(12): 850.
- [10] SHAHZAD K, FATIMA S, KHAWAJA H, et al. Podocyte-specific NLRP3 inflammasome activation promotes diabetic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2022, 102(4): 766-779.
- [11] LV D, CAO X, ZHONG L, et al. Targeting phenylpyruvate restrains excessive NLRP3 inflammasome activation and pathological inflammation in diabetic wound healing[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(8): 101129.
- [12] MU X, WU X, HE W, et al. Pyroptosis and inflammasomes in diabetic wound healing [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 950798.
- [13] 王丽翔,陆姿赢,柳国斌. 紫朱软膏外用治疗下肢慢性溃疡疗效观察[J]. *四川中医*, 2016, 34(10): 81-83.
- [14] 韩强,柳国斌,秦亮,等. 紫朱软膏对金黄色葡萄球菌感染糖尿病足溃疡炎症反应及NF- κ B/JNK/PI3K信号表达的影响[J]. *天津中医药大学学报*, 2021, 40(2): 226-234.
- [15] 闫少庆,张磊,王丽翔,等. 中西医结合并联合清筋术治疗糖尿病足筋疽的疗效观察[J]. *上海中医药大学学报*, 2010, 24(5): 43-45.
- [16] 柳国斌,张磊,闫少庆,等. 清筋术联合煨脓长肉膏治疗筋疽型糖尿病足的疗效观察[C]//中华中医药学会周围血管病分会. 中华中医药学会周围血管病分会2010年学术大会论文集. 上海: [出版者不详], 2010: 4.
- [17] 王丽翔,黄仁燕,柳国斌. 清筋术联合紫朱软膏外用治疗糖尿病足筋疽的临床疗效[J]. *辽宁中医杂志*, 2023, 50(7): 102-105.
- [18] 柳国斌,张磊,闫少庆,等. 清筋术治疗糖尿病足疗效观察[J]. *上海中医药大学学报*, 2009, 23(6): 22-24.
- [19] 黄何尘,柳国斌,施陈燕,等. 清筋术联合中医分期外治法治疗糖尿病足筋疽的临床疗效观察[J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2022, 8(12): 1427-1431, 1449.
- [20] 韩强,柳国斌,严仕梦,等. 紫朱软膏通过抑制炎症反应促进糖尿病足溃疡愈合的研究[J]. *海南医学院学报*, 2020, 26(21): 1617-1624, 1629.
- [21] 黄仁燕,王宏飞,王徐红,等. 紫朱软膏对糖尿病溃疡小鼠创面炎症反应及上皮-间充质转化的影响[J]. *陕西中医*, 2023, 44(12): 1673-1677.
- [22] 王丽翔,李文惠,柳国斌. 紫朱软膏对糖尿病非缺血型溃疡愈合及相关炎症因子的干预作用[J]. *四川中医*, 2018, 36(6): 69-71.
- [23] 黄仁燕,闫少庆,杨晓,等. 紫朱软膏治疗非缺血型糖

- 糖尿病足溃疡的临床疗效及对血清中Th1/Th2细胞的影响[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(4): 1586-1592.
- [24] 中华医学会糖尿病学分会糖尿病足与周围血管病学组. 中国糖尿病足诊治临床路径(2023版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2023, 39(2): 93-102.
- [25] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 糖尿病足病中医病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2021, 62(12): 1099-1104.
- [26] 李创, 鞠上, 杨博华, 等. 羧甲基壳聚糖生物胶液负压滴灌治疗糖尿病足溃疡的疗效[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(3): 222-226.
- [27] 杜玉青, 连晓彤, 李创, 等. 液体伤口敷料联合负压滴灌治疗糖尿病足感染的临床效果观察[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(1): 52-57.
- [28] 樊炜静, 王宏飞, 杨宝钟, 等. 煨脓长肉中医外治方案治疗Wagner 2~3级糖尿病足溃疡的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14): 107-114.
- [29] 中国中西医结合学会周围血管病专业委员会. 中西医结合防治糖尿病足中国专家共识(第1版)[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2019, 5(5): 379-402.
- [30] OE M, YOTSU R R, ARISANDI D, et al. Validity of DMIST for monitoring healing of diabetic foot ulcers[J]. Wound Repair Regen, 2020, 28(4): 539-546.
- [31] 许蕾, 汤正义. 糖尿病足溃疡的危重性质及心脏相关问题[J]. 世界临床药物, 2019, 40(9): 603-606.
- [32] 周瀚祎, 郭昆全. 糖尿病足合并高同型半胱氨酸血症2例并文献复习[J]. 湖北医药学院学报, 2022, 41(2): 183-185.
- [33] 奚九一. 糖尿病足肌腱变性坏死症(筋疽)的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 1996(5): 1-4.
- [34] 张磊, 柳国斌, 闫少庆, 等. 整体清法治疗糖尿病足肌腱变性坏死症(筋疽)的临床研究[C]//中华中医药学会. 中华中医药学会周围血管病分会学术大会论文集(一). [出版者不详], 2009: 4.
- [35] 米健芳. 紫朱软膏的制备工艺及质量标准研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2012.
- [36] 金伯泉. 固有免疫中模式识别受体及其信号转导——当代免疫学中最伟大的发现之一[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2006, 22(1): 1-3.
- [37] WANG X, ANTONY V, WANG Y, et al. Pattern recognition receptor-mediated inflammation in diabetic vascular complications[J]. Med Res Rev, 2020, 40(6): 2466-2484.
- [38] SAUR I, PANSTRUGA R, SCHULZE-LEFERT P. NOD-like receptor-mediated plant immunity: From structure to cell death[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(5): 305-318.
- [39] WANG L, HAUENSTEIN A V. The NLRP3 inflammasome: Mechanism of action, role in disease and therapies[J]. Mol Aspects Med, 2020, 76: 100889.
- [40] ZHANG J, LIU X, WAN C, et al. NLRP3 inflammasome mediates M1 macrophage polarization and IL-1 β production in inflammatory root resorption[J]. J Clin Periodontol, 2020, 47(4): 451-460.
- [41] RODRIGUES E-LACERDA R, FANG H, ROBIN N, et al. Microbiota and Nod-like receptors balance inflammation and metabolism during obesity and diabetes[J]. Biomed J, 2023, 46(5): 100610.
- [42] BAUER S, HEZINGER L, REXHEPI F, et al. NOD-like receptors-emerging links to obesity and associated morbidities[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(10): 8595.
- [43] ZENG X, FAN X, YU H, et al. Nervonic acid triggered ovarian inflammation by inducing mitochondrial oxidative stress to activate NLRP3/IL-1 β pathway[J]. J Adv Res, 2024, doi: 10. 1016/j. jare. 2024. 08. 028.
- [44] WANG T, ZHAO J, ZHANG J, et al. Heparan sulfate inhibits inflammation and improves wound healing by downregulating the NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome in diabetic rats[J]. J Diabetes, 2018, 10(7): 556-563.
- [45] TEH H X, PHANG S J, LOOI M L, et al. Molecular pathways of NF- κ B and NLRP3 inflammasome as potential targets in the treatment of inflammation in diabetic wounds: A review[J]. Life Sci, 2023, 334: 122228.
- [46] CAVALCANTE-SILVA J, KOH T J. Targeting the NOD-like receptor pyrin domain containing 3 inflammasome to improve healing of diabetic wounds[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2023, 12(11): 644-656.
- [47] 苗晋鑫, 彭孟凡, 任伟宏, 等. NLRP3炎症小体在糖尿病及并发症的作用及中药经NLRP3对其影响研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16): 254-260.
- [48] 牛文晶, 刘鹏, 郭燕玲, 等. NLRP3炎症小体在糖尿病创面愈合中的作用及中医药干预的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(24): 253-260.
- [49] GUO L, ZHANG W, HUANG L. Theory and scientificity of traditional Chinese medicine[J]. Sci Tradit Chin Med, 2023, 1(1): 26-34.

[责任编辑 王鑫]