

伤口愈合级联相关因素中黄芪甲苷的调节机制及载体现况

刘善钊¹, 张兵兵², 李斌¹, 杨丽萍¹, 李诺晴¹, 王慧敏^{1*}

¹内蒙古医科大学中医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古大学化学化工学院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年2月26日; 录用日期: 2024年4月19日; 发布日期: 2024年4月30日

摘要

目的: 综述伤口愈合级联相关因素中黄芪甲苷(AS-IV)的调节机制及载体的最新进展, 为AS-IV干预“伤口”的再度开发和临床应用提供参考和价值依据。方法: 以“黄芪甲苷”“Astragaloside IV”“伤口”“Wound”“创面”“Wound surface”为检索词, 通过对中国知网、维普、万方和PubMed数据库进行逐一筛选。结果: 在去除AS-IV与对伤口愈合级联的相关因素中的调节机制及载体关联性较低的文献后, 最终筛选出43篇目标文献。结论: 文献分析表明, 在伤口愈合级联相关因素中, AS-IV相关的机制调节主要集中在保护血管, 控制炎症, 调节胶原的合成与转换, 促进成纤维细胞和上皮细胞的增殖、迁移和分化, 保护神经等方面, 相关载体的研发和应用主要集中在水凝胶、纤维类和生物材料等方面。未来应当在以下方面得到进一步的突破: 深化黄芪甲苷的机制研究, 使其向大样本多中心随机对照的临床研究过渡。确定黄芪甲苷的安全性和有效剂量, 从而制定更安全的用药方案。积极探索中药单体之间的协同作用关系。研发与此类相关的多功能复合剂型。把载药系统的优势与其他疗法相结合。对相关的载体系统性进行安全性评价。

关键词

黄芪甲苷, 伤口, 剂型, 机制, 载体

Research Progress on the Regulatory Mechanisms and Carriers of Astragaloside on Wound Healing Cascade Related Factors

Shanzhao Liu¹, Bingbing Zhang², Bin Li¹, Liping Yang¹, Nuoqing Li¹, Huimin Wang^{1*}

¹College of Traditional Chinese Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²College of Chemistry and Chemical Engineering, Inner Mongolia University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Feb. 26th, 2024; accepted: Apr. 19th, 2024; published: Apr. 30th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 刘善钊, 张兵兵, 李斌, 杨丽萍, 李诺晴, 王慧敏. 伤口愈合级联相关因素中黄芪甲苷的调节机制及载体现况[J]. 中医学, 2024, 13(4): 839-851. DOI: 10.12677/tcm.2024.134131

Abstract

Objective: This paper aims to review the regulatory mechanism and carriers of Astragaloside IV (AS-IV) in wound healing cascade related factors, and to provide reference and value basis for the re-development and clinical application of AS-IV intervention in “wound”. **Method:** “黄芪甲苷”, “Astragaloside IV”, “伤口”, “Wound”, “创面” and “Wound Surface” were selected as search terms through CNKI, VIP, Wanfang and PubMed databases. **Results:** After removing the literatures with low correlation between AS-IV and the regulatory mechanism and carrier of factors related to wound healing cascade, 43 target literatures were selected. **Conclusion:** Literature analysis shows that, among the cascade of factors related to wound healing, AS-IV-related mechanism regulation mainly focuses on protecting blood vessels, controlling inflammation, regulating collagen synthesis and conversion, promoting proliferation, migration and differentiation of fibroblasts and epithelial cells, and protecting nerves. The research and development and application of related carriers mainly focus on hydrogels, fibers and biological materials. In the future, further breakthroughs should be made in the following aspects: deepening the mechanism research of astragaloside, so that it can transition to a large sample multi-center randomized controlled clinical study; determining the safe and effective dose of astragaloside to develop a safer medication regimen; actively exploring the synergistic relationship between traditional Chinese medicine monomer; developing multifunctional composite dosage forms related to this category; combining the benefits of drug delivery systems with other therapies; and conducting safety evaluations on relevant carrier systems.

Keywords

Astragaloside IV, Wounds, Dosage Form, Mechanism, Carrier

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

伤口是人体最常见的损伤之一，其转归类型可以分为1期愈合、2期愈合、3期愈合和特殊情况导致的难愈性伤口。

伤口愈合级联是一个复杂的过程[1]，分为止血期、炎症期、增生期和重塑期[2]。伤口愈合级联相关因素是指在级联反应发生的过程中能够影响级联反应正常进行的因子。主要包括：局部血管收缩，血小板凝聚，凝血反应；炎性反应；成纤维细胞、角质形成细胞和血管内皮细胞的增殖、迁移和分化，肉芽组织的形成，新生血管的形成；新生血管的消减，细胞外基质的形成，胶原的沉积和转换以及角质形成细胞的上皮化，神经的修复等等[3]。难愈性伤口是指机体在受损后不能愈合或者愈合缓慢的一类伤口，给患者的生活带来了极大痛苦。影响伤口愈合的因素主要分为体内因素和体外因素；在各种因素的综合作用下，伤口的愈合类型可相互转化，这为难愈性伤口的修复提供了依据。

黄芪，是中医治疗难愈性伤口的常用药之一。《神农本草经》记载：“黄芪味甘微温。主治痈疽久败疮，排脓止痛，大风癩疾，五痔鼠瘻，补虚，小儿百病”。黄芪甲苷(AS-IV) (图1)是黄芪的活性成分之一，对创面的愈合有积极作用。

剂型的作用在于有目的地把药物和载体组装从而使药物的作用能够更好地发挥，合适的剂型通常能使药物发挥更好的治疗潜力。从剂型的发展来看，分为了传统剂型和新剂型，例如：传统剂型主要包括了丸、散、膏、丹等等，像注射剂、气雾剂、水凝胶、纤维类和生物类材料等等都是后来发展起来的新剂型。相比于传统剂型，新剂型的优点主要体现在功能修饰、微观构建以及新型材料的开发与应用上。新剂型的优势结合中药单体药物来开发新药对中药的发展、疾病的治疗和人类的健康具有重要意义。

本文旨在对伤口愈合级联相关因素中黄芪甲苷(AS-IV)的调节机制及载体的最新进展进行系统性总结，但并非只局限于主题为 AS-IV 针对性治疗伤口的相关文章，而是把 AS-IV 能够干预伤口愈合级联中相关因素的论文进行选择性地纳入，希望为 AS-IV 干预“伤口”的再度开发和临床应用提供参考和价值依据。

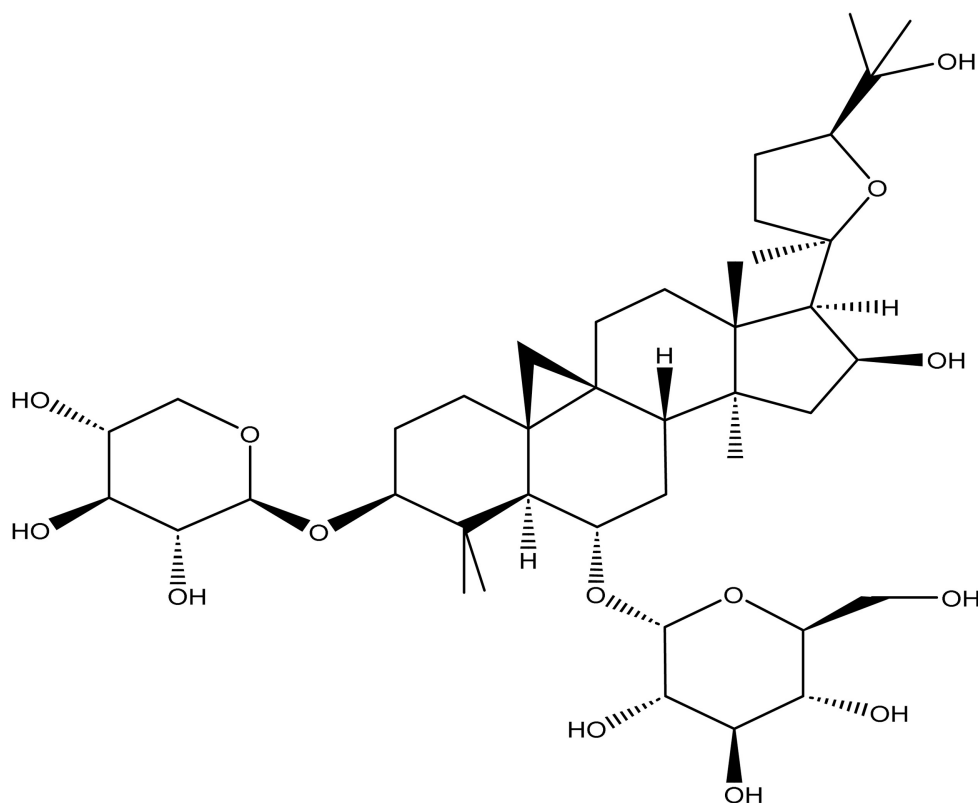


Figure 1. Chemical structure of astragaloside IV
图 1. 黄芪甲苷化学结构

2. AS-IV 对血管的调节作用

2.1. 抑制血管平滑肌细胞的非正常死亡和异常增殖

细胞的衰老和凋亡属程序性死亡，正常和非正常情况下均可发生，平滑肌细胞存在于除毛细血管以外的血管中，其的非正常死亡和异常增殖会使伤口愈合延迟。细胞周期抑制蛋白(p16 和 p21)、DcR2 蛋白、衰老相关 β -半乳糖苷酶(SA- β -gal)和衰老相关的异染色质灶(SAHF)的表达与平滑肌细胞衰老相关，AS-IV 可能通过降低他们的表达和激活 Parkin 酶系抑制其的衰老。细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (CDK2)是抑制血管紧张素 II (AngII)和促进细胞周期转化、中心体复制、激活 S 期内源性底物磷酸化的调节因子，受细胞分裂周期因子 25 (Cdc25)调控，AS-IV 可能通过抑制 Cdc25 和 CDK2 的活性去抑制血管平滑肌细胞的增殖和调节转录因子 E2F 的活性(E2F 会导致细胞凋亡，CDK2 可使 E2F 失活)，AS-IV 是否会通过抑

制 Cdc25 的活性去抑制 CDK2 的活性, 进而抑制血管平滑肌细胞的增殖还缺乏相关的实验证据。细胞周期蛋白的异常表达是平滑肌细胞异常增殖的重要原因, 该研究认为, AS-IV 可能抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)的激活, 从而通过抑制血小板生长因子 BB (PDGF-BB)去抑制细胞周期蛋白(D1、E、CDK2 和 CDK4)的表达和抑制平滑肌细胞的增殖; AS-IV 可抑制 PDGF-BB 刺激平滑肌细胞引起的表型转换[4] [5] [6]。由此可知, AS-IV 可能会促使平滑肌细胞保持在一个稳态的水平, 其稳态保持的界线或许存在于其的用量上, 这可为其在临床上的进一步研究提供参考。

AS-IV 调节血管平滑肌细胞的作用机制见图 2。

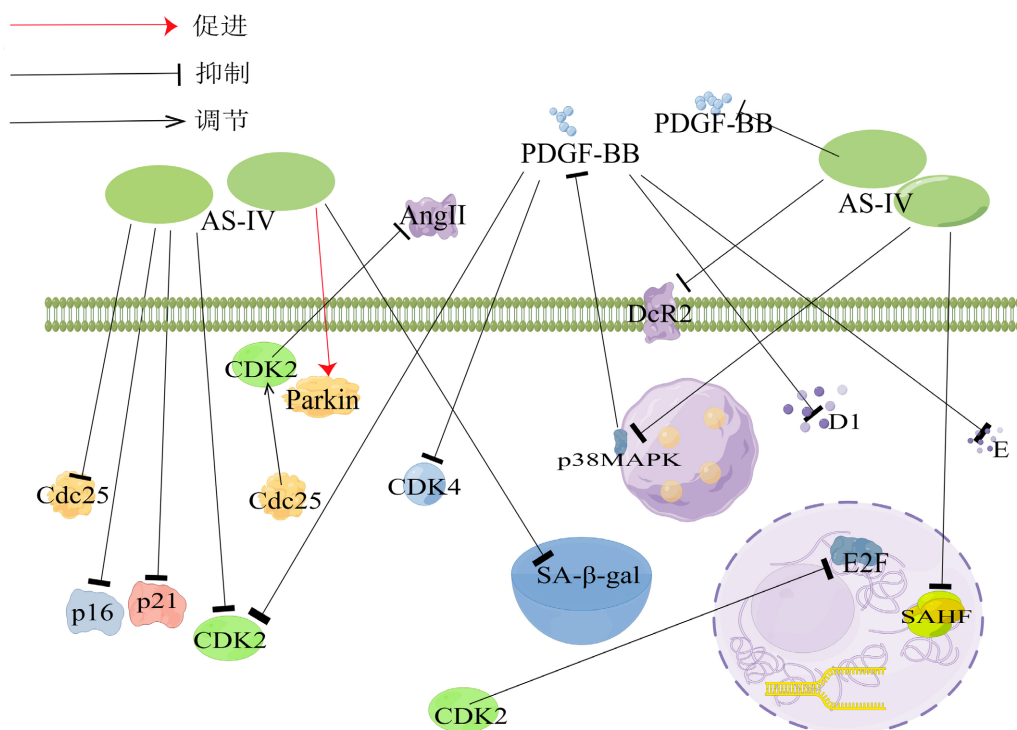


Figure 2. The mechanism of Huangqi glycoside IV regulating vascular smooth muscle cells
图 2. 黄芪甲苷调节血管平滑肌细胞的作用机制

2.2. 保护血管内皮细胞的结构和功能

2.2.1. 抗炎

炎症的本质是机体的保护机制, 过度的炎性反应对机体有害, 大量的炎性因子和炎性细胞存在伤口处时, 其在清除垃圾的同时也会攻击正常的内皮细胞, 这使得伤口愈合变得困难, 炎性反应的反复激活也会导致伤口往返于增生期和炎症期, 延迟伤口愈合[7]。NF- κ B p65 的核易位是促进炎性因子释放重要因素之一, NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3)在炎症发生中起到关键作用; AS-IV 可能通过抑制 Toll 样受体/核因子 κ B (TLRs/NF- κ B)通路抑制炎症的发生, 也可能抑制氧化修饰低密度脂蛋白/氧化低密度脂蛋白的内皮受体(OX-LDL/LOX-1)去抑制 NLRP3 的激活, 从而抑制炎症的发生; 两种机制均可减轻内皮细胞的功能障碍。P38 丝裂原活化蛋白激酶(P38 MAPK)是控制炎症发生的重要成分, AS-IV 可能通过抑制嘌呤能离子通道型受体 7 (P2X7R)的表达进而抑制 P38 MAPK 的磷酸化发挥抗炎的作用; 抑制 P2X7R 激活也可从内皮型一氧化氮合酶/一氧化氮(eNOS/NO)的途径保护血管内皮[8] [9] [10]。肿瘤坏死因子 a (TNF α)和白介素(IL-1b、IL-18 和 IL-6)均参与炎症的发生, IL-6 在急性炎症反应中更是处于中心

地位,核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)的激活具有一定抗炎作用,Zhu [11]等提到 AS-IV 可降低 TNF α 、IL-1b、IL-18、IL-6 的产生并且增强 Nrf2 的表达。C-Jun 氨基末端激酶(JNK)是促炎基因表达的调控因子,AS-IV 可能通过抑制 JNK 通路的激活和抑制线粒体介导的凋亡通路去抑制内皮细胞的凋亡和相关的炎症[12]。由此可知,AS-IV 可通过多种机制抑制炎症,把 AS-IV 作为抗炎药在临床上的合理应用,此处应具有参考价值。但理想的抗炎药应当具有在不损伤正常组织的同时使机体保留有轻微炎症反应的能力,所以如何去量化 AS-IV 在临床上的用量,依旧有待考究。

AS-IV 保护血管内皮细胞的抗炎机制见图 3。

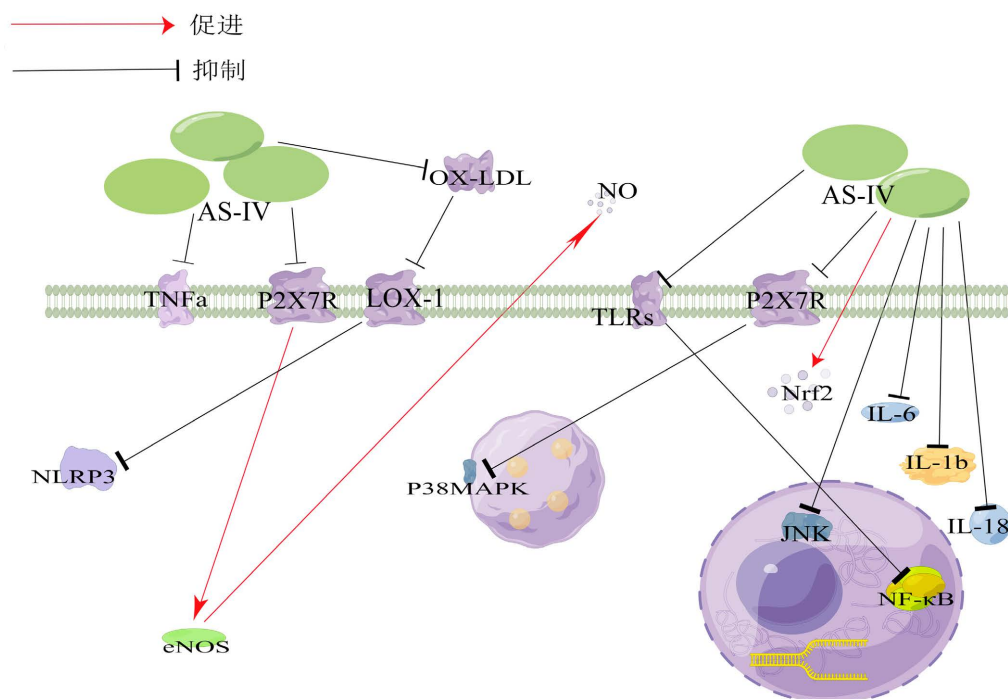


Figure 3. The anti-inflammatory mechanism of astragaloside IV in protecting vascular endothelial cells
图 3. 黄芪甲苷保护血管内皮细胞的抗炎机制

2.2.2. 调节生长因子

生长因子是一类可刺激细胞生长活性的多肽,其表达水平通常是伤口愈合的评价标准之一。碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的主要作用在于促进内皮细胞的游走和促进其与平滑肌细胞的增值,血管内皮生长因子(VEGF)可促进新生血管的形成,并使血管的通透性增加,AS-IV 可促进 bFGF 的表达,也可通过抑制细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2)途径促进 VEGF 的表达。环氧合酶-2 (COX-2)是激发其后续炎症反应的关键环节,在受到外来炎性刺激时其可由正常组织中的极低水平升高至几十倍,从而引起前列腺素 E2 (PGE2)的局部释放,两者协同引发下游的炎症反应,miR-214 可抑制 COX-2/PGE2 通路从而保护内皮细胞抑制其的凋亡,也可通过调节酪氨酸激酶受体 b (Trkb)/ShcB 途径调节 VEGF 的分泌;AS-IV 外泌体复合体(AS-IV EXOs)可通过促进 miR-214 的表达来保护内皮细胞和促进管形成,AS-IV 的这种调节作用很可能与 miR-214/Trkb/ShcB/VEGF 通路和 miR-214/COX-2/PGE2/VEGF 通路有关,目前尚未有相关报道。有研究表明,AS-IV 也可通过促进血管内皮细胞持续生成小泛素相关修饰蛋白 1 (SUMO1),促进缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)的 SUMO 化(HIF-1 α 与 SUMO 结合,其的降解途径被抑制),从而持续地激活 HIF-1 α /VEGF 途径使血管生成[13] [14] [15] [16]。Zhang [17]等报告了,AS-IV 可通过激活 VEGF/人血

管内皮细胞生长因子受体II (VEGF/KDR)通路和蛋白激酶 B (Akt)通路促进斑马鱼的血管生成。Li [18]等提到 AS-IV 可促进血管的生成,也可通过促进 PPAR γ 的激活,从而增强脑源性神经营养因子(BDNF)、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)和 VEGF 的表达;AS-IV 对血管生成的促进作用是否与这些通路有关?这有待进一步的探索。

由此可知,AS-IV 通过对 VEGF 的正向调节使其具有类似 VEGF 的作用,在临床上如果特意为了避免 VEGF 的使用,AS-IV 的应用或许可以在此考虑。AS-IV 调节 VEGF 的作用机制见图 4。

2.2.3. 抗氧化

氧化应激是影响伤口愈合的重要因素之一,氧化应激的形成原因主要有两方面,一方面是机体的抗氧化能力减弱,另一方面是过氧化物和自由基的产生过多;机体在清除异己或受到外界刺激时过氧化物产生过多导致相应的细胞、组织或器官被损伤,血管内皮是血管内过氧化物的直接接触面,因此所受影响较大。在伤口愈合的过程中,伤口局部往往会形成一个缺血缺氧的环境,这会导致自由基的产生过剩和机体抗氧化能力的减弱,这容易导致氧化应激的发生[19]。活性氧(ROS)的含量和其对蛋白质、脂质、核酸造成的损伤常被用来评估氧化应激的程度,氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)有抗炎、抗氧化活性,可调节 Nrf2 介导的抗氧化通路;AS-IV 可显著增加谷胱甘肽过氧化酶(GSH-Px)和超氧化物歧化酶(SOD)的活性,而降低 ROS 的水平[20],AS-IV 也可通过激活 SUMO 通路增加 PPAR γ 的表达;通过增加 GSH-Px 和 SOD 的活性,从而降低 ROS 的水平可能是 AS-IV 增强内皮细胞抗氧化能力和逆转氧自由基损伤内皮引起细胞凋亡的潜在机制[21]。

AS-IV 抗氧化的作用机制见图 4。

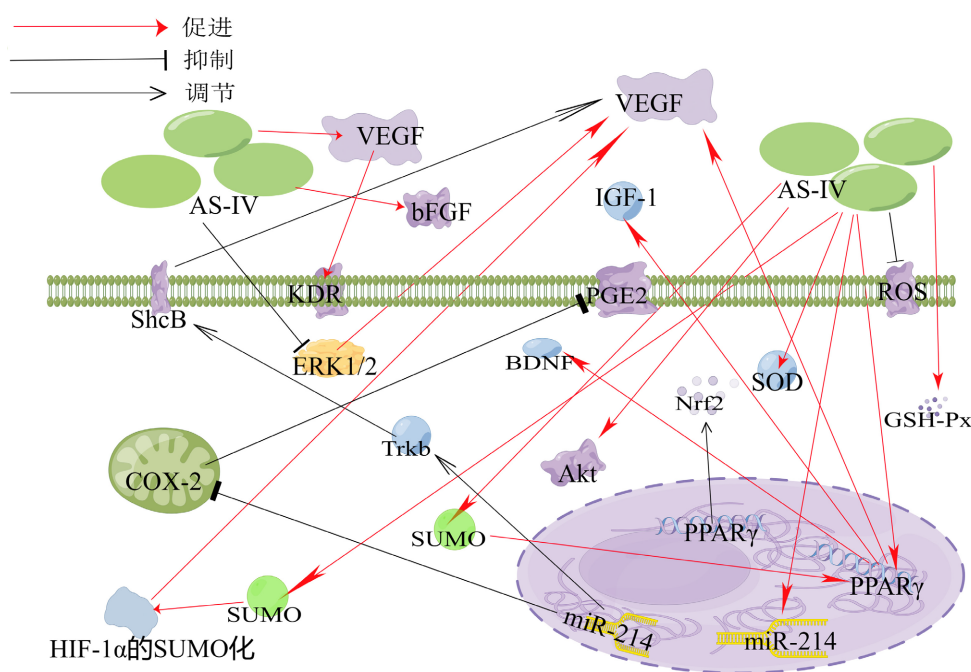


Figure 4. The regulatory and antioxidant mechanisms of astragaloside IV in protecting vascular endothelial cells against growth factors

图 4. 黄芪甲苷保护血管内皮细胞的调节生长因子机制和抗氧化机制

2.3. 其他

NO 是以左旋精氨酸为原料在一氧化氮合酶(NOS)的作用下氧化而成,血管内皮细胞产生的 NO 可保

护其功能乃至结构的完整性；AS-IV 可降低 ROS 的水平、增加 eNOS 的表达和增加 NO 的释放去保护内皮细胞，也可能通过抑制还原型辅酶II (NADPH)氧化酶、拮抗 eNOS 的解偶联和促进 NO 的生成去保护内皮细胞；但 AS-IV 是否通过抑制 ROS 进而保持 eNOS 的活性以维持 NO 的有益浓度，这有待进一步的探索[22] [23] [24]。该作者证实 AS-IV 可降低钙蛋白酶 1 (calpain-1)、恢复沉默信息调节因子 2 相关酶 1/腺苷酸活化蛋白激酶(SIRT1/AMPK)通路，从抗炎、抑制氧化应激和保护线粒体功能的角度去改善间歇性缺氧引起的内皮功能障碍[25]。细胞间通信是细胞间的交流方式，分为细胞黏附、缝隙连接和生物活性分子的释放，在血管的生成中，细胞间通信可调节细胞间的代谢、增殖和分化，从而促进间充质干细胞分化为内皮样细胞，促进血管形成；Li [26]等提到 AS-IV 联合丹参酮 IIA 可提高细胞间隙连接蛋白(Cx37、Cx40、Cx43)的表达，从而增强细胞间通信，以此促进血管的生成。粘着斑激酶(FAK)的磷酸化对血管的生成和发育至关重要，CXCR2 的高表达对其有促进作用；Wang [27]等发现 AS-IV 预处理脂肪干细胞后，可能通过 CXCR2/FAK 通路促进血管生成。

由上述多种机理可知，AS-IV 对平滑肌细胞、内皮细胞和脂肪干细胞都有调节作用，对血管内皮细胞的调节涉及到对炎症、VEGF、氧化应激、NO 信号通路的干预。从 AS-IV 对血管内皮细胞的作用机制来看，AS-IV 是否通过 miR-214/Trkb/ShcB/VEGF 通路和 miR-214/COX-2/PGE2/VEGF 通路促进血管生成，AS-IV 是否能通过促进 PPAR γ 的激活，从而增强脑源性神经营养因子(BDNF)、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 和 VEGF 的表达，进而促进血管的生成，AS-IV 是否通过抑制 ROS 进而保持 eNOS 的活性以维持 NO 的有益浓度等机制还有待进一步的探索；AS-IV 调节血管的研究范围仍须进一步完善，例如：对血管基膜的相关机理进行研究、对血管纤维调节作用的研究等，这对血管类疾病的研究具有重要意义。此外，AS-IV 对血管新生和对新生血管的调节是否符合正常组织的需求以及基础研究与临床实验结果的一致性也需进一步验证。

AS-IV 调节血管的其他机制见图 5。

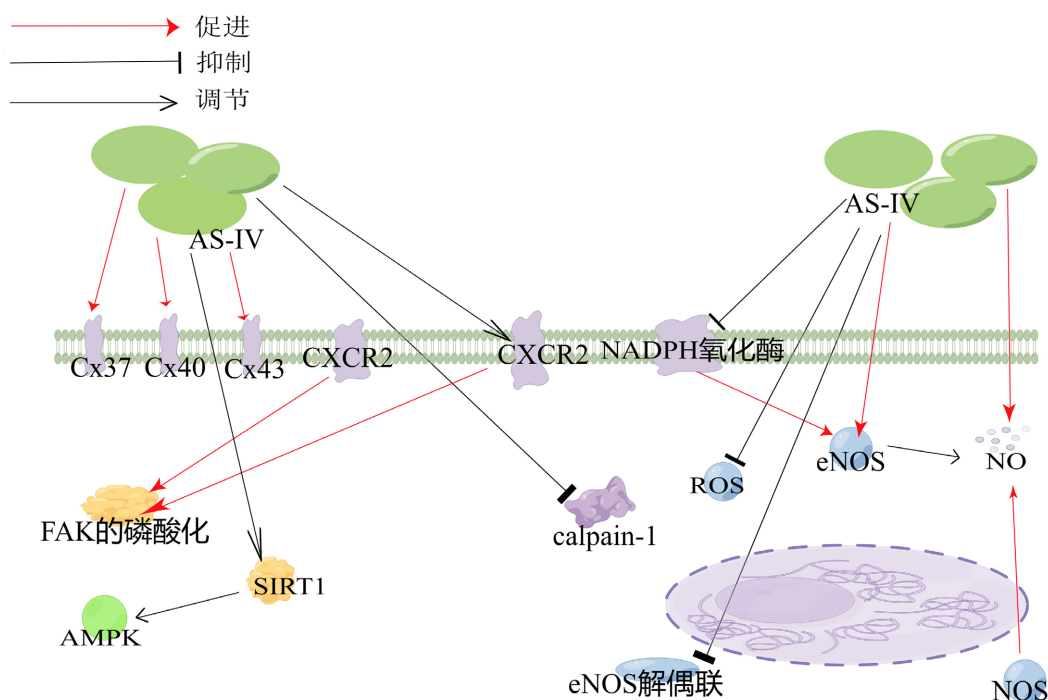


Figure 5. Other mechanisms of astragaloside IV regulating blood vessels
图 5. 黄芪甲苷调节血管的其他机制

3. 调节成纤维细胞

成纤维细胞是伤口的主要填充细胞,组织受损时,成纤维细胞向伤口区迁移并分泌细胞因子、透明质酸和胶原蛋白。胶原纤维网保证了皮肤的弹性和韧性,伤口愈合的初期主要分布III型胶原,后期以I型胶原为主,因此,成纤维细胞的生存状态和胶原的形成可侧面反映伤口愈合的程度。AS-IV 有抗纤维化和调节瘢痕形成的作用,对成纤维细胞的增殖、迁移和分泌均有影响;一方面,纤维化可广泛发生在各组织中,皮肤瘢痕是皮肤过度纤维化的表现,AS-IV 可能通过调节成纤维细胞的分泌去抑制瘢痕形成,也可能通过调节 Parkin 因子的表达预防纤维化;另一方面,AS-IV 对成纤维细胞的增殖和迁移具有促进作用[4] [28] [29]。此外,TGF- β 1 在纤维化中有重要作用,I型胶原的过度分泌是纤维结构紊乱和增生性瘢痕的重要原因;AS-IV 可促进转化生长因子- β (TGF- β)的表达,使成纤维细胞产生细胞外基质(ECM),从而产生胶原,但有研究表明,AS-IV 可促进胶原蛋白的合成和胶原纤维的正常排列,降低I、III型胶原的比值,抑制成纤维细胞分泌 TGF- β 1,从而发挥抗瘢痕的作用[30]。Luo [31]等提到,AS-IV 对成纤维细胞分泌胶原蛋白和细胞外基质亦有调节作用。

由此可知,AS-IV 可促进成纤维细胞的增殖、迁移、分泌和抑制瘢痕的形成。然而 AS-IV 对胶原蛋白分泌的促进现象和对瘢痕形成的抑制现象存在矛盾,可能是 AS-IV 对伤口愈合中胶原形成和成纤维细胞间的一个双向调节作用,这可能与 AS-IV 对 TGF- β 的调节有关。

4. 对上皮细胞的调节作用

上皮细胞是上皮层的主要细胞,研究表明,AS-IV 可能对伤口的上皮化和角质形成细胞的增殖、迁移具有促进作用。在皮肤损伤的修复中 PPAR γ 是不可缺少的蛋白,PPAR γ 能调控炎症介质和相关基因的表达,也能调节角质形成细胞的分化和增殖,角质形成细胞对皮肤伤口的愈合至关重要[32] [33]。上文“2.2.2”中提到 AS-IV 可激活 PPAR γ 通路,那 AS-IV 是否可以通过激活 PPAR γ 通路去调节角质形成细胞的分化和增值去促进皮肤伤口的愈合?这需要进一步的实验证据。

5. 对神经的调节作用

皮肤神经可感受刺激、传导信号、分泌神经营养因子和神经肽,皮肤损伤大多伴神经受损,这也是伤口久不愈合的原因之一,所以修复受损神经对伤口愈合同样具有重要意义[34]。AS-IV 可上调 BDNF/Trkb 信号通路促进神经发生[35],但在伤口愈合的过程中 AS-IV 对神经的功能和结构是否具有良性作用,目前仍缺乏相关的报道。

6. AS-IV 治疗伤口的相关载体

6.1. 水凝胶

水凝胶是一类在水中溶胀但不溶解的三维网状材料,在外科药物的剂型设计中被广泛应用。为解决 AS-IV 治疗伤口时所需要的湿性环境和缓释给药的特点,Peng [36]等制备了装载 AS-IV 的水凝胶载药体系;以海藻酸钠/明胶为水凝胶基质,大鼠皮肤切除模型为实验对象,结果显示,载药水凝胶明显地促进皮肤伤口愈合、皮肤附属物的形成、TGF- β 1 的分泌和胶原蛋白的产生。AS-IV 为难溶于水的蒽类化合物,这使得其被负载于水凝胶里的溶出度有所降低,纳米材料和水凝胶的复合可提高载药水凝胶中 AS-IV 的溶出度;采用溶剂挥发法将固体脂质纳米凝胶制备成球形载体,载药率可达到 9%,具有高包封率、大载药量和体外缓释的优点,用其装载 AS-IV 后,可明显促进皮肤切除大鼠的再上皮化、血管生成、胶原沉积和伤口愈合[37]。Zhang [38]等制备了载 AS-IV 的纳米颗粒(HA-pep-PAMAM-ASI),其中树枝状大分子(PAMAM)和多糖透明质酸(HA)通过 MMP-2 响应点(Gly-PLGLAG-Cys)连接,透射电镜显示,载药纳米颗

粒为平均直径约 142.3 ± 28.9 nm 左右的球状体, 并且分布均匀。载药纳米颗粒的体外释放率可达 73.9%, 在糖尿病小鼠的伤口模型中, 实验组可显著降低 ROS 水平和促进促伤口愈合相关基因的表达。

然而, 水凝胶具有容易失水和粘附性差等缺点, 所以向水凝胶中加入保湿成分或把水凝胶基质附于保水材料上, 引入黏附性因子或对水凝胶进行微观结构的物理构建或许可以作为参考。

6.2. 纤维类

医用纤维具有超大比表面积、体积小、毒副作用低、药物稳定性好、容易实现靶向给药、缓释性好以及可生物降解和吸收的优点。空间结构上其分为: 一维纤维丝、二维纤维膜和三维纤维体, 纤维膜类和纤维体类多作为外科敷料, 纤维丝类多被用作体内给药。

丝纤维蛋白/明胶纳米纤维膜载药体系具有优良的溶胀率、降解率、孔隙率和生物相容性, 当丝纤维蛋白和明胶的比例为 25:75 时为最佳配比, 该课题组用其装载 AS-IV 后, 研究表明, 其可明显改善大鼠烧烫伤的伤口愈合率、胶原沉积、血管生成和抑制瘢痕形成[39]。电纺纤维支架中制备的纤维垫具有多孔和交联的特性, 平均纤维直径可控制在 0.65 ± 0.15 μm 左右, Wang [40]等用其装载 7:3 的 AS-IV 和阿魏酸后, 其促血管生成作用最好, 炎症表现轻微; 通过冷冻切割制备了不同长度的碎裂纤维, 其的注射剂型具有操作简单和侵袭性小的优点, 用其装载 AS-IV 和阿魏酸后, 研究表明, 其可有效促进血管生成和保护缺血肢体[41]。Zhang [42]等应用静电纺丝技术制备了载有 AS-IV 的丝纤维蛋白/明胶敷料, 研究了其对大鼠全层皮肤损伤的作用。结果显示, 载药组的伤口愈合更加迅速, 瘢痕形成较少; 证实了载药体系对急性损伤的优势作用。

基于医用纤维优良的生物相容性和生物降解性的特点, 以人造纤维为框架, 有目的培育生物组织具有重大意义。碎片纤维的易载药、易实现缓控释的特点, 使药物分装于不同的纤维在其他疾病研究领域中有较强的应用前景。

6.3. 生物材料

生物材料具有储量大、无毒、可再生和生物相容性良好的特点, 是近年来药物载体研究领域的热点所在。生物质凝胶的原材料来自于生物体, 例如用人血浆与中药单体结合制备的载药凝胶效果优异; Huang [43]等制备了 AS-IV/细胞/血浆凝胶, 结果表明, AS-IV/细胞/血浆凝胶对裸鼠全层皮肤缺损的 14 天修复率可达到 90% 以上。细胞膜质作为药物的包被材料, 其会以融合的形式把药物送进细胞内部, 可明显提高药物的生物利用度; 该课题组制备了 AS-IV 外泌体, 以内皮祖细胞为实验对象, 结果显示, 其可明显地促进血管生成相关蛋白的表达和内皮祖细胞的管形成能力, 这可能与外泌体可能提高了 AS-IV 的生物利用度有关[15]。

6.4. 其他

载药水凝胶结合物理杀菌手段治疗感染创面, 可提高杀菌效率的同时减少昂贵和有毒药物的应用, Liu [44]等报告了 AS-IV 治疗感染性创面的相关研究, 设计了一种以 PEG 为外壳装载 AS-IV 的介孔二氧化硅复合二维黑磷纳米片的新型喷雾剂型, 黑磷纳米片具有的光热效应可破坏细菌生物膜具有杀菌的作用, 介孔二氧化硅是 AS-IV 的主要载体, 解离出的硅离子也可以使巨噬细胞极化为 M2 型发挥抗炎的作用。

利用剂型优势来优化 AS-IV 治疗伤口的相关研究目前还处于初步探索阶段, 像水凝胶和喷雾结合、以及载药基质和纳米技术结合的复合剂型相比于单一载体而言具备多种功能, 将更具发展潜力。

相比较其他材料而言, 在目前能用于机体的水凝胶材料的原材料大多数来源于生物, 生物材料具有

优良的可再生性、生物相容性、生物降解性、多功能性和较好的安全性并且储量巨大；因此治疗伤口的相关载体应该尽可能的集中于水凝胶和生物材料材料的开发。近年来仿生学的发展亦是火热，例如：水凝胶可以通过模仿生物黏附机制，仿造出粘附性优越的功能性材料；因此，是否可以把载药材料和仿生学技术相结合创造出更有利于伤口愈合的相关载体，这对伤口的治疗具有重要意义。

难愈性伤口的治疗在临床上通常不仅仅只采用一种疗法去治疗；就减压疗法治疗伤口来看，其可以和敷料进行结合，当其应用于缺损性伤口时可以形成一个相对密闭的空间，在进行给药的同时亦可以形成负压环境，从而达到事半功倍的作用。此外，伤口的治疗方法还包括氧气疗法、电刺激疗法、光刺激疗法、离子疗法、组织工程疗法和基因工程疗法等等，诸如此类，这些疗法与负载有中药单体的功能性敷料相结合将成为接下来的发展趋势。

清创术是保证创口能够顺利且快速愈合的一项基本操作，在应用载药的功能性敷料的前后必要时都要考虑到与此术相结合。

此外，很多敷料都是由一种或几种单体合成的聚合物，能够作为敷料的聚合物材料根据其治疗目的可分为有毒和无毒。大多数敷料的基本要求是有良好的生物相容性、无毒和经济，但很多合成敷料的单体具有毒性，因此，如何去除新型材料中的有毒成分，和对去除毒性成分后的敷料进行系统的安全性评价，这对敷料的发展和相关的载药系统的发展至关重要。

7. 结语与展望

综上所述，AS-IV 可保护血管，控制炎症，调节胶原的合成与转换，促进成纤维细胞和上皮细胞的增殖、迁移和分化，保护神经，对伤口的愈合有促进作用，在炎症调节和胶原形成的方面可能还存在双向调节作用。相关的剂型研究也支持优秀的 AS-IV 载药体系可促进和更好地促进伤口愈合的说法，并且具有再度开发的價值。

随着中医药现代化、数据挖掘、实验技术、生物信息学等技术的进步与发展，AS-IV 的研究也愈发深入，目前 AS-IV 治疗伤口的优势包括但不局限于：① 黄芪甲苷作为黄芪的有效单体，用于治疗伤口可能更具针对性；② AS-IV 常和载体结合应用，因此其更易被修饰成针对伤口愈合的功能性药剂，合适的载体也可提高黄芪甲苷的生物利用度[45]；③ AS-IV 可从多种方向和多种机制调节伤口愈合级联中的相关因子；④ 可促进伤口愈合和抑制疤痕形成。但在研究中仍存在问题：① AS-IV 治疗伤口的研究以基础研究为主，临床研究相对缺乏；② AS-IV 没有统一的剂量标准，因此在后续的研究中需进一步确定 AS-IV 的安全性和有效剂量，制定更安全的用药方案；③ AS-IV 与伤口的相关研究大多都集中在其对伤口愈合级联反应过程中相关因子的机制调节，直接说明 AS-IV 治疗伤口的机制研究相对缺乏。因此在今后的研究中可以通过分子生物学、药理学、多组学研究等方法，为 AS-IV 的临床研究提供更加准确的理论支持，能够更加精准地对 AS-IV 治疗伤口的临床作用机制进行研究与探讨，实现全方位探索 AS-IV 治疗伤口的作用机制，提高伤口的临床疗效，这也需要进一步的实验探索和研究加以佐证。

此外，中药的配伍和炮制是中药的基本应用形式。配伍后，中药复方往往能更高效地发挥治疗作用。中药的单一有效成分虽在一定程度上具有代表性，但不能完全代替单味中药或中药复方。所以，中药单体之间的协同作用关系，可作为进一步的研究方向。

随着中国人口逐渐步入老龄化，其抗病能力的减弱和容易损伤的机体再加上很多情况都容易导致伤口形成，例如：糖尿病、感染、长期卧床的相关疾病以及癌症等，很大可能会进入一个伤口类疾病高发的时间段，这使得将来治疗伤口的相关措施迫切需要在临床上得到落实。诸如 AS-IV 之类的有治疗伤口功效的在研药物，迫切地需要让机制研究更加深化，使机制的研究向大样本多中心随机对照的临床研究过渡。安全，高效，经济亦是要牢牢把握，不可忽视。

基金项目

内蒙古自治区自然科学基金项目(No. 2020LH02011)。

参考文献

- [1] Xu, Y., Chen, H., Fang, Y., *et al.* (2022) Hydrogel Combined with Phototherapy in Wound Healing. *Advanced Healthcare Materials*, **11**, Article ID: 2200494. <https://doi.org/10.1002/adhm.202200494>
- [2] Son, Y.J., John, W.T., Zhou, Y., *et al.* (2019) Biomaterials and Controlled Release Strategy for Epithelial Wound Healing. *Biomaterials Science*, **7**, 4444-4471. <https://doi.org/10.1039/C9BM00456D>
- [3] 王彤(综述), 刘毅(审校). 脂肪间充质干细胞在创面愈合中的应用[J]. 中国美容医学, 2022, 31(2): 172-177.
- [4] Li, H., Xu, J., Zhang, Y., *et al.* (2022) Astragaloside IV Alleviates Senescence of Vascular Smooth Muscle Cells through Activating Parkin-Mediated Mitophagy. *Human Cell*, **35**, 1684-1696. <https://doi.org/10.1007/s13577-022-00758-6>
- [5] Zhang, D., Li, J., Zhang, Y., *et al.* (2018) Astragaloside IV Inhibits Angiotensin II-Stimulated Proliferation of Rat Vascular Smooth Muscle Cells via the Regulation of CDK2 Activity. *Life Sciences*, **200**, 105-109. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.03.036>
- [6] Chen, Z., Cai, Y., Zhang, W., *et al.* (2014) Astragaloside IV Inhibits Platelet-Derived Growth Factor-BB-Stimulated Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells via the Inhibition of P38 MAPK Signaling. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **8**, 1253-1258. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1905>
- [7] 张瀚元, 张秀英, 施路一. 疾病的炎症本质及其中药干预[J]. 西北农业学报, 2017, 26(1): 1-13.
- [8] Leng, B., Tang, F., Lu, M., *et al.* (2018) Astragaloside IV Improves Vascular Endothelial Dysfunction by Inhibiting the TLR4/NF- κ B Signaling Pathway. *Life Sciences*, **209**, 111-121. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.07.053>
- [9] Qian, W., Cai, X., Qian, Q., *et al.* (2019) Astragaloside IV Protects Endothelial Progenitor Cells from the Damage of Ox-LDL via the LOX-1/NLRP3 Inflammasome Pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 2579-2589. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S207774>
- [10] Leng, B., Li, C., Sun, Y., *et al.* (2020) Protective Effect of Astragaloside IV on High Glucose-Induced Endothelial Dysfunction via Inhibition of P2X7R Dependent P38 MAPK Signaling Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 5070415. <https://doi.org/10.1155/2020/5070415>
- [11] Zhu, Z., Li, J., Zhang, X., *et al.* (2019) Astragaloside IV Protects against Oxidized Low-Density Lipoprotein (Ox-LDL)-Induced Endothelial Cell Injury by Reducing Oxidative Stress and Inflammation. *Medical Science Monitor*, **25**, 2132-2140. <https://doi.org/10.12659/MSM.912894>
- [12] You, L., Fang, Z., Shen, G., *et al.* (2019) Astragaloside IV Prevents High Glucose-Induced Cell Apoptosis and Inflammatory Reactions through Inhibition of the JNK Pathway in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Molecular Medicine Reports*, **19**, 1603-1612. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9812>
- [13] Yu, J.M., Zhang, X.B., Jiang, W., *et al.* (2015) Astragalosides Promote Angiogenesis via Vascular Endothelial Growth Factor and Basic Fibroblast Growth Factor in a Rat Model of Myocardial Infarction. *Molecular Medicine Reports*, **12**, 6718-6726. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4307>
- [14] Wang, S., Chen, J., Fu, Y., *et al.* (2015) Promotion of Astragaloside IV for EA-Hy926 Cell Proliferation and Angiogenic Activity via ERK $\frac{1}{2}$ Pathway. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, **15**, 4239-4244. <https://doi.org/10.1166/jnn.2015.9785>
- [15] Zou, X., Xiao, H., Bai, X., *et al.* (2022) Astragaloside IV Drug-Loaded Exosomes (AS-IV EXOs) Derived from Endothelial Progenitor Cells Improve the Viability and Tube Formation in High-Glucose Impaired Human Endothelial Cells by Promoting MiR-214 Expression. *Endokrynologia Polska*, **73**, 336-345. <https://doi.org/10.5603/EP.a2022.0011>
- [16] Wang, B., Zhang, C., Chu, D., *et al.* (2021) Astragaloside IV Improves Angiogenesis under Hypoxic Conditions by Enhancing Hypoxia-Inducible Factor-1 α SUMOylation. *Molecular Medicine Reports*, **23**, Article No. 244. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11883>
- [17] Zhang, Y., Hu, G., Li, S., *et al.* (2012) Pro-Angiogenic Activity of Astragaloside IV in HUVECs *in Vitro* and Zebrafish *in Vivo*. *Molecular Medicine Reports*, **5**, 805-811.
- [18] Li, L., Gan, H., Jin, H., *et al.* (2021) Astragaloside IV Promotes Microglia/Macrophages M2 Polarization and Enhances Neurogenesis and Angiogenesis through PPAR γ Pathway after Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. *International Immunopharmacology*, **92**, Article ID: 107335. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107335>
- [19] 李余杰. 氢气通过Nrf-2/HO-1信号通路抑制氧化应激反应促进创面愈合的研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 中国

中国人民解放军陆军军医大学, 2022.

- [20] Nie, Q., Zhu, L., Zhang, L., *et al.* (2019) Astragaloside IV Protects against Hyperglycemia-Induced Vascular Endothelial Dysfunction by Inhibiting Oxidative Stress and Calpain-1 Activation. *Life Sciences*, **232**, Article ID: 116662. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116662>
- [21] Wang, B.S., Ma, X.F., Zhang, C.Y., *et al.* (2021) Astragaloside IV Improves Angiogenesis and Promotes Wound Healing in Diabetic Rats via the Activation of the SUMOylation Pathway. *Biomedical and Environmental Sciences*, **34**, 124-129.
- [22] Qiu, L.H., Xie, X.J., Zhang, B.Q., *et al.* (2010) Astragaloside IV Improves Homocysteine-Induced Acute Phase Endothelial Dysfunction via Antioxidation. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **33**, 641-646. <https://doi.org/10.1248/bpb.33.641>
- [23] Zhang, Y., Mao, X.D., Cao, A.L., *et al.* (2021) Astragaloside IV Prevents Endothelial Dysfunction by Improving Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Mouse Aortas. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **22**, Article No. 1197. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10631>
- [24] 张丽华. 三七总皂甙对人内皮源性一氧化氮合酶基因启动子活性的影响[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军第一军医大学, 2003.
- [25] Zhao, F., Meng, Y., Zhang, X.F., *et al.* (2022) Protective Effect of Astragaloside IV on Chronic Intermittent Hypoxia-Induced Vascular Endothelial Dysfunction through the Calpain-1/SIRT1/AMPK Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 920977. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.920977>
- [26] Li, Z., Zhang, S., Cao, L., *et al.* (2018) Tanshinone IIA and Astragaloside IV Promote the Angiogenesis of Mesenchymal Stem Cell-Derived Endothelial Cell-Like Cells via Upregulation of Cx37, Cx40 and Cx43. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **15**, 1847-1854. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6428>
- [27] Wang, W., Shen, Z., Tang, Y., *et al.* (2022) Astragaloside IV Promotes the Angiogenic Capacity of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in a Hindlimb Ischemia Model by FAK Phosphorylation via CXCR2. *Phytomedicine*, **96**, Article ID: 153908. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153908>
- [28] Gong, F., Qu, R., Li, Y., *et al.* (2022) *Astragalus mongholicus*: A Review of Its Anti-Fibrosis Properties. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 976561. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.976561>
- [29] Sevimli-Gur, C., Onbasillar, İ., Atilla, P., *et al.* (2011) *In Vitro* Growth Stimulatory and *in Vivo* Wound Healing Studies on Cycloartane-Type Saponins of *Astragalus* genus. *Journal of Ethnopharmacology*, **134**, 844-850. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.01.030>
- [30] Chen, X., Peng, L.H., Li, N., *et al.* (2012) The Healing and Anti-Scar Effects of Astragaloside IV on the Wound Repair *in Vitro* and *in Vivo*. *Journal of Ethnopharmacology*, **139**, 721-727. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.11.035>
- [31] Luo, X., Huang, P., Yuan, B., *et al.* (2016) Astragaloside IV Enhances Diabetic Wound Healing Involving Upregulation of Alternatively Activated Macrophages. *International Immunopharmacology*, **35**, 22-28. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.03.020>
- [32] Yuval, R., Arianna, M., Emanuela, C., *et al.* (2015) The Role of PPAR γ -Mediated Signalling in Skin Biology and Pathology: New Targets and Opportunities for Clinical Dermatology. *Experimental Dermatology*, **24**(4), 245-251. <https://doi.org/10.1111/exd.12647>
- [33] Yan, Y., Minao, F., Sanae, N., *et al.* (2015) Various Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)- γ Agonists Differently Induce Differentiation of Cultured Human Keratinocytes. *Experimental Dermatology*, **24**, 62-65. <https://doi.org/10.1111/exd.12571>
- [34] Ivanov, E., Akhmetshina, M., Erdiakov, A., *et al.* (2023) Sympathetic System in Wound Healing: Multistage Control in Normal and Diabetic Skin. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 2045. <https://doi.org/10.3390/ijms24032045>
- [35] Ni, G., Liang, C., Wang, J., *et al.* (2020) Astragaloside IV Improves Neurobehavior and Promotes Hippocampal Neurogenesis in MCAO Rats Through BDNF-TrkB Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **130**, Article ID: 110353. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110353>
- [36] Peng, L.H., Chen, X., Chen, L., *et al.* (2012) Topical Astragaloside IV-Releasing Hydrogel Improves Healing of Skin Wounds *in Vivo*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **35**, 881-888. <https://doi.org/10.1248/bpb.35.881>
- [37] Chen, X., Peng, L.H., Shan, Y.H., *et al.* (2013) Astragaloside IV-Loaded Nanoparticle-Enriched Hydrogel Induces Wound Healing and Anti-Scar Activity through Topical Delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, **447**, 171-181. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.02.054>
- [38] Zhang, D., Huang, Q., *et al.* (2020) Encapsulation of Astragaloside with Matrix Metalloproteinase-2-Responsive Hyaluronic Acid End-Conjugated Polyamidoamine Dendrimers Improves Wound Healing in Diabetes. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, **16**, 1229-1240. <https://doi.org/10.1166/jbn.2020.2971>

-
- [39] Shan, Y.H., Peng, L.H., Liu, X., *et al.* (2015) Silk Fibroin/Gelatin Electrospun Nanofibrous Dressing Functionalized with Astragaloside IV Induces Healing and Anti-Scar Effects on Burn Wound. *International Journal of Pharmaceutics*, **479**, 291-301. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.12.067>
- [40] Wang, H., Zhang, Y., Xia, T., *et al.* (2013) Synergistic Promotion of Blood Vessel Regeneration by Astragaloside IV and Ferulic Acid from Electrospun Fibrous Mats. *Molecular Pharmaceutics*, **10**, 2394-2403. <https://doi.org/10.1021/mp400031y>
- [41] Li, H., Wan, H., Xia, T., *et al.* (2015) Therapeutic Angiogenesis in Ischemic Muscles after Local Injection of Fragmented Fibers with Loaded Traditional Chinese Medicine. *Nanoscale*, **7**, 13075-13087. <https://doi.org/10.1039/C5NR02005K>
- [42] Zhang, D., Li, L., Shan, Y., *et al.* (2019) *In Vivo* Study of Silk Fibroin/Gelatin Electrospun Nanofiber Dressing Loaded with Astragaloside IV on the Effect of Promoting Wound Healing and Relieving Scar. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **52**, 272-281. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.04.021>
- [43] Huang, N.C., Dai, L.G., Kang, L.Y., *et al.* (2021) Beneficial Effects of Astragaloside IV-Treated and 3-Dimensional-Cultured Endothelial Progenitor Cells on Angiogenesis and Wound Healing. *Annals of Plastic Surgery*, **86**, S3-S12. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000002655>
- [44] Liu, L., Wang, W., Hong, W., *et al.* (2022) Photothermal 2D Nanosheets Combined with Astragaloside IV for Antibacterial Properties and Promoting Angiogenesis to Treat Infected Wounds. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **9**, Article No. 1482. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.826011>
- [45] 黄昭峰, 徐丽. 黄芪甲苷纳米胶束的制备及 Caco-2 单层细胞转运研究[J]. 西北药学杂志, 2022, 37(2): 94-98.