

DOI: 10.19403/j.cnki.1671-1521.2022.04.012

人 参 皂 苷 对 皮 肤 创 伤 修 复 研 究 进 展

杨 敏,丁传波,吴雅茹,林 璨
(吉林农业科技学院·吉林 吉林·132001)

摘 要:皮肤是人体最大的器官,保护人体免受外界环境的干扰。皮肤的完整性受到伤害时可能会导致机体功能受损,甚至死亡。各种急、慢性皮肤损伤严重影响广大患者的生活质量。近年来,中药单体治疗皮肤创伤修复的相关研究逐渐增多,其中人参皂苷的瘢痕修复作用逐渐被开发出来。本文以“人参皂苷”、“Rg3”、“皮肤创伤”、“瘢痕”、“机制”等为检索关键词在中国知网、万方数据库等平台中组合查询 2008~2022 年发表的相关文献,归纳人参及其活性成分对皮肤创伤的修复作用机制,以期为人参皂苷主要成分开发成皮肤创伤修复治疗性药物及产品提供参考。

关键词:人参皂苷;皮肤创伤修复;皮肤细胞;研究进展

皮肤创伤愈合是指由于遭受外力作用,皮肤组织出现离断或缺损后的愈合过程,包括各种组织的再生和肉芽组织增生、瘢痕组织形成的复杂组合,表现出各种过程的协同作用。人的皮肤深层创伤后愈合的方式为纤维性修复,在修复过程中,创面基底肉芽组织,创缘表皮增殖并且向创面中央迁移,最终覆盖创面,完成愈合^[1]。病理性瘢痕是创伤后最常见的并发症,易影响到皮肤的美观甚至造成功能障碍,从而影响患者的身心健康。但其发生机制尚未完全明确,目前仍缺乏简易有效的防治方法。近年来,中药单体治疗皮肤创伤修复的相关研究逐渐增多,其中人参皂苷的瘢痕修复作用逐渐被开发出来。本文拟从目前人参皂苷对皮肤创伤修复的作用机制方面作一综述,以供后续人参皂苷在皮肤创伤修复方面的研究参考。

1 皮肤创伤修复的过程与相关机理

皮肤创伤修复的过程包括四个阶段。

1.1 凝血期

血管受到损伤出血后,血管进行收缩,促进血小板在破损的血管处大量聚集,然后经过血纤维蛋白的相互交换联系,产生纤维蛋白并形成交叉的网状结构。能够堵住破损的血管进行止血。渗出血管的血液经过血小板的作用在皮肤创面进行凝固形成血凝块,此过程称为凝血期。

1.2 炎症期

中性粒细胞先到达创伤面生成活性氧和基质金属蛋白酶清理伤口碎片和病菌。然后单核细胞抵达伤口后分化为巨噬细胞,巨噬细胞则摄取细菌和碎片,并释放生长因子招募成纤维细胞、角质形成细胞和血管内皮细胞。是清除细菌和细胞碎片的过程。

1.3 增殖期

这个时期的角质转化为细胞和成纤维细胞,并进行增殖和转移。转移到创伤区的成纤维细胞产生了胶原蛋白并且取代之前的血纤维蛋白。此外,这个时期伴随血管形成。新产生的血管为伤口的愈合提供营养及氧气,微血管的内皮细胞转移到了伤口区,并且分化成了端细胞和柄细胞,二者相连,再次向外分支形成了新的毛细血管,称之为皮肤创伤修复的增殖期。

1.4 重塑期

经过成纤维细胞的影响,表角质形成细胞转移到瘢痕区,生成不同层次的表皮。成纤维细胞能够在表皮干细胞作用下变为肌成纤维细胞,肌成纤维细胞可以闭合创面伤口,部分肌成纤维细胞可以转变为脂肪细胞,把胶原蛋白转化,让伤口变成熟,使得瘢痕生成减少,该过程会持续一段时间。之后再生皮肤伸缩性及弹性能够提高,血管以及其他连接组织重塑。

2 皮肤创伤的治疗方法

现有的皮肤创伤治疗方法包括药物治疗、细胞疗法、基因工程、酶清创法、组织工程以及电刺激法等^[2]。

2.1 药物治疗

皮肤药理学的出现一定程度上促进了皮肤创伤修复的研究进程。西药如抗炎作用药物、抗凝血药物、抗血小板药物等均能对创伤修复的三个阶段起促进作用,从而达到创伤愈合的目的。中医学中则更多地通过活血行瘀、抗炎镇痛等方面来使用中药,从而促进创伤修复,例如冰片、地梅子、当归、益母草、乳香等均已应用于皮肤创伤修复^[3]。近年来,中药单体成分在创伤修复方面的应用的相关研究也在不断推进,丹参、大黄、汉防己、积雪草、人参、地龙及水蛭等中药均有相关实验研究证实其对于皮肤创伤及病理性瘢痕的抑制作用^[4]。

基金项目:吉林省发展和改革委员会 2021 省预算内基本建设资金(创新能力建设)项目。项目编号:2021C041-3。

作者简介:杨敏,讲师,博士,主要从事中药药理学研究。

2.2 细胞疗法

细胞疗法指将具有良好创面修复能力的细胞种植至创口内,从而达到加快创伤愈合速度、减少瘢痕挛缩的目的^[5]。成纤维细胞、骨髓间充质干细胞、角质形成细胞、脂肪来源的 SVF 细胞及血小板均已用于临床治疗。近年来关于毛囊干细胞、皮肤 $\gamma\delta$ T 细胞于创伤修复方面的研究也在不断推进中^[16-17]。

2.3 其他

目前皮肤创伤修复临床治疗方法还包括基因工程、组织工程、酶清创法以及电刺激法。基因工程指通过体外 DNA 重组技术来大量获得对人体有益的蛋白质。在创伤修复方面,可利用基因工程大量合成相关生长因子以促进创伤修复。组织工程指通过组织工程技术及方法研制出近似人体的人工皮肤,用以皮肤创伤缺损修复。但该领域仍不完善,临床应用较有限,仍需进一步创新以及进行相关实验。酶清创法指通过采用具蛋白水解作用的酶类来清除坏死组织,且不破坏邻近组织的方法来达到清创的方法。但酶清创法的安全性以及实用性仍有待商榷,导致近年国内并无过多关于酶应用于创面修复的研究,酶清创法仍需要进一步的临床实验研究进行改善。电刺激法则是通过促进创伤修复的相关机制运行,从而展现出在治疗难愈性溃疡创面、骨折愈合以及瘢痕治疗方面的积极作用。

3 人参皂苷对皮肤创伤的修复

人参皂苷为人参的主要有效成分,其有着诸多的药理作用,现代对于人参化学成分的药理研究也更加靶向精确化。李昕珊等^[8-10]通过建立兔耳瘢痕模型,设立多个给药对照组,通过肉眼观察、镜下观察等发现人参皂苷 Rb1 可抑制瘢痕增生,且抑制增生的效果随药物浓度增加而愈发明显。罗亮等^[11-13]通过实验发现局部注射人参皂苷 Rb1 能抑制活性细胞增殖,血管生成减少,抑制 TGF- β 1 表达,胶原合成减少,有效改善兔耳疤痕的增生,为使用人参皂苷 Rb1 防治疤痕形成提供了理论基础。

刘鹤松、赵自然等^[14-17]通过对兔耳增生性瘢痕中 Bcl-2、Bax、Caspase-3 及细胞色素 C 表达的测定阐明了人参皂苷 Rg3 的使用对兔耳的增生性瘢痕有明显抑制作用。李静平等^[18-20]通过建立糖尿病大鼠模型探讨人参皂苷 Rg3 对于糖尿病引起的创面愈合作用。与糖尿病对照组相比,经人参皂苷 Rg3 应用后,创面表皮增厚,表皮细胞层次清晰,真皮层增厚,胶原排列较整齐,创面炎症反应明显消退,血管增生,肉芽组织形成及胶原较多。

尚瑾等^[21]通过对糖尿病大鼠皮肤中 AGEs 含量检

测,说明了人参皂苷 Rg3 可以减少 AGEs 的体内积蓄,缓解氧化应激反应,提高了 SP 蛋白表达以及胶原纤维组织,改善 bFGF 与 AGEs 间的交联,并且提高了 bFGF 的促增殖能力,阐明了人参皂苷 Rg3 可以调节糖尿病造成的皮肤病理变化。唐梦遥^[22]通过多方实验证明人参皂苷 Rg3 对病理性瘢痕的作用及机制。通过对细胞增殖相关因子 Ki-67 的测定表明人参皂苷 Rg3 对病理性瘢痕成纤维细胞的增殖有明显抑制作用。高浓度(100 μ g/ml)人参皂苷 Rg3 能促进病理性瘢痕成纤维细胞的凋亡。划痕实验、Transwell 实验及定量 PCR 实验表明,人参皂苷 Rg3 能明显抑制病理性瘢痕成纤维细胞的迁移能力以及瘢痕疙瘩成纤维细胞的侵袭能力。定量 PCR、Western Blot 等实验显示,人参皂苷 Rg3 能有效抑制病理性瘢痕成纤维细胞 ECM 的合成并通过干扰 TGF- β /Smad 及 ERK 通路来影响病理性瘢痕成纤维细胞的生物学行为。

周自广^[23]通过多方实验阐明不同浓度的人参皂苷 Rh2 处理的瘢痕疙瘩成纤维细胞中细胞凋亡率均有升高,该成分可能是通过上调 miR-133a-3p 表达从而促进瘢痕疙瘩成纤维细胞凋亡。

4 总结与展望

人参皂苷作为人参主要的成分,研究其对皮肤创伤修复作用,是促进中草药对外科损伤修复理论的充实,有利于促进人参以至中医药产业的发展。其中人参皂苷 Rb1 对增生性瘢痕有较好的抑制效果,人参皂苷 Rg3 在抑制增生性瘢痕、糖尿病等引起的皮肤创伤修复均有较明显的作用,目前药理实验中涉及的药物多为人参皂苷 Rg3 原料药,现研究人参皂苷 Rg3 与快速发展的新型纳米递药系统结合,制备不同的药物制剂,再进行靶向性修饰,构建靶向纳米递药系统,增大递药效率和治疗效果。

近年来,随着中医药逐渐走入国际医疗领域的视野,对于人参皂苷在皮肤创伤修复方面的深入研究,可以为治疗皮肤创伤以及病理性瘢痕等带来更多解决方案,望在今后对于该方面的研究能够逐步解决上述问题,以完善相关研究理念以及临床应用。

参 考 文 献

- [1]周思政,李青峰.皮肤创伤愈合和增生性瘢痕动物模型的研究进展[J].组织工程与重建外科杂志,2018,14(01):48-52.
- [2]李晓康,王舒,于杨,李福秋,姚春丽.皮肤创伤修复研究进展[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,

2016,15(01):62-65.

[3]王婕然,姜晓文,于文会,王海彬.中药外用治疗皮肤创伤修复研究进展[J].动物医学进展,2018,39(08):97-101.

[4]杨明,柯友辉,柯晨,赖敏,苏文婷,张若冰.中医防治增生性瘢痕的基础研究进展 [J]. 中国美容医学,2018,27(01):152-156.

[5]You HJ, Han SK. Cell therapy for wound healing [J]. J Korean Med Sci, 2014, 29: 311-319.

[6]裴卓,周聪,张一鸣,李玉红.毛囊干细胞在皮肤创伤修复中的促进作用[J].中华细胞与干细胞杂志(电子版),2017,7(06):364-368.

[7]王配合,何泽亮,李晓东,安亮恩,卓勤强,刘玲玲.皮肤 $\gamma\delta$ T 细胞在维持上皮完整和伤口愈合中的作用 [J].组织工程与重建外科杂志,2017,13(06):354-356.

[8]李昕珊,岳毅刚,张克勤,孙瑞军,余震.人参皂苷 Rb1 对增生性瘢痕的作用 [J]. 华夏医学,2013,26(06):1061-1065.

[9]李昕珊,岳毅刚,张克勤,孙瑞军,陈乃玲.人参皂苷 Rb₁ 增生性瘢痕影响的研究[J].天然产物研究与开发,2014,26(07):1014-1020.

[10]李昕珊. 人参提取物 Rb1 对兔耳增生性瘢痕的治疗效果[D].桂林医学院,2014.

[11]罗亮,赵炫仲,李昕珊,岳毅刚.人参皂苷 Rb1 注射对兔耳增生性瘢痕中 PCNA 表达的影响[J].中国美容医学,2016,25(11):65-67.

[12]罗亮,邱尧,赵炫仲,李昕珊,岳毅刚.人参皂苷 Rb₁ 对兔耳增生性瘢痕的作用机制研究[J].亚太传统医药,2017,13(05):5-7.

[13]罗亮.人参皂苷 Rb1 治疗兔耳增生性瘢痕相关机制的探索[D].桂林医学院,2017.

[14]赵自然,刘鹤松,张舵,李平亚,路来金.人参皂

苷 Rg3 对兔耳增生性瘢痕的抑制作用[J].吉林大学学报(医学版),2008(04):628-632+730.

[15]刘鹤松,张可佳,吴杰,赵自然.人参皂苷-Rg3 对兔耳增生性瘢痕中 Bcl-2、Bax 表达的影响[J].中国老年学杂志,2011,31(18):3568-3570.

[16]刘鹤松,王芳,吴杰,赵自然.人参皂苷 Rg3 对兔耳增生性瘢痕中 Caspase-3、细胞色素 C 表达的影响[J].中国老年学杂志,2011,31(16):3106-3107.

[17]赵自然,吴杰,张可佳,刘鹤松.人参皂苷-Rg3 抑制增生性瘢痕中增殖细胞核抗原(PCNA)表达的实验研究[J].中国实验诊断学,2011,15(08):1288-1289.

[18]李静平,顾雯,倪艺榕,柯瑾.人参皂苷 Rg3 对糖尿病大鼠难愈创面表皮细胞及血管新生的影响[J].中国药理学通报,2019,35(04):551-556.

[19]李静平,郑永仁,张燕.人参皂苷 Rg3 对糖尿病大鼠创面修复作用的实验研究[J].云南中医中药杂志,2016,37(01):25-28.

[20]起荣林,柯瑾,李静平.人参皂苷 Rg3 对糖尿病皮肤损伤的 AGEs 表达及氧化应激反应的影响 [J].云南中医中药杂志,2019,40(12):51-54.

[21]尚瑾,秦盼月,杨兴鑫,俞捷,李静平.基于皮肤“微环境污染”的人参皂苷 Rg3 修复糖尿病皮肤损伤的作用机理研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化,2022,24(02):582-590.

[22]唐梦遥. 人参皂苷 Rg3 对病理性瘢痕的作用及机制研究[D].上海交通大学,2017.

[23]周自广.人参皂苷 Rh2 调控微小 RNA-133a-3p 对瘢痕疙瘩成纤维细胞凋亡的影响[J].安徽医药,2022,26(05):873-876.