

积雪草苷预防皮瓣坏死相关机制的研究进展

曲芳汶 谢子悦 林清华 综述, 焦虎 审校

(中国医学科学院整形外科医院瘢痕与创面治疗科 北京 100043)

[摘要] 积雪草苷是从中药积雪草中提取的三萜类衍生物, 具有促进伤口愈合、抗氧化、抗炎、抗细胞凋亡等药理活性。近年来研究表明积雪草苷可提升皮瓣存活率, 有望成为皮瓣术后预防皮瓣坏死的干预药物。本文综述了积雪草苷预防皮瓣坏死的相关机制及研究进展, 涵盖积雪草苷促进血管生成、减轻缺血再灌注损伤、促进伤口愈合及新型给药系统等方面, 为其在提高皮瓣术后成活率方面的临床应用提供理论依据。

[关键词] 积雪草苷; 皮瓣坏死; 缺血再灌注损伤; 伤口愈合; 研究进展

[中图分类号] G353.11 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455 (2026) 06-0190-04

Research Progress on Mechanisms of Asiaticoside in Preventing Flap Necrosis

QU Fangwen, XIE Ziyue, LIN Qinghua, JIAO Hu

(Department of Scar and Wound Treatment, Plastic Surgery Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100043, China)

Abstract: Asiaticoside, a triterpenoid derivative extracted from the traditional Chinese herb *Centella asiatica*, exhibits various pharmacological activities including promoting wound healing, antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects. Recent studies indicate that asiaticoside can improve the survival rate of flap, suggesting its potential as an interventional agent for preventing flap necrosis postoperatively. This review summarizes the mechanisms underlying asiaticoside's prevention of flap necrosis, including promoting angiogenesis, alleviating ischemia reperfusion injury, promoting wound healing and novel drug delivery systems. The findings provide a theoretical basis for the clinical application of asiaticoside in enhancing postoperative skin flap survival rates.

Key words: asiaticoside; flap necrosis; ischemia-reperfusion injury; wound healing; research progress

皮瓣转移是修复组织缺损的主要手段, 其中任意皮瓣应用广泛, 常用于修复创伤或肿瘤切除所致缺损。该类皮瓣不含轴型血管, 其血供依赖皮下血管丛及真皮血管网。尽管皮瓣设计与手术技术不断提高, 血运障碍仍是术后常见并发症, 可导致皮瓣坏死。有研究表明, 皮瓣远端坏死率高达20%~33%^[1]。皮瓣坏死可能导致手术失败, 增加患者痛苦并延长住院时间。因此, 改善皮瓣血供、降低皮瓣坏死率一直是皮瓣外科研究的重点, 而药物干预是研究热点之一。植物化学物质由于独特的抗炎、抗氧化、抗凋亡和促进毛细血管形成等作用得到广泛关注^[2]。积雪草苷($C_{48}H_{78}O_{19}$)是从积雪草中提取的三萜糖苷类主要活性成分之一^[3], 见图1。现代药理学研究证实, 积雪草苷具有抑制促炎因子与细胞、抗细菌感染、抑制氧化应激、促进细胞外基质(如纤维连接蛋白、胶原)合成等作用^[4]。临床研究显示其在促进创面愈合、保护肠道屏障等方面具有应用价值^[5-6]。近年研究显示, 积雪草苷展现出多重生物活性和组织保护作用, 可能是提高皮瓣存活率的理想药物^[7-8]。本文

旨在综述积雪草苷预防皮瓣坏死的作用机制, 为该药的临床应用转化及未来研究提供参考。

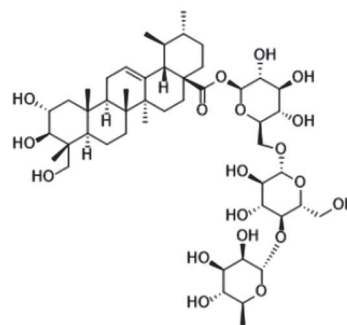


图1 积雪草苷结构式

1 积雪草苷通过促进血管内皮生长因子(VEGF)分泌促进血管生成

新生血管对皮瓣存活至关重要, VEGF能够提高微血管通透性, 通过促进有丝分裂促进血管内皮细胞增殖、通

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(编号: 2024-I2M-C&T-B-081)

通信作者: 焦虎, 副主任医师; 研究方向为瘢痕与创面修复。E-mail: jiaohu2006@126.com

第一作者: 曲芳汶, 硕士研究生; 研究方向为瘢痕与创面修复。E-mail: s2023004007@pumc.edu.cn

过诱导抗凋亡蛋白合成提高血管内皮细胞生存活性^[9],从而诱导新生血管生成和皮瓣再血管化。研究证实,外源性VEGF能显著提升皮瓣血管密度、改善血液灌注,从而提高皮瓣存活率^[10]。Yang G等^[11]发现,负载积雪草苷与镁离子的丝素纳米纤维水凝胶处理的静脉内皮细胞中VEGF的表达量显著高于空白对照组;在小鼠皮肤全层创面模型中,积雪草苷水凝胶处理组的血管密度在第7天即伤口愈合阶段明显高于对照组,创面愈合速度也更快。随后,有学者深入研究发现,积雪草苷可通过多种机制促进VEGF生成。Nie X等^[12]在大鼠糖尿病溃疡模型中发现,积雪草苷一氧化氮凝胶通过激活Wnt/ β -catenin信号通路,抑制GSK-3 β 、稳定 β -catenin蛋白,进而上调VEGF表达,促进溃疡愈合。另一项研究提示,低剂量积雪草苷在烧伤创面中,可通过增强角质形成细胞中单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的产生,诱导巨噬细胞分泌白细胞介素-1 β (IL-1 β),进而提高创面VEGF水平^[13]。Feng X等^[14]在建立大鼠麦克法兰背侧任意皮瓣模型中评估了积雪草苷的作用,皮瓣血管造影和激光多普勒成像显示,与对照组相比,积雪草苷组的VEGF表达量、平均血管密度及血液灌注明显增加,皮瓣存活率亦相应提高。该结果直接证实,积雪草苷可以通过增强VEGF表达,增加皮瓣的血管数量,从而提高皮瓣的存活率。

2 积雪草苷减轻缺血再灌注损伤

缺血再灌注损伤是皮瓣坏死的关键诱因。皮瓣移植术中,离断供区血管导致缺血,恢复血液灌注时,组织损伤反而加重,此过程称为缺血再灌注^[15]。缺血再灌注引发损伤的主要机制包括:氧化应激、炎症级联反应和细胞凋亡^[16]。

2.1 抑制氧化应激:缺血再灌注初期,内皮细胞产生大量活性氧(ROS),破坏血管内皮,增加血管通透性,破坏线粒体电子传递链,导致三磷酸腺苷(ATP)合成受阻,膜转运蛋白功能失常,导致细胞肿胀,代谢功能障碍^[17-18]。研究表明^[19-20],积雪草苷有显著的抗氧化作用:在氧化应激的静脉内皮细胞模型中,积雪草苷预处理可使抗氧化酶(SOD)活性水平显著升高,氧自由基表达明显降低,细胞凋亡蛋白相关通路p53/Bcl-2/Caspase-3明显抑制,提示积雪草苷可以通过提高抗氧化酶水平来清除氧自由基,通过抑制ROS进而抑制ROS依赖性的p53/Bcl-2/Caspase-3信号通路从而减轻氧化应激损伤。此外,高伟阳等^[21]通过构建缺血超长皮瓣模型,发现积雪草苷可通过逆转活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)的表达水平,发挥清除自由基及抗脂质过氧化的功效,显著提升皮瓣存活率。

2.2 抑制炎症反应:缺血再灌注会触发强烈的局部炎症级联反应。缺血再灌注导致的损伤甚至死亡的细胞会释放线粒体DNA,ATP和钙离子激活NF- κ B通路,诱导白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和IL-18等促炎因子释放^[22]。且炎症因子聚集的中性粒细胞产生高水平的ROS、髓过氧化物酶和蛋白酶,加剧局部血管和

组织损伤。以往研究证明,积雪草苷有炎症抑制作用,在大鼠大脑中动脉闭塞模型研究中,研究人员发现相较于对照组,积雪草苷组中缺血再灌注诱导的NOD2/MAPK/NF- κ B信号通路明显被抑制,下游促炎因子产生亦相应减少^[23]。体外验证实验也表明,积雪草苷能够明显降低氧-葡萄糖剥夺一再灌注诱导的细胞炎症^[23]。此外,积雪草苷能够直接抑制大鼠皮下组织中炎症细胞及炎症因子的产生:负载积雪草苷的皮下植入物实验显示,对比未负载积雪草苷的对照组,实验组大鼠皮下组织2周和4周后的急性炎症反应及炎症细胞浸润均明显减少^[24]。同时,积雪草苷负载实验组中,免疫组化结果提示,M1巨噬细胞所占比例明显小于对照组,M2型巨噬细胞高于对照组。说明积雪草苷能够促进巨噬细胞的促炎症亚型转变为抗炎亚型,即M1型巨噬细胞转变为M2型巨噬细胞,从而抑制皮下炎症反应。此外,积雪草苷抑制环氧合酶和脂氧合酶活性,减少前列腺素PGE2的产生^[25]。在皮瓣缺血再灌注小鼠模型中,积雪草苷下调了TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等再灌注损伤产生的促炎因子,从而提高皮瓣成活率。

2.3 拮抗细胞凋亡:缺血再灌注导致细胞凋亡,诱导皮瓣坏死。在缺血再灌注细胞中,Wnt/ β -Catenin信号转导被抑制, β -catenin、cyclin D1、C-myc的表达下降,细胞正常的增殖分化代谢受阻,细胞凋亡增加。同时,缺血再灌注通过Wnt/ Ca^{2+} 通路介导 Ca^{2+} 积累,触发促凋亡蛋白caspase 8和氧自由基的产生,诱发细胞凋亡^[26]。以往有研究表明,积雪草苷能有效降低再灌注过程中的细胞凋亡^[23]。积雪草苷在糖尿病皮肤溃疡愈合过程中,能够激活Wnt/ β -Catenin信号通路,逆转缺血再灌注对cyclin D1、C-myc的抑制作用,从而拮抗细胞凋亡,促进组织修复,发挥保护作用^[12]。也有研究提示,血管内皮细胞氧化应激时,积雪草苷能够增加抗凋亡蛋白bcl-2表达,下调p53、Bax等促凋亡蛋白水平^[20]。在动物皮肤创面模型中,研究者发现积雪草苷能够明显降低促凋亡蛋白caspase 3的表达,并增加增殖细胞核抗原(PCNA)阳性细胞密度,从而防止创面细胞凋亡^[27]。

综上,积雪草苷能够通过多靶点抑制氧化应激、炎症反应和细胞凋亡,有效减轻皮瓣缺血再灌注损伤,其相关作用机制见图2。

3 积雪草苷促进皮瓣移植后创面愈合

皮瓣移植后,皮瓣边缘常因血液灌注不足、感染等原因发生坏死,导致移植伤口迁延不愈,进而形成巨大创面。积雪草苷不仅能提升皮瓣存活率,亦可显著促进皮瓣移植后创面愈合进程。已有研究提示,积雪草苷在促进伤口愈合过程中,可以刺激纤维连接蛋白和胶原合成增加,并促进上皮细胞迁移和成纤维细胞增殖从而收缩伤口,减少创面面积^[28]。在糖尿病大鼠背部切口模型中,积雪草苷一氧化氮水凝胶能够增强成纤维细胞增殖和胶原纤维沉积,从而促进创面基底肉芽生长,使创面上皮化。对比使

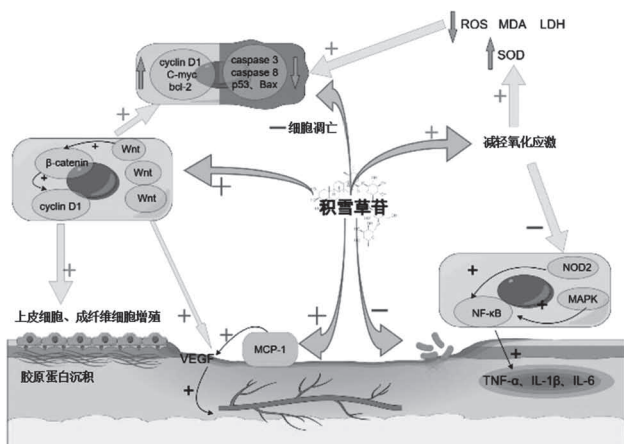


图2 积雪草苷机制示意图 (Figdraw绘制)

用人表皮生长因子溶液的对照组,在使用积雪草苷—氧化氮水凝胶的实验组中,细胞增殖通路和血管增生通路相关基因的mRNA表达水平更高,炎症因子水平更低,伤口愈合速率更快。组织学研究发现:给药3 d后,实验组表现出明显的毛细血管扩张充血,7 d后新的毛囊组织形成,上皮组织出现明显的角质化和成纤维细胞增加^[12]。此外,积雪草苷水凝胶能够上调Wnt/ β -Catenin信号通路蛋白的表达,进而激活Cyclin D1的转录,促进细胞增殖,从而加速糖尿病创面愈合^[12]。另有研究表明:积雪草苷促进创口愈合的同时,能够提高皮肤的抗拉强度,从而防止切缘开裂,进一步保障伤口愈合效果^[29]。积雪草苷通过上述机制有效促进皮瓣边缘创口的快速、高质量愈合,减少因创面不愈导致的继发损伤,是提升皮瓣整体成活率的重要保障。

4 积雪草苷抑制皮瓣移植后细菌感染

对于存在感染风险的创面,积雪草苷水凝胶敷料展现出显著的抗菌与抗炎协同效应。通过建立大鼠全层皮肤感染模型,学者发现应用积雪草苷水凝胶的创面炎症反应更轻,由于感染被抑制,创面缩小更快,且大肠埃希菌及金黄色葡萄球菌被明显抑制,抗菌效率 $>90\%$ ^[30]。大鼠烧伤伤口感染模型提示,负载积雪草苷的脂质体的水凝胶在体外对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌表现出优异的抗菌活性,且具有浓度依赖性(20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 浓度下,水凝胶抗菌活性超过99%),电镜观察到细菌胞膜干燥破裂^[31]。因此,积雪草苷水凝胶能够抑制皮瓣移植后的细菌感染和继发炎症反应,有效促进皮瓣移植切口愈合,进而提高皮瓣成活率。

5 纳米载体和水凝胶制剂增加积雪草苷生物利用度

现阶段积雪草苷预防皮瓣坏死的给药途径包括注射、口服和外用。积雪草苷的物理特性,如溶解度差(250 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、亲脂性差和高分子量(959.12 g/mol),导致其生物利用度低,限制了其临床应用^[32-33]。纳米载体与水凝胶制剂是提高积雪草苷生物利用度的有效策略。蚕丝纳米纤维能够包

载疏水性的积雪草苷颗粒,形成水性丝水凝胶,显著提高药物浓度并保留其生物活性,在体内和体外注射使用,相较于积雪草苷溶液,均表现出更好的炎症调节、血管再生和伤口愈合作用^[34]。Deng J等^[35]将积雪草苷纳米颗粒封装在葡聚糖/壳聚糖水凝胶中,形成有效的积雪草苷纳米颗粒体系,有效提高了积雪草苷局部药物浓度,从而刺激胶原蛋白合成,加速伤口愈合。纳米银颗粒与积雪草苷制备的纤维纳米敷料改善了药物的稳定性和控释时间^[36]。另一项结合积雪草苷和纳米银颗粒的泡沫敷料表现出更短的愈合时间和更快的上皮化^[37]。

6 小结和展望

综上所述,积雪草苷可通过间接促进内皮细胞分泌血管内皮生长因子(VEGF),进而增加新生血管的形成;同时,其能够从减少氧自由基生成、减轻炎症损伤、拮抗细胞凋亡、缓解氧化应激损伤、促进伤口愈合以及抑制细菌感染等多个维度,提高皮瓣的成活率。然而,当前关于积雪草苷提升皮瓣存活率的研究仍处于体外实验和动物实验阶段,且现有的给药方式会致使积雪草苷半衰期较短、血液浓度不稳定,生物利用度欠佳。纳米制剂能够克服口服给药局限性,但纳米材料的毒性、体内稳定性、长期安全性仍需要系统的临床前及临床研究深入评估。深入探索积雪草苷的作用机制并开发高效、安全的递送系统,对推动其在皮瓣外科的临床应用转化具有重要价值。

[参考文献]

- [1] Moran S L, Serletti J M. Outcome comparison between free and pedicled TRAM flap breast reconstruction in the obese patient[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2001,108(7):1954-1960.
- [2] Liu E, Gao H J, Zhao Y J, et al. The potential application of natural products in cutaneous wound healing: A review of preclinical evidence[J]. *Front Pharmacol*, 2022,13:900439.
- [3] Lim J, Lee H, Hong S, et al. Comparison of the antioxidant potency of four triterpenes of centella asiatica against oxidative stress[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024,13(4):483.
- [4] 秦慧真, 林思, 邓玲玉, 等. 积雪草苷的药理作用及机制研究进展[J]. *中国药房*, 2021,32(21):2683-2688.
- [5] 李凡, 曾黎, 刘朝东, 等. VSD联合羟基积雪草苷促进慢性创面愈合和血管生成的机制研究[J]. *中国美容医学*, 2023,32(9):48-53.
- [6] Liu K, Yin Y, Shi C, et al. Asiaticoside ameliorates DSS-induced colitis in mice by inhibiting inflammatory response, protecting intestinal barrier and regulating intestinal microecology[J]. *Phyther Res*, 2024,38(4):2023-2040.
- [7] 于海园, 董岭, 黄杰颖, 等. 积雪草化学成分与药理作用研究进展[J]. *江苏中医药*, 2026,58(2):79-83.
- [8] Witkowska K, Paczkowska-Walendowska M, Garbiec E, et al. Topical application of centella asiatica in wound healing: recent insights into mechanisms and clinical efficacy[J]. *Pharmaceutics*, 2024,16(10):1252.
- [9] Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation

- of physiological angiogenesis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001,280(6):1358-1366.
- [10]Paskal W, Gotowiec M, Stachura A, et al. VEGF and other gene therapies improve flap survival-A systematic review and meta-analysis of preclinical studies[J]. *Int J Mol Sci*, 2024,25(5):2622.
- [11]Yang G, Liu L, Xiao L, et al. Accelerated scarless wound healing by dynamical regulation of angiogenesis and inflammation with immobilized asiaticoside and magnesium ions in silk nanofiber hydrogels[J]. *J Mater Chem B*, 2024,12(45):11670-11684.
- [12]Nie X, Zhang H, Shi X, et al. Asiaticoside nitric oxide gel accelerates diabetic cutaneous ulcers healing by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020,79:106109.
- [13]Kimura Y, Sumiyoshi M, Samukawa K, et al. Facilitating action of asiaticoside at low doses on burn wound repair and its mechanism[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008,584(2-3):415-423.
- [14]Feng X, Huang D, Lin D, et al. Effects of asiaticoside treatment on the survival of random skin flaps in rats[J]. *J Invest Surg*, 2021,34(1):107-117.
- [15]Kyung H W, Lee S, Kwon H, et al. The effect of botulinum toxin a on the NADPH oxidase system and ischemia-reperfusion injury[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2024,154(1):100-111.
- [16]Ooms M, Winnand P, Heitzer M, et al. Free flap perfusion in microvascular head and neck reconstruction: influence of the number of ischemia intervals and ischemia duration-A retrospective study[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2024,53:1916.
- [17]Siemionow M, Arslan E. Ischemia/reperfusion injury: A review in relation to free tissue transfers[J]. *Microsurgery*, 2004,24(6):468-475.
- [18]Wu M Y, Yiang G T, Liao W T, et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018,46(4):1650-1667.
- [19]Zhao J, Shi J, Shan Y, et al. Asiaticoside inhibits TGF- β 1-induced mesothelia l-mesenchymal transition and oxidative stress via the Nrf2/HO-1 signaling pathway in the human peritoneal mesothelial cell line HMrSV5[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2020,25:33.
- [20]Liang Z, Chen Y, Gu R, et al. Asiaticoside prevents oxidative stress and apoptosis in endothelial cells by activating ROS-dependent p53/Bcl-2/Caspase-3 signaling pathway[J]. *Curr Mol Med*, 2023,23(10):1116-1129.
- [21]高伟阳, 林丁盛, 林雨婷, 等. 积雪草苷在促进缺血超长随意皮瓣存活的作用:CN201910124342.7[P].2019-04-16.
- [22]Liao S, Luo J, Kadier T, et al. Mitochondrial DNA release contributes to intestinal ischemia/reperfusion injury[J]. *Front Pharmacol*, 2022,13:854994.
- [23]Zhang C, Chen S, Zhang Z, et al. Asiaticoside alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury via NOD2/Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/Nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2020,26:920325.
- [24]Huang J, Zhou X, Shen Y, et al. Asiaticoside loading into polylactic-co-glycolic acid electrospun nanofibers attenuates host inflammatory response and promotes M2 macrophage polarization[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2020,108(1):69-80.
- [25]Bandopadhyay S, Mandal S, Ghorai M, et al. Therapeutic properties and pharmacological activities of asiaticoside and madecassoside: A review[J]. *J Cell Mol Med*, 2023,27(5):593-608.
- [26]Zhang M, Liu Q, Meng H, et al. Ischemia-reperfusion injury: Molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024,9(1):12.
- [27]Verma N, Kumari U, Mittal S, et al. Effect of asiaticoside on the healing of skin wounds in the carp *Cirrhinus mrigala*: An immunohistochemical investigation[J]. *Tissue Cell*, 2017,49(6):734-745.
- [28]Phaechamud T, Yodkhum K, Charoenteeraboon J, et al. Chitosan-aluminum monostearate composite sponge dressing containing asiaticoside for wound healing and angiogenesis promotion in chronic wound[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2015,50:210-225.
- [29]Hu Q, Xie N, Liao K, et al. An injectable thermosensitive Pluronic F127/hyaluronic acid hydrogel loaded with human umbilical cord mesenchymal stem cells and asiaticoside microspheres for uterine scar repair[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022,219:96-108.
- [30]Chen X, Zhang H, Liang Y, et al. Inflammation-modulating antibacterial hydrogel sustained release asiaticoside for infection wound healing[J]. *Biomater Adv*, 2023,147:213302.
- [31]Feng L, Liu Y, Chen Y, et al. Injectable antibacterial hydrogel with asiaticoside-loaded liposomes and ultrafine silver nanosilver particles promotes healing of burn-infected wounds[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023,12(22):2203201.
- [32]Li H, Peng Q, Guo Y, et al. Preparation and in vitro and in vivo study of asiaticoside-loaded nanoemulsions and nanoemulsions-based gels for transdermal delivery[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020,15:3123-3136.
- [33]Zhang C Z, Niu J, Chong Y S, et al. Porous microspheres as promising vehicles for the topical delivery of poorly soluble asiaticoside accelerate wound healing and inhibit scar formation in vitro & in vivo[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016,109:1-13.
- [34]Liu L, Ding Z, Yang Y, et al. Asiaticoside-laden silk nanofiber hydrogels to regulate inflammation and angiogenesis for scarless skin regeneration[J]. *Biomater Sci*, 2021,9(15):5227-5236.
- [35]Deng J, Li J, Yan L, et al. Accelerated, injectable, self-healing, scarless wound dressings using rGO reinforced dextran/chitosan hydrogels incorporated with PDA-loaded asiaticoside[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024,278(2):134424.
- [36]Han W, Wang L, Sun J, et al. Dual-drug-loaded core-shell electrospun nanofiber dressing for deep burns[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2024,7(2):1179-1190.
- [37]Namviriyachote N, Muangman P, Chinaronchai K, et al. Polyurethane-biomacromolecule combined foam dressing containing asiaticoside: fabrication, characterization and clinical efficacy for traumatic dermal wound treatment[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020,143:510-520.

[收稿日期]2025-04-23

本文引用格式: 曲芳汶, 谢子悦, 林清华, 等. 积雪草苷预防皮瓣坏死相关机制的研究进展[J]. 中国美容医学, 2026, 35(6): 190-193.